

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038972

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.16

(21) Номер заявки
201990169

(22) Дата подачи заявки
2017.07.27

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ДИМЕТОКСИФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ TLR7, TLR8 ИЛИ TLR9

(31) 11026137

(32) 2016.07.30

(33) IN

(43) 2019.07.31

(86) PCT/US2017/044091

(87) WO 2018/026620 2018.02.08

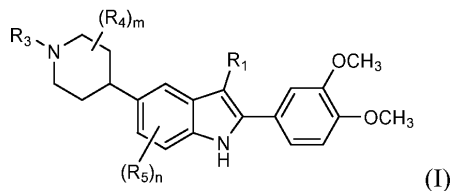
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(56) US-A1-2006235037

(72) Изобретатель:
Дикман Аларик Дж., Додд
Шармпал С., Муссари Кристофер П.,
Хакье Тасир С., Посс Майкл А.,
Ломбардо Луис Дж., Макор Джон Е.
(US), Пасуноори Лаксман, Кумар
Срееканта Ратна (IN)

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

(57) Описаны соединения формулы (I)



или их соли, где R₁, R₃, R₄, R₅, m и n определены в данном описании. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, или 8, или 9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения полезны при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

B1

038972

038972

B1

Перекрестная ссылка

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент Индии №. 201611026137, поданной 30 июля 2016 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

Описание

Настоящее изобретение в целом относится к диметоксифенилзамещенным соединениям индола, полезным в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинации. В настоящем документе предложены диметоксифенилзамещенные индольные соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и способам ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Члены семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов распознает молекулярные паттерны, происходящие от инфекционных организмов, включая бактерии, грибки, паразитов и вирусы (см. Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адапторных молекул в консервативный цитоплазматический мотив в рецепторе, называемый доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). За исключением TLR3, все TLR рекрутируют адапторную молекулу MyD88. Семейство рецепторов IL-1 также содержит цитоплазматический мотив TIR и рекрутирует MyD88 при связывании лиганда (см. Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)). Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденной иммунной системы, которые участвуют в защите первой линии. Как паттерн-распознающие рецепторы, TLR защищают от чужеродных молекул, активируемые патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP), или при повреждении ткани, активируемые дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами (DAMP). Всего было идентифицировано 13 членов семейства TLR, 10 у человека, которые локализованы либо на поверхности клетки, либо в эндосомальном компартменте. TLR7-9 находятся среди тех, которые расположены эндосомально и распознают одноцепочечную RNA (TLR7 и TLR8) или неметилированную одноцепочечную DNA, содержащую мотивы цитозин-фосфат-гуанин (CpG) (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать различные воспалительные реакции (продуцирование цитокинов, активация В-клеток и продуцирование IgG, ответная реакция на интерферон I типа). В случае аутоиммунных расстройств aberrантная продолжительная активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению болезненных состояний. Принимая во внимание, что сверхэкспрессия TLR7 у мышей, как было показано, усугубляет аутоиммунное заболевание, было обнаружено, что у мышей нокаут по TLR7 защищает от заболевания у предрасположенных к волчанке мышей линии MRL/lpr. Двойной нокаут по TLR7 и 9 показал дополнительную повышенную защиту.

Поскольку многочисленные состояния могут принести пользу при лечении, включающем модуляцию цитокинов, продукцию IFN и активность В-клеток, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7 и/или TLR8 и/или TLR9, и способы применения этих соединений могут обеспечить существенные терапевтические преимущества для целого ряда пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу диметоксифенилзамещенных соединений индола, которые, как установлено, являются эффективными ингибиторами передачи сигналов через TLR7/8/9. Эти соединения предложены для применения в качестве лекарственных препаратов с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и показателями токсичности, которые важны для их лекарственной способности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые полезны в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9 и полезны для лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, или их стереоизомерам, 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, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, 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, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из со-

единений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

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

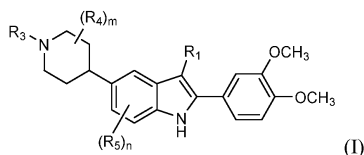
Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений формулы (I), включая их соли, сольваты и пролекарства. Настоящее изобретение также предлагает по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их соли, сольваты и пролекарства для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для изготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9, таких как аллергическое заболевание, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания. Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут применяться для обработки, предотвращения или лечения различных состояний, связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, полезны для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или расстройств в различных терапевтических областях, таких как аллергическое заболевание, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде по мере раскрытия изобретения.

Подробное описание

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



или его фармацевтически приемлемой соли,
где R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил), или тетрагидропиранил;

R_3 представляет собой:

(a) $-\text{L}_1-\text{A}$ или

(b) H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{CR}_x(\text{OH})\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_y$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{гидроксиалкил})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_y$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHC}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{фторалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{хлоралкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{цианоалкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{цианоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_y(\text{C}_{1-6}\text{гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{фторалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{гидроксифторалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{гидроксиалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x((\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{алкил}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{цианоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{OH})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{фторалкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{гидроксиалкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{цианоалкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})(\text{C}_{1-3}\text{гидроксиалкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{фторалкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ или $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_y\text{R}_y$;

L_1 представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_2\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{гидроксиалкил})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{гидроксиалкил})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)\text{CR}_x\text{R}_x-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ или $-\text{S}(\text{O})_2-$;

A представляет собой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 4-оксаспиро[2.5]октанил, 7-азаспиро[3.5]-

нонанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 9-азабицикло[3.3.1]нонанил, адамантанил, азепаанил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазепанил, дигидроинонил, дигидропиримидинонил, диоксидоизотиазолидинил, диоксидотиазинанил, диоксотетрагидротифенил, диоксотетрагидротипиранил, диоксотиоморфолинил, фуранил, имидазолил, имидазолидинонил, индолил, изохинолинил, изоксазолил, морфолинил, морфолинонил, нафталинил, октагидроциклопента[b]пиранил, оксазолидинонил, оксадиазолил, оксетанил, оксазолил, фенил, пиперидинил, пиперидинонил, пиперазинил, пиперазинонил, пиразинил, пиразолил, пиридазинонил, пиридинонил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролил, хинолинил, хинолизинонил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетраразолил, тиadiaзолил, тиазолил или триазолил, где каждый замещен $-L_2-R_a$ и от 0 до 4 R_b ;

L_2 представляет собой связь или $-CR_xR_x-$;

R_a представляет собой:

(a) H, F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-5} гидроксикал, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-O(C_{1-3}$ фторалкил), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ алкил), $-NR_xC(O)(C_{1-4}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-5}$ алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкил), $-C(O)CH_2N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-3}$ цианоалкил), $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ или $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ алкил);

(b) C_{3-6} циклоалкил или $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкил), где каждый циклоалкил замещен от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксикала, C_{1-3} фторалкила и $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил); или

(c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, $-NR_xA_1$ или $-C(O)NR_xA_1$, где A_1 представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазолил, морфолинил, октагидропирроло[3.4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиadiaзолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксикала, $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xR_x$, фенила, трифторметилфенила, $-CH_2$ (бромфенил) и $-CH_2CH_2$ (пирролидинил);

каждый R_b независимо представляет собой F, $-CH_3$, $-CF_3$ или $-OCH_3$;

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

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

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

каждый R_4 независимо представляет собой F или $-OH$ или

два R_4 , присоединенных к одному и тому же атому углерода, образуют $=O$;

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

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1 или 2.

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

R_1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2$ (циклопропил) или тетрагидропиранил;

R_3 представляет собой:

(a) $-L_1-A$ или

(b) H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-5} гидроксикал, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-2}NHC(O)(CH_2)_{1-4}C\equiv CH$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкил), $-C(O)(C_{1-3}$ хлоралкил), $-C(O)CH_2O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)(C_{1-3}$ гидроксикал), $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)$ (тетрагидрофуранил), $-C(O)$ (тетрагидропиранил), $-C(O)$ (пиперидинил), $-C(O)$ (этоксипиперидинил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ цианоалкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ цианоалкил), $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ гидроксикал), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ фторалкил), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3}$ гидроксикал), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4}$ алкил)), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ алкил), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ гидроксифторалкил), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6}$ гидроксикал), $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ цианоалкил), $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ гидроксикал), $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-5}$ алкил), $-C(O)CH_2NR_xC(O)(C_{1-3}$ цианоалкил) или $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3}$ алкил);

L_1 представляет собой связь, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)CR_xR_xNR_x-$, $-C(O)CR_xR_xO-$ или $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$;

A представляет собой кольцо, выбранное из адамантана, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, азепаанила,

С₃₋₆циклоалкила, diaзепанила, фурианила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафта-
ленила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиразинила, пиразолила, пиридинила, пирро-
лидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиадиазолила и
тиазолила, каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b;

L₂ представляет собой связь или -CR_xR_x-;

R_a представляет собой:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃алкил),
-(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃алкил), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄алкил), -(CR_xR_x)₁₋₃NH₂, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C₁₋₄алкил),
-O(C₁₋₃фторалкил), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄алкил),
-(CR_xR_x)₁₋₃C(O)OH, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NH(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₄алкил), -C(O)CH₂N(C₁₋₃алкил)₂,
-C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)NH(C₁₋₃цианоалкил), -C(O)NR_x(C₁₋₄алкил), -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂,
-C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x или -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃алкил);

(b) С₃₋₆циклоалкил или -C(O)NH(С₃₋₆циклоалкил), где каждый циклоалкил замещен от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃фторалкила и -C(O)O(C₁₋₃алкил); или

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁ или -C(O)NHA₁, где A₁ представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазолил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, -C(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)O(C₁₋₃алкил), -NR_xR_x, фенила, трифторметилфенила, -CH₂(бромфенил) и -CH₂CH₂(пирролидинил);

каждый R₄ независимо представляет собой F или -OH или два R₄, присоединенных к одному и тому же атому углерода, образуют =O;

R₅ представляет собой F, -CH₃ или -OCH₃;

R_b представляет собой -CH₃;

каждый R_x независимо представляет собой H или -CH₃;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0 или 1.

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

R₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(циклопропил) или тетрагидропиранил;

R₃ представляет собой:

(a) -L₁-A или

(b) H, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃,
-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NR_xR_x, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃),
-(CH₂)₁₋₂NHC(O)(CH₂)₁₋₄C≡CH, -S(O)₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)(C₁₋₃гидрокси-
алкил), -C(O)(C₁₋₂хлоралкил), -C(O)(C₁₋₃фторалкил), -C(O)CH₂O(C₁₋₃алкил), -C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂алкил),
-C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)(тетрагидрофуранил), -C(O)(этоксипиперидинил), -C(O)NR_xCH₂CN,
-C(O)NH(C₁₋₃алкил), -C(O)NR_xCH₂C(O)NH₂, -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂,
-C(O)NR_xC(R_x)₃, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_xCH₂CN, -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)(C₁₋₂алкил),
-C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂алкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OH,
-C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂фторалкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂C(O)N(C₁₋₂-
алкил)₂, -C(O)CH₂NR_x(CH(CH₂OH)(C₁₋₄алкил)), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₄гидроксиалкил), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅-
алкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆гидроксиалкил), -C(O)CH₂CH₂NR_xR_x,
-C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_x(C₁₋₃алкил), -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x,
-C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CN, -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x,
-CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃гидроксиалкил), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xR_x,
-CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂алкил), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃алкил),
-CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅алкил), -C(O)CH₂NR_xC(O)CH₂CH₂CH₂CN или
-C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂алкил);

L₁ представляет собой связь, -CHR_x-, -CHR_xC(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-,
-C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NR_x-, -C(O)CH₂O- или -C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂-;

A представляет собой кольцо, выбранное из адамантанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азапанила, С₃₋₆циклоалкила, diaзепанила, фурианила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафта-
ленила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиразинила, пиразолила, пиридинила, пирро-
лидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиадиазолила и
тиазолила, каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b; и

R_a представляет собой:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃,
-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -OCF₃,
-S(O)₂NR_xR_x, -OCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₂алкил), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂C(O)OH,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$;

(b) C_{3-6} циклоалкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил})$, где каждый циклоалкил замещен от 0 до 1 заместителем, выбранным из $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-2} фторалкила и $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$; или

(c) A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$, где A_1 представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазол, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазол, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиadiaзолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, фенила, трифторметилфенила, $-\text{CH}_2$ (бромфенил) и $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пирролидинил).

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

R_1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил) или тетрагидропиранил;

R_3 представляет собой:

(a) $-\text{L}_1-\text{A}$; или

(b)

H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$;

L_1 представляет собой связь, $-\text{CHR}_x-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$;

A представляет собой кольцо, выбранное из адамантанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азепанила, циклогексила, цикlopентила, циклопропила, diaзепанила, фуранила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафталенила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиразинила, пиразолила, пиридинила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиadiaзолила и тиазолила, каждый замещен $-\text{L}_2-\text{R}_a$ и от 0 до 4 R_b ;

L_2 представляет собой связь или $-\text{CHR}_x-$;

R_a представляет собой:

(a) H , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкил, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

(b) C_{3-6} циклоалкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{циклоалкил})$, где каждый циклоалкил замещен от 0 до 1 заместителем, выбранным из $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$; или

(c) A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$, где A_1 представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазолил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, фенила, трифторметилфенила, $-\text{CH}_2$ (бромфенил) и $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (пирролидинил); и

каждый R_4 независимо представляет собой F или $-\text{OH}$ или два R_4 , присоединенных к одному и тому же атому углерода, образуют $=\text{O}$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_3 представляет собой $-\text{L}_1-\text{A}$.

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

R_3 представляет собой

H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ или
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение выбрано из:

2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола гидрохлорида (1); 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола дигидрохлорида (2); 5-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (3); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((2-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (4); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ола (5); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1H-индола (6); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (7); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(1-фенилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (8); 5-(1'-бензил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (9); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1H-индола (10); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индола (11); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этан-1-она (12); этил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (13); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-2-амин (14); 5-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)хинолина (15); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (16); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (17); 2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)хинолина (18); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметилнафталин-1-амин (19); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пиридин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (20); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (21); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1',2',2',6',6'-пентаметил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индола (22); 5-(1'-циклопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (23); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-этил-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1H-индола (24); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (25); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индола (26); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (27); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пиридин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (28); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1-метил-1H-пиррол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (29); 2-(4-(2-(3,4-

диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин (30); 6-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)изохинолина (31); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)хинолина (32); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (33); 5-(1-(4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (34); 2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)хинолина (35); 8-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)хинолина (36); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилина (37); 3-(4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)феноксид)-N,N-диметилпропан-1-амин (38); 5-(1-(4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (39); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (40); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазола (41); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (42); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (43); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-этил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (44); 5-(1-((1-бензилпирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (45); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(4-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (46); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пиридин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (47); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(2',2',6',6'-тетраметил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (48); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-((1-метилпиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (49); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(3,3,3-трифторпропил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (50); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(2-метилбутил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (51); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропан-1,2-диола (52); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(3-(метилтио)пропил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (53); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-(2-этилбутил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (54); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-пентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (55); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)бутан-2-ол (56); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-(5-метоксипентил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (57); 5-(1'-(циклогексилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-

метил-1Н-индола (58); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (59); этил 2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)циклопропан-1-карбоксилата (60); 5-(1'-циклобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (61); 5-(1'-циклопентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (62); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-пропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (63); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(тиофен-2-илметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (64); 5-(1'-(циклопентилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (65); 5-(1'-(втор-бутил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (66); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(3-метилциклогексил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (67); 5-(1'-циклогексил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (68); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола (69); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)бутановой кислоты (70); 5-(1'-(втор-бутил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (71); 2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)тиазола (72); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(3-(трифторметил)циклогексил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (73); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(тетрагидрофуран-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (74); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-неопентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (75); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-(фуран-2-илметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (76); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (77); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-((1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (78); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(3-метилциклогексил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (79); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(4-метилциклогексил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (80); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1''-метил-[1,4':1',4''-терпиперидин]-4-ил)-1Н-индола (81); 5-(1'-бутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индола (82); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1'-(оксетан-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (83); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)циклогексан-1-ола (84); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(1-изобутилпирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1Н-индола (85); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-изобутил-N-метилциклогексан-1-амин (89); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-

ил)пиперидин-1-ил)-N-изобутилциклогексан-1-амин (90); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(1-метилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (91); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1H-индола (92); 5-(1-(1-циклопентилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (93); 5-(1-(1-(циклопропилметил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (94); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(1-изобутилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1H-индола (95); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(1-(оксетан-3-ил)азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (96); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(1-этилазепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1H-индола (97); трет-бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этилкарбамата (99); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-амин (100); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пиперидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (101); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилпропан-1-амин (102); 5-(1-(азепан-4-ил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (103); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (104); 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)циклогексан-1-амин (105); 5-([1,3'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола (106); (S)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пирролидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (107); (R)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(1-(пирролидин-2-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (108); N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-N-метилоксетан-3-амин (109); N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-N,2-диметилпропан-1-амин (110); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-этил-N-метилэтан-1-амин (111); N-(циклопропилметил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (112); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этан-1-он (113); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1,3-диметил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (114); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,6-диметил-1H-индола ди-трифторуксусной кислоты (115); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изобутил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этанон трифторуксусной кислоты (116); 2-(4-(3-(циклопропилметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамина ди-трифторуксусной кислоты (117); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-(метиламино)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрила ди-трифторуксусной

кислоты (118); 2-(3,4-2-(4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусной кислоты (119); 3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (120); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-пропил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (121); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (122); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (123); 5-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-2-метилоксазола (124); 5-(1'-((1Н-имидазол-4-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индола (125); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-2-метилоксазола (126); этил 5-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксилата (127); 5-(1'-((1Н-индол-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индола (128); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((2-метил-1Н-индол-3-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (129); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-1,2,3-тиадиазола (130); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((3-метил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (131); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-((1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-этил-1Н-индола (132); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (133); 5-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)оксазола (134); 2-(1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этил)оксазола (135); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (136); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (137); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-3,5-диметилизоксазола (138); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((3-метилтиофен-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (139); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((5-метилтиофен-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (140); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((5-фенилтиофен-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (141); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((тиофен-3-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (142); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((5-фенилфуран-2-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (143); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-((1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-

этил-1Н-индола (144); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)бутан-1,4-диола (145); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-(фуран-3-илметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (146); 5-(1'-бензил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индола (147); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-этил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (149); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (150); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (151); 5-(1'-циклопентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индола (152); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-((2-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (153); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусной кислоты (155); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксипропил)амино)этан-1-она (157); 2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (158); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)этан-1-она (159); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(гидроксиметил)циклопентил)амино)этан-1-она (160); 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)ацетонитрила (161); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-(диметиламино)циклогексил)амино)этан-1-она (162); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(((1г,3s,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)амино)этан-1-она (163); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этан-1-она (164); 2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (165); 2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (166); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-она (167); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (168); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (169); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изопропил(метил)амино)этан-1-она (170); 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (171); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (172); (R)-1-(4-(2-(3,4-

диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-она (173); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)этан-1-она (174); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетата (175); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (176); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(тиазол-2-иламино)этанона (177); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (178 и 179); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (180); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (181); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (182); (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (183); трет-бутил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (184); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (185); (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (186); (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(4-метилпиперидин-4-ил)метанона (187); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусной кислоты (188); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (189); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (190); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (191); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метокси-1Н-индола (192); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (193); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола гидрохлорида (194); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (196); 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола дигидрохлорида (197); 5-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (198); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (199); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (200); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (201); 5-(1'-циклопентил-[1,4'-

бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (202); 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)-N,N-диэтилацетамида, TFA (203); 3-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)-N,N-диэтилпропанамида (204); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (205); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (206); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (207); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амина (208); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (209); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксипропил)амино)этан-1-она (210); 2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (211); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)этан-1-она (212); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(гидроксиметил)циклопентил)амино)этан-1-она (213); 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)ацетонитрила (214); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-(диметиламино)циклогексил)амино)этан-1-она (215); 2-((3-(трет-бутил)-1Н-пиразол-5-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (216); 2-(((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (217); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(((1г,3s,5R,7S)-3-гидроксиядамантан-1-ил)амино)этан-1-она (218); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этан-1-она (219); 2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (220); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)этан-1-она (221); 2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (222); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-она (223); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (224); 1-

(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (225); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (226); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изопропил(метил)амино)этан-1-она (227); 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)ацетамида (228); 2-(4-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-N-изопропилацетамида (229); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-(2-гидроксиэтокси)этил)амино)этан-1-она (230); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино)этан-1-она (231); 2-(((1г,4г)-4-аминоциклогексил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (232); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидроксипентан-2-ил)амино)этан-1-она (233); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино)этан-1-она (234); (S)-2-((2,3-дигидроксипропил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (235); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксициклопентил)амино)этан-1-она (236); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидроксипентил)амино)этан-1-она (237); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-она (238); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метил-1,4-дизапан-1-ил)этан-1-она (239); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этан-1-она (240); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (241); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-она (242); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (243); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этан-1-она (244); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)этан-1-она (245); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-

гидроксициклогексил)амино)этан-1-она (246); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (247 и 248); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (249 и 250); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)этан-1-она (251); N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)гекс-5-инамид (252); (S)-3-амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (253); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (254 и 255); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (256); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бутан-1-она (257); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (258); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (259); N-(3-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид (260); 2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазола (261); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (262); 5-(1-(4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (263); 3-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила (264); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-этилбутил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (265); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((2-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (266); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((4-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (267); 5-(1-((1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (268); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (269); 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилина (270); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (271); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (272); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)ацетамида (273); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-

метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (274); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (275); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида (276); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)ацетамида (277); (S)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-она (278); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-((1R,4R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)ацетамида (279); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамида (280 и 281); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (282 и 283); (S)-2-(3-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (284); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-изопропилпиперидин-3-карбоксамида (285); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (286); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (287); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-изопропил-N-метилпиперидин-3-карбоксамида (288); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (289); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (290); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (291); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3S)-3-(3-гидроксипиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (292); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (293); (S)-2-(3-(4-(4-бромбензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (294); (S)-N-(2-ацетамидоэтил)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

оксоэтил)пиперидин-3-карбоксамида (295); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)пиперидин-3-карбоксамида (296); (S)-N-(цианометил)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксамида (297); (S)-N-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксамида (298); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3S)-3-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (299); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3S)-3-(2,5-диметилпирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (300); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((S)-3-(S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (301); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-изопропилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (302); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (303); (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-изопропил-N-метилпиперидин-3-карбоксамида (304); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (305); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (306); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (307); (R)-N-(цианометил)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксамида (308); (R)-N-(2-амино-2-оксоэтил)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксамида (309); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3R)-3-(октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (310); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3R)-3-(2,5-диметилпирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (311); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (312); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанона (313); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-

изопропоксиэтан-1-она (314); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)этан-1-она (315); трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (316); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетата (317 и 318); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (319 и 320); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (321, 322, 323 и 324); 5-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (325); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-2-она (326); 3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (328); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (329); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она (330); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(1Н-имидазол-1-ил)бутан-1-она (331); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-индол-3-ил)этан-1-она (332); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутанамида (333); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-имидазол-4-ил)этан-1-она (334); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этан-1-она (335); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (336); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(1Н-индол-1-ил)пропан-1-она (337); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диметиламино)фенил)этан-1-она (338); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-она (339); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-она (340); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-тетразол-5-ил)этан-1-она (341); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразин-2-ил)этан-1-она (342); N-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)ацетамида (343); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(1Н-пиррол-1-ил)пропан-1-она (344); 1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (345); 4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-

трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметил-4-оксобутанамида (346); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метилсульфонил)этан-1-она (347); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (348); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)этан-1-она (349); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (350); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметиламино)бутан-1-она (351); (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксibuтан-1-она (352); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксibuтан-1-она (353); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (354); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (355); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамида (356); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-фенэтилпиперидин-1-карбоксамида (357); 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-(фуран-2-илметил)пиперидин-1-карбоксамида (358); 1-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (359); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)ацетамида (360); 1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (361); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этан-1-она (362); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (363); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этан-1-она (364); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-N-метилацетамида (365); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (366); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилацетамида (367); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (368); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-

ил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-карбоксамид (369); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида (370); (R)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (371); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-этилацетамида (372); (R)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (373); (S)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (374); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамида (375); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)ацетамида (376); N-(втор-бутил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (377); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(пентан-3-ил)ацетамида (378); N-(2-ацетамидоэтил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (379); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (380); N-(цианометил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (381); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамида (382); N-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (383); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(4-сульфамойлфенэтил)ацетамида (384); N-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (385); 2-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)этан-1-сульфоокислоты (386); N-(5-(трет-бутил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (387); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)ацетамида (388); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола (389); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид (391 и 392); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-

(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (393); (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-метилбутан-2-ил)амино)этан-1-она (394); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (395); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (396); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (397); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метокси-1Н-индола (398); 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (399); 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (400); 2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (401); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (402); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (404); (R)-2-((2,3-дигидроксипропил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (405); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидроксипропил)амино)этан-1-она (406); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этан-1-она (407); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этан-1-она (408); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (409); 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)этан-1-она (410); N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)гепт-6-инамида (411); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (412); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (413); трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (414); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (415); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (416); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-3-метил-1Н-индола (417); 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (418 и 420-421) и 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамида (419).

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных признаков. Изобретение охватывает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, отмеченных здесь. Понятно, 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 следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I) для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

Один вариант осуществления относится к применению соединения формулы (I) для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, где указанное заболевание выбрано из системной красной

волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

Один вариант осуществления относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

Один вариант осуществления относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, где указанное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

Определения

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для образования отдельного взятого варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены для образования их подкомбинаций. Варианты осуществления, обозначенные в данном документе как примерные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации и не являются ограничивающими.

Если в настоящем документе конкретно не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число.

Используемое здесь выражение "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода, достаточные для насыщения валентностей.

Определения, изложенные в данном документе, обладают приоритетом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенными в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, поскольку они используются во всем описании изобретения (если они не ограничены иным образом в конкретных случаях) либо по отдельности, либо как часть большей группы.

Во всем описании специалистом в данной области могут быть выбраны группы и их заместители для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с условным обозначением, используемым в данной области техники,  используется в структурных формулах в данном документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Термины "галоген" и "галоген" в контексте данного документа 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.

Термин "алкил" в контексте данного документа относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с нормальной 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, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и i-пропил), бутил (например, н-бутил, i-бутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда числа встречаются в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс более конкретно определяет количество атомов углерода, которое может содержать определенная группа. Например, "C₁₋₆алкил" обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью с 1-6 атомами углерода.

Термин "фторалкил" в контексте данного документа предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с нормальной неразветвленной цепью, замещенных одним или более атомами фтора.

Например, "C₁₋₄фторалкил" предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или более атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин "хлоралкил" в контексте данного документа предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с нормальной неразветвленной цепью, замещенных одним или более атомами хлора.

Например, "C₁₋₄хлоралкил" предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или более атомами хлора. Типичные примеры хлоралкильных групп включают, но не ограни-

чиваются ими, $-\text{CCl}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$.

Термин "цианоалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной неразветвленной цепью, замещенные одной или более цианогруппами. Например, "цианоалкил" включает $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ и C_{1-4} цианоалкил.

Термин "аминоалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной неразветвленной цепью, замещенные одной или более аминогруппами. Например, "аминоалкил" включает $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и C_{1-4} аминоалкил.

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

Термин "гидроксифторалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с нормальной неразветвленной цепью, замещенные одной или более гидроксильными группами и одним или более атомами фтора. Например, "гидроксифторалкил" включает $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксифторалкил.

Термин "циклоалкил" в контексте данного документа относится к группе, образованной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода.

Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа "C", этот нижний индекс с большей конкретностью определяет количество атомов углерода, которое может содержать определенная циклоалкильная группа.

Например, " C_{3-6} циклоалкил" обозначает циклоалкильные группы с 3-6 атомами углерода.

Термин "алкокси" в контексте данного документа относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, " C_{1-3} алкокси" обозначает алкоксигруппы с 1-3 атомами углерода.

Термины "фторалкокси" и "-O(фторалкил)" представляют собой фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь ($-\text{O}-$). Например, " C_{1-4} фторалкокси" предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 и C_4 фторалкокси групп.

Термин "алкоксиалкокси" в контексте данного документа относится к алкоксигруппе, присоединенной через ее атом кислорода к атому углерода во второй алкоксигруппе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например метоксиметоксигруппе ($-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$). Например, " C_{2-4} алкоксиалкокси" обозначает алкоксиалкокси группы с 2-4 атомами углерода, такие как $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Термин "бензил" в контексте данного документа относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой. Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, если позволяет валентность.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения пригодны для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска. Соединения формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лиофилизация может использоваться для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" обозначает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или более молекулами растворителя, как органического, так и неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В определенных случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как фазу раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, ацетонитрильные сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны в данной области. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в следующих работах:

- The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- 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 для получения композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 99% соединения формулы (I) ("по существу чистое"), которая затем используется или применяется для составления рецептуры, как описано в данном документе. Такие "по существу чистые" соединения формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и формирование препарата в эффективный терапевтический агент. Настоящее изобретение предназначено для осуществления стабильных соединений.

"Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению в отдельности, или количества заявленной комбинации соединений, или количества соединения по настоящему изобретению в сочетании с другими активными ингредиентами, эффективного для действия в качестве ингибитора TLR7/8/9 или эффективного для лечения или предотвращения аутоиммунных и/или воспалительных состояний, таких как SLE, IBD, множественный склероз (MS) и синдром Шегрена, и ревматоидный артрит.

В контексте данного документа "лечение" или "терапия" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают (a) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но еще не было диагностировано как имеющее его; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т.е. осуществление регресса этого болезненного состояния.

Предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют тот же атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно меченые соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, с использованием подходящего изотопно меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает дейтерированные метильные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

Полезность.

Иммунная система человека формировалась для защиты организма от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы гарантируют, что различные клеточные компоненты иммунной системы нацелены на чужеродные вещества или организмы, не нанося при этом постоянного или значительного повреждения человеку. В то время как иницирующие факторы в настоящее время не совсем понятны, при аутоиммунных болезненных состояниях иммунная система направляет свою воспалительную реакцию на органы-мишени у пораженного индивида. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим или первичным поражением целевого органа или тканей; таких как сустав в случае ревматоидного артрита, щитовидная железа в случае тиреоидита Хашимото, центральная нервная система в случае множественного склероза, поджелудочная железа в случае диабета типа I и кишечник в случае воспалительного заболевания кишечника. Соединения по изобретению ингибируют передачу сигналов через Toll-подобный рецептор 7 или 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинации. Соответственно, соединения формулы (I) полезны при лечении состояний, связанных с ингибированием передачи сигналов через один или более из TLR7, TLR8 или TLR9. Такие состояния включают заболевания, связанные с рецепторами TLR7, TLR8 или TLR9, при которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

В контексте данного документа термины "лечение" или "терапия" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают (a) предотвращение или задержку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к этому болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) подавление болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или облегчение, уменьшение интенсивности, ослабление или излечение заболевания или расстройства и/или его симптомов.

Ввиду своей активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9 соединения формулы (I) полезны при лечении заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR7, TLR8 или TLR9, но не ограничиваясь ими, воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, астма, болезнь "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка, псориаз; аутовоспалительных заболеваний, включая криопирин-связанные периодические синдромы (CAPS), периодический синдром, связанный с рецепторами TNF (TRAPS), семейная средиземноморская лихорадка (FMF), болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагра, подагриче-

ский артрит; расстройств метаболизма, включая диабет 2-го типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; деструктивных поражений костей, таких как заболевание, связанное с резорбцией костей, остеоартроз, остеопороз, множественная миелома, связанная с поражением костей; пролиферативных расстройств, таких как острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризация роговицы и инфантильные гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, онкологических и вирусных заболеваний, таких как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусный (CMV) ретинит, СПИД, соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают, без ограничения, панкреатит (острый или хронический), астму, аллергические реакции, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению gravis, множественный склероз, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит при краснухе, острый синовит, недостаточность β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную форму малярии, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией костей, отторжения аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, кахексию, обусловленную инфекцией, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, пирез, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию роговицы и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая острый гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и цитомегаловирусный ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при инфаркте миокарда, гипоксию органов, васкулярную гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид синтазой-2 и обычную пузырчатку. В этот вариант осуществления включены способы лечения, при которых состояние выбрано из волчанки, включая волчаночный нефрит и системную красную волчанку (SLE), болезнь Крона, язвенный колит, отторжение аллотрансплантата, ревматоидный артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и обычную пузырчатку. Также включены способы лечения, при которых состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, включая реперфузионные повреждения при церебральной ишемии в результате инсульта и реперфузионное повреждение сердца в результате инфаркта миокарда. Другим способом лечения является тот, при котором заболевание представляет собой множественную миелому.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) полезны при лечении рака, включая макроглобулинемию Вальденстрема (WM), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), кожную диффузную В-крупноклеточную лимфому и первичную лимфому (CNS).

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцибельных провоспалительных белков, таких как простагландин-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS-2), также называемая как циклооксигеназа-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, другие связанные с TLR7/8/9 состояния включают отек, анальгезию, лихорадку и боль, такую как нейромышечная боль, головная боль, боль, вызванная раком, зубная боль и боль при артрите. Соединения по изобретению также могут быть использованы для лечения вирусных инфекций в ветеринарии, таких как лентивирусные инфекции, включая, но не ограничиваясь ими, вирус инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, включая вирус иммунодефицита кошек, вирус иммунодефицита крупного рогатого скота и вирус иммунодефицита собак. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких состояний, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. "Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению, которое при введении отдельно или в комбинации эффективно для ингибирования аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

Способы лечения состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут включать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации с каждым и/или другими подходящими терапевтическими агентами, полезными для лечения таких состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" также предназначено для включения количества комбинации заявленных соединений, которое эффективно для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

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

Вышеуказанные другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут применяться, например, в таких количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (PDR) или в иных случаях, как определено специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) могут быть введены до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным лечить состояния, связанные с рецепторами TLR7/8/9, включая заболевания, опосредованные рецептором семейства IL-1, как описано выше. Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические агенты, как описано выше, и рецептуры могут быть составлены, например, с использованием стандартных твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательных веществ, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т.д.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области технологии приготовления лекарственных средств.

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

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области, для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим. Состав фармацевтически приемлемых носителей подбирается в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Они включают, без ограничения, тип и природу формулируемого активного агента; субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции и терапевтическое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по ряду причин, например для стабилизации активного агента, связующих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Соединения согласно формуле (I) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости данного типа лечения или количества соединения формулы (I), которое необходимо доставить. В данное изобретение также включен класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или более нетоксичных, фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей и/или вспомогательных веществ (совместно именуемых в настоящем документе как "вещества-носители") и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно, в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Соединения и композиции по настоящему изобретению могут, например, быть введены перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интрастернально в стандартных дозированных составах, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и основы лекарственного средства. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например стеарат магния, и распадающееся вещество, такое как кросповидон. Смесь носителей может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в виде таблетки. Фармацевтическую композицию можно вводить,

например, в виде пероральной лекарственной формы или инфузии.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно изготавливается 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 около 0.1 до 1000 мг, предпочтительно от около 0.25 до 250 мг и более предпочтительно от около 0.5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с использованием стандартных методик.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может, например, доставляться перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Примеры пероральных препаратов включают, но не ограничиваются ими, например, таблетки, троше, пастилки для рассасывания, водные и масляные суспензии, растворимые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любыми способами, известными в данной области, для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые препараты, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может содержать по меньшей мере один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, мягчителей, антиоксидантов и консервантов. Например, таблетка может быть приготовлена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и распадающиеся агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо без покрытия, либо покрыта известными способами либо для маскировки неприятного вкуса горького на вкус лекарственного средства, либо для замедления распада и абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, тем самым поддерживая действие активного ингредиента в течение более длительного периода. Типичные водорастворимые маскирующие вкус вещества включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные замедляющие вещества включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы. Твердые желатиновые капсулы могут, например, быть приготовлены 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 водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть приготовлена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные вспомогательные вещества, подходящие для изготовления водной суспензии, включают, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил и н-пропил п-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, включая, но не ограничиваясь ими, 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; или 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. Чтобы получить приятную на вкус

маслянистую суспензию, к масляной суспензии может быть добавлен по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая, но не ограничиваясь ими, например, антиоксидант, такой как, например, бутилгидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере одним суспендирующим агентом и/или по меньшей мере одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты являются такими, как уже описано выше. Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы могут также содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители; ароматизаторы и красители. Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I) может, например, быть приготовлена 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 получена, но не ограничена ими, например, из растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, например, природные фосфатиды, например соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) образуют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу рецептур крема. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования в препарате по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат один или с воском или другие вещества, хорошо известные в данной области. Соединения формулы (I) могут, например, также доставляться внутривенно, подкожно и/или внутримышечно путем любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Типичные инъекционные формы включают, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или маслянистые суспензии. Композиции для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекций. Эти растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или более носителей или разбавителей, приведенных для использования в составах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие адъюванты и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может вводиться путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (т.е. каптизолом), солюбилизацией соразвителем (т.е. пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т.е. Tween 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

Стерильную инъекционную микроэмульсию масло-в-воде можно, например, получить путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения масляной фазы, содержащей формулу (I), со смесью воды и глицерина; и 3) обработки этой комбинации для образования микроэмульсии.

Стерильную водную или маслянистую суспензию можно приготовить в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензия может быть приготовлена с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как,

например, 1,3-бутандиол; и стерильная маслянистая суспензия может быть приготовлена с использованием стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или суспендирующей среды, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-альфа-токоферолполиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Tweens, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF) или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, динатрийгидрофосфат, калийгидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут преимущественно использоваться для улучшения доставки соединений формул, описанных в настоящем документе. Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут подвергаться обработке в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами для получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут подвергаться общепринятым фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать известные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т.д. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно приготовлены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты. Количество вводимых соединений и схема приема для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями по настоящему изобретению зависит от множества факторов, включая возраст, вес, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, степень тяжести заболевания, путь и частоту введения, а также конкретное используемое соединение. Таким образом, режим дозирования может варьироваться в широких пределах, но может быть определен согласно обычной практике с использованием стандартных методик. Суточная доза от около 0.001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 0.0025 до около 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от около 0.005 до 10 мг/кг массы тела, может быть действенной. Суточная доза может вводиться от одной до четырех доз в день. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу на двухдневный цикл.

В терапевтических целях активные соединения по настоящему изобретению обычно объединяют с одним или более адъювантами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, который может быть представлен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и, необязательно, дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, адъюванта и несущей среды. Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное здесь, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. В контексте данного документа изделие предназначено для включения, но не ограничивается ими, наборов и упаковок. Изделие по настоящему изобретению содержит (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где композиция содержит первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) листовку-вкладыш в упаковку, в которой указано, что указанная фармацевтическая композиция может быть использована для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного расстройства (как определено ранее). В другом варианте осуществления в листовке-вкладыше в упаковку указано, что указанную фармацевтическую композицию можно использовать в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения сердечно-сосудистого и/или воспалительного расстрой-

ства. Изделие может дополнительно содержать (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (c) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит изделие в своих границах.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемый для размещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, доставки и/или оптовой продажи или частному лицу. Первый контейнер предназначен для включения бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тубика (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для размещения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные пачки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), саше и мешки. Листовка-вкладыш в упаковку может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью клейкой ленты, клея, скобы или другого метода крепления, или она может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно, листовка-вкладыш в упаковку расположена на наружной стороне второго контейнера. При расположении снаружи второго контейнера является предпочтительным, чтобы листовка-вкладыш в упаковку была физически прикреплена с помощью клейкой ленты, клея, скобы или другого метода крепления. В качестве альтернативы она может находиться рядом или соприкасаться с внешней стороной второго контейнера, не будучи физически прикрепленной. Вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, ярлык и т.д., в котором указана информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация обычно будет определяться регулирующим органом, контролирующим область, в которой должен продаваться товар (например, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). В одном варианте осуществления на вкладыше в упаковку конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Вкладыш в упаковку может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочесть информацию, содержащуюся в нем или на нем. Например, вкладыш в упаковку представляет собой материал для печати (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик на клеевой основе и т.д.), на котором была сформирована необходимая информация (например, напечатана или нанесена).

Способы получения.

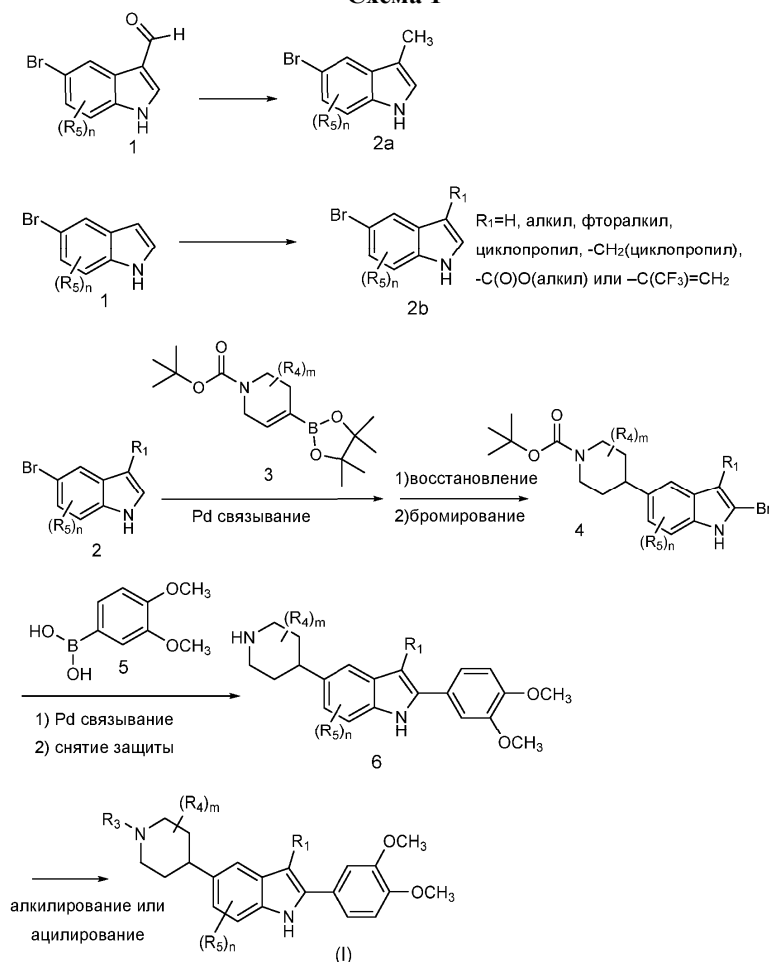
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, что является понятным специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже. Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в этом разделе. Реакции проводятся в растворителях, соответствующих реагентам и используемым материалам, и подходят для проводимых преобразований. Кроме того, при описании методик синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбираются в качестве стандартных условий для этой реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза является понятным, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и в этом случае должны использоваться альтернативные методики. Иногда это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999). Соединения формулы (I) могут быть получены исходя из методик, проиллюстрированных на следующих схемах. Как на них показано, конечный продукт представляет собой соединение, имеющее ту же структурную формулу, что и формула (I). Понятно, что соединения формулы (I) могут быть получены с помощью приведенных схем путем подходящего выбора реагентов с подходящим замещением. Растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть легко получены специалистом в данной области. Компоненты соединений

являются такими, как определено здесь или в другом месте данного описании.

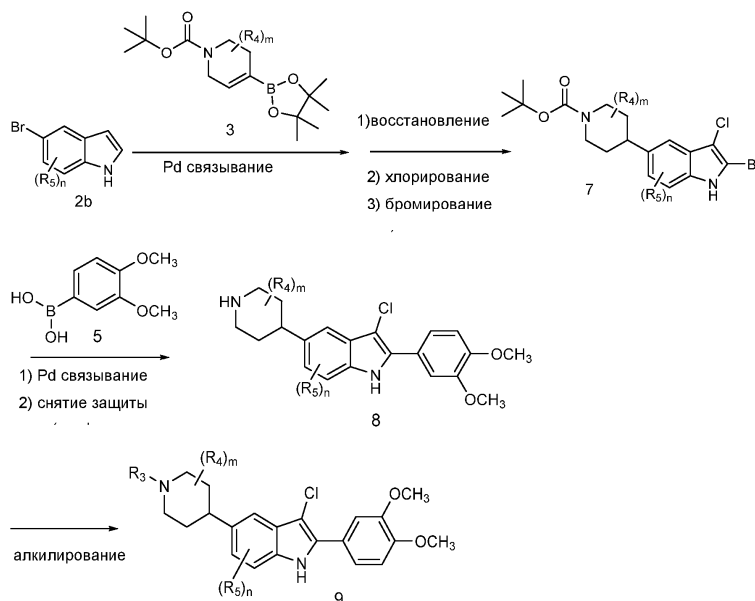
Как показано на схеме 1, соединения формулы (I) могут быть получены, начиная с замещенных 5-броминдолов (2). 2 может быть получено из 3-формилиндолов (путем восстановления) или из 3-Н индолов путем алкилирования. Катализируемым переходным металлом кросс-сочетанием 2 и бороната 3 с последующим восстановлением олефина и снятием защиты Вос получают 4, которое затем может быть связано с 3,4-диметоксифенилбороновой кислотой и депротектировано с получением 6. Алкилирование или ацилирование 6 приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 1



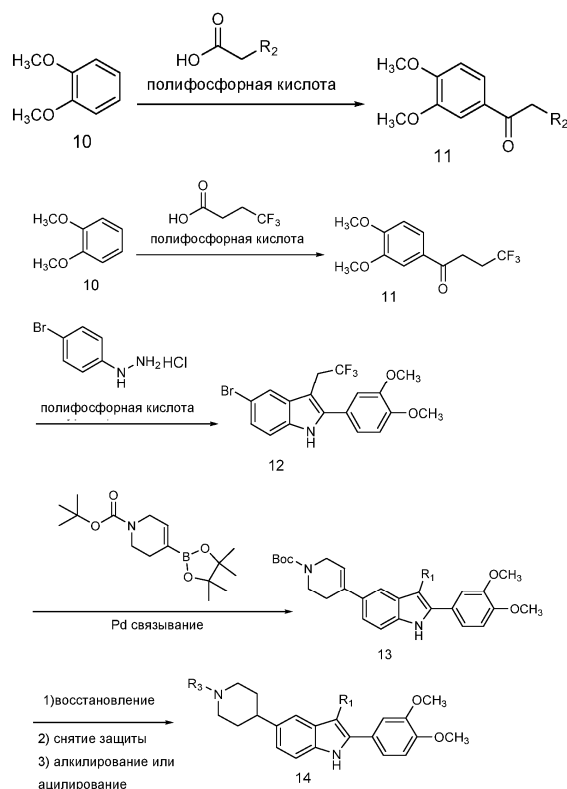
В альтернативном способе получения броминдол 2b может быть сначала связан с боронатом 3 и восстановлен. Хлорирование проходит селективно в положении 3, с бромированием, а затем с образованием дигалогенированного соединения 7. Затем целевые соединения получают путем химических преобразований, описанных выше.

Схема 2



Целевые соединения также могут быть получены путем синтеза индольного ядра. Ацилированием Фриделя-Крафтса 1,2-диметоксибензола получают кетоны 11, которые взаимодействуют с (4-бромфенил)гидразином с образованием 5-броминдолов 12. Обработкой, как описано выше, путем кросс-сочетания, восстановления, депротектирования и алкилирования или ацилирования получают целевые продукты.

Схема 3



Примеры

Получение соединений формулы (I) и промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (I), можно проводить, используя способы, показанные в следующих примерах и соответствующих способах. Методики и условия, применяемые в этих примерах, и конкретные соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, как могут быть получены соединения формулы (I). Исходные материалы и реагенты, используемые в этих примерах, когда они не получены с помощью способа, описанного в настоящем документе, обычно либо коммерчески доступны, либо указаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

Сокращения

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
anhyd.	безводный
aq.	водный
BH ₃ DMS	диметилсульфид-боран
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбонил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат
CV	объем колонки
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DEA	диэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимида гидрохлорид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород
ч	час(часы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
HCTU	<i>O</i> -(6-хлорбензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний гексафторфосфат
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HOAc	уксусная кислота
HCl	серная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматограф
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХ-МС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия

M	молярный
мл	миллилитр
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M ⁺	(M+H) ⁺
MS	масс-спектрометрия
н. или N	нормальность
NBS	н-бромсукцинимид
нм	нанометр
nM	наномолярный
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладий на угле
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунты на квадратный дюйм
PyBOP	бромтрипирролидинофосфоний гексафторфосфат
Ret Time	время удерживания
sat.	насыщенный
SFC	хроматография со сверхкритической подвижной фазой
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TsCl	4-толуолсульфонил хлорид

Условия аналитической и препаративной ВЭЖХ.

Метод A1: L3 Acquity: колонка: (ЖХ-МС) ВЕН C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза: (A) вода; (B) ацетонитрил;

буфер: 0.05% TFA;

диапазон градиента: 2-98% B (от 0 до 1 мин) 98% B (до 1.5 мин) 98-2% B (до 1.6 мин);

градиентное время: 1.6 мин;

скорость потока: 0.8 мл/мин;

продолжительность анализа: 2.2 мин;

детектирование:

детектор 1: УФ при 254 нм;

детектор 2: МС (ESI⁺).

Метод B1: L2 Aquity (4); колонка: (ЖХ-МС) ВЕН C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;

подвижная фаза: (A) вода; (B) ацетонитрил;

буфер: 0.05% TFA;

диапазон градиент: 2-98% B (от 0 до 1 мин) 98% B (до 1.5 мин) 98-2% B (до 1.5 мин);

градиентное время: 1.8 мин;

скорость потока: 0.8 мл/мин;

продолжительность анализа: 2.2 мин;

детектирование:

детектор 1: УФ при 254 нм;

детектор 2: МС (ESI⁺).

Метод C1 SCP: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
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 на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В;
скорость потока: 1.11 мл/мин;
детектирование: УФ при 220 нм.

Метод D1 SCP: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
температура: 50°C;
градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В;
скорость потока: 1.11 мл/мин;
детектирование: УФ при 220 нм.

Метод E1 iPAC: колонка: Waters Xbridge C18 4.6×50 мм, частицы 5 мкм;
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 на протяжении 1 мин;
скорость потока: 4 мл/мин;
детектирование: УФ при 220 нм.

Метод F1 iPAC: колонка: Waters Acquity BEH C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
температура: 50°C;
градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин;
скорость потока: 0.800 мл/мин;
детектирование: УФ при 220 нм.

Метод F1 iPAC: колонка: Waters Acquity BEH C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм;
подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты;
температура: 50°C;
градиент: 0-100% В на протяжении 2.20 мин;
скорость потока: 0.800 мл/мин;
детектирование: УФ при 220 нм.

Waters Acquity SDS: время хроматографирования: 2.20 мин;

примечание: стандартный градиент;

выбор растворителя А: А1;

выбор растворителя В: В1;

нижний предел давления: 0 psi;

верхний предел давления: 15000 psi;

растворитель А: 100% H₂O w/0.05% TFA;

растворитель В: 100% ACN w/0.05% TFA;

переключатель 1: без изменений;

переключатель 2: без изменений;

переключатель 3: без изменений;

промывка уплотнителя: 5.0 мин;

вывод диаграммы 1: давление в системе;

вывод диаграммы 2: % В;

канал данных давления в системе: да;

канал данных скорости потока: нет;

% А канал данных: нет;

% В канал данных: нет;

канал данных начального давления А: нет;

канал данных аккумуляторного давления А: нет;

канал данных начального давления В: нет;

канал данных аккумуляторного давления В: нет;

канал данных давления дегазатора: нет;

градиентное время (мин) скорость потока А% В% кривая скорости: начальная 0.800 98.0 2.0; 1.00 0.800 2.0 98.0 6; 1.50 0.800 2.0 98.0 6; 1.60 0.800 98.0 2.0 11;

результаты хроматографии: да.

(А): Колонка-Ascentis Express C18 (50×2.1 мм, 2.7 мкм);

Мфаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02);

Мфаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, скорость потока = 1 мл/мин.

(В): Waters Acquity BEH C18 (2.1×50 мм, 1.7 мкм);

буфер: 5 мМ ацетата аммония, pH 5 приведенный HCOOH,

растворитель А: буфер:ACN (95:5),

растворитель В: буфер:CAN (5:95),

метод: % В: 0 мин - 5%: 1.1 мин - 95%: 1.7 мин - 95%, скорость потока: 0.8 мл/мин.

(С): Колонка-Ascentis Express C18 (50×2.1 мм, 2.7 мкм);

подвижная фаза А: 0.1% HCOOH в воде;

подвижная фаза В: ACN, температура: 50°C;

градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин;

скорость потока: 1.0 мл/мин.

(D): Kinetex XB-C18 (75×3 мм), 2.6 мкм;

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: 0-100% В на протяжении 3 мин;

скорость потока: 1.1 мл/мин;

детектирование: УФ при 220 нм.

(Е): колонка: Ascentis Express C18 (50×2.1 мм, 2.7 мкм);

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc;

температура: 50°C;

градиент:0-100% В на протяжении 3 мин;

скорость потока: 1.1 мл/мин.

(F): Колонка: Ascentis Express C18 (50×2.1 мм, 2.7 мкм);

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA;

температура: 50°C;

градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин;

скорость потока: 1.1 мл/мин.

(G): Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм, 1.7 мкм);

растворитель А = 100% вода с 0.05% TFA;

растворитель В = 100% ацетонитрил с 0.05% TFA;

градиент = 2-98% В на протяжении 1 мин, затем 0.5-минутное удерживание при 98% В;

скорость потока: 0.8 мл/мин;

детектирование: УФ при 220 нм.

(H): Колонка: Ascentis Express C18 (50×2.1 мм, 1.7 мкм), Ascentis C8 NH₄COOH 5 мин, М,

подвижная фаза А: - 10 мМ формиата аммония:ACN (98:2),

подвижная фаза В: - 10 мМ формиата аммония:ACN (2:98),

скорость потока: 1 мл/мин.

(I) Колонка: Sunfire C18 (4.6×150 мм, 3.5 мкм);

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

температура: 50°C;

градиент: 10-100% В на протяжении 12 мин;

скорость потока: 1 мл/мин.

(J) Колонка: Sunfire C18 (4.6×150 мм, 3.5 мкм);

подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.05% TFA;

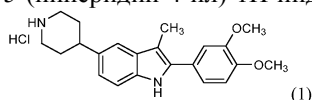
температура: 50°C;

градиент: 10-100% В на протяжении 25 мин;

скорость потока: 1 мл/мин.

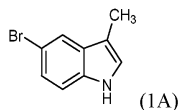
Пример 1.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол гидрохлорид



(1)

Промежуточное соединение 1А. 5-Бром-3-метил-1Н-индол

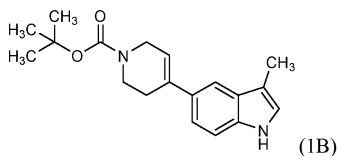


Раствор 5-бром-1Н-индол-3-карбальдегида (13.12 г, 58.6 ммоль) в THF (100 мл) добавляли к кипящей смеси LiAlH_4 (4.89 г, 129 ммоль) в THF (100 мл) (обратный холодильник, прикрепленный к двугорлой колбе) на протяжении 30 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали диэтиловым эфиром (~50 мл). Реакционную смесь подкисляли до ~pH 3 с помощью 1н. HCl при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (125 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (80 г), которую элюировали на протяжении 15 мин с использованием градиента 0-50% этилацетатом/гептаном. Объединенные фракции концентрировали с получением 5-бром-3-метил-1Н-индола (5.5 г, выход 44.7%).

ЖХ время удерживания 1.0 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 210/212 (M-H).

Промежуточное соединение 1В. трет-Бутил 4-(3-метил-1Н-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

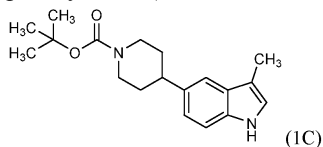


К смеси 5-бром-3-метил-1Н-индола (0.417 г, 1.985 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.041 г, 0.050 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.675 г, 2.183 ммоль) в 40 мл реакционную виалу добавляли THF (10 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора трикалия фосфата (1.985 мл, 5.95 ммоль). Виалу оснащали покрытым тефлоном прижимным колпачком для прокладки инжектора. Систему вакуумировали (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и виалу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (125 мл). Смесь выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 20 мин с использованием градиента 0-50% этилацетатом/гептаном. Объединенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.510 г, выход 82%) в виде рыжевато-коричневого масла.

ЖХ время удерживания 1.10 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 313 (M-H).

Промежуточное соединение 1С. трет-Бутил 4-(3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

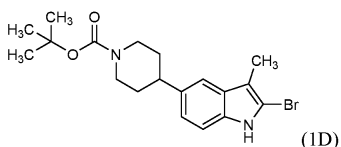


В 250 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (1.300 г, 4.16 ммоль) и этилацетат (20 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.325 г, 0.305 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали под вакуумом. Собирали трет-бутил 4-(3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.10 г, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.15 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 315 (M-H).

Промежуточное соединение 1D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

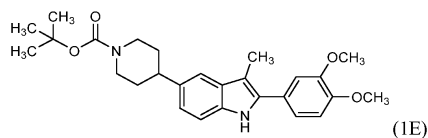


В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.100 г, 3.50 ммоль) и DCE (20 мл). NBS (0.560 г, 3.15 ммоль) растворяли в 15 мл DCE и добавляли к реакционной смеси по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. После этого добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем реакцию останавливали 10% водным раствором сульфита натрия (1.0 мл). Смесь разбавляли DCM (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (40 г), которую элюировали на протяжении 30 мин с градиентом 0-50% EtOAc/гексаны с получением трет-бутил 4-(2-бром-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.05 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.16 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 337/339 (M-H).

Промежуточное соединение 1E. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 40 мл реакционную вialу вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.16 г, 2.94 ммоль) в THF (10 мл) и добавляли (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.589 г, 3.24 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.156 г, 0.191 ммоль) и 3 М раствор дикалия фосфата (2.94 мл, 8.82 ммоль) и смесь герметично закрывали колпачком, покрытым тефлоном, и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь ставили нагреваться при 65°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (40 г), которую элюировали на протяжении 30 мин с градиентом 0-50% EtOAc/гексаны с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.996 г, выход 75%).

ЖХ время удерживания 1.16 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 451 (M-H).

Пример 1.

В 40 мл реакционную вialу добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.21 г, 2.77 ммоль) с последующим добавлением DCM (5 мл) и 4 М HCl/диоксана (1.70 мл, 6.94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, HCl (0.973 г, выход 91%).

ЖХ время удерживания 0.71 мин [Метод A1].

МС (E^-) m/z : 351 (M-H).

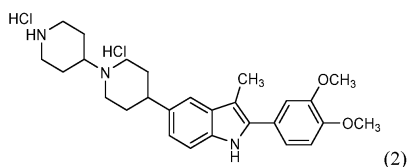
Дополнительную очистку (10.0 мг) проводили с применением препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% B на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (5.7 мг, 57%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

ЖХ время удерживания 1.18 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 351 (M+H);

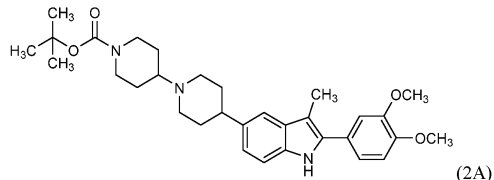
ЖХ время удерживания =1.18 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 351 (M+H).

Пример 2.

5-([1,4'-Бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол дигидрохлорид



Промежуточное соединение 2A. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



В 40 мл реакционную виалу вводили 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол, HCl (0.612 г, 1.358 ммоль) и DCM (5 мл). Добавляли TEA (0.947 мл, 6.79 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (0.406 г, 2.037 ммоль) и уксусной кислоты (0.078 мл, 1.358 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли цианоборогидрид натрия (0.256 г, 4.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, разбавляли водой и DCM и содержимое переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органические вещества собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до коричневатого остатка. Остаток разбавляли DCM (1 мл) и загружали на колонку с силикагелем ISCO (12 г), которую элюировали 0-20% MeOH/DCM. После концентрирования объединенных фракций трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (0.72 г, выход 100%) собирали в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.85 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 534 (M-H).

Пример 2.

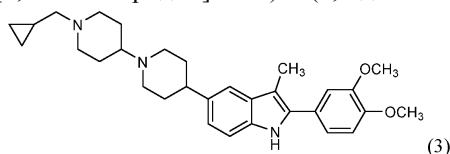
В 40 мл реакционную виалу вводили трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (0.700 г, 1.312 ммоль) с последующим добавлением DCM (5 мл) и 4 M HCl/диоксана (3.28 мл, 13.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл), твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В на протяжении 15 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индола, бис-трифторуксусная кислота (0.515 г, выход 78%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.18 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 434 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.04 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 434 (M-H).

Пример 3.

5-(1'-(Циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол



В реакционную виалу 2 драм добавляли 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол дигидрохлорид (0.015 г, 0.030 ммоль), DCE, TEA (0.025 мл, 0.178 ммоль), циклопропанкарбалдегид (4.15 мг, 0.059 ммоль) и уксусную кислоту (1.695 мкл, 0.030 ммоль). С перемешиванием добавляли цианоборогидрид натрия (7.44 мг, 0.118 ммоль) через 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться при 50°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали MeOH (0.1 мл) и концентрировали досуха. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 5-(1'-(Циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол, бис-трифторуксусная кислота (0.045 г, выход 30%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической

ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.11 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 488 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.35 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 488 (М-Н).

Следующие примеры получали в соответствии с общей методикой примера 2, применяя 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, HCl в качестве исходного промежуточного соединения.

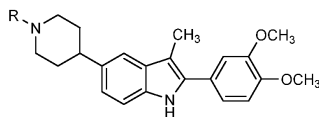
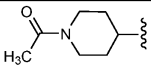
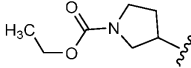
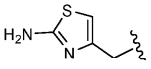
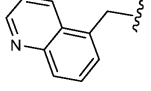
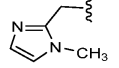
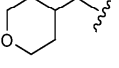
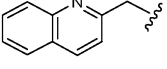
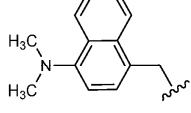
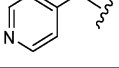
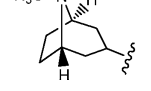
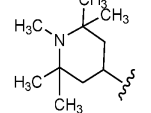
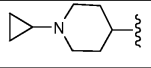
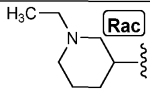
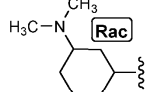
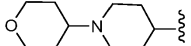
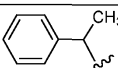
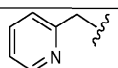
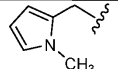
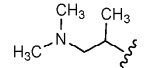
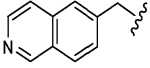
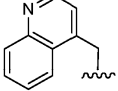
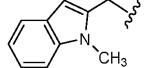
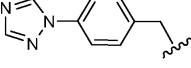
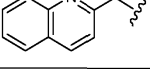
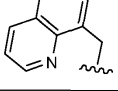
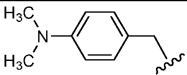
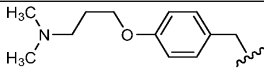
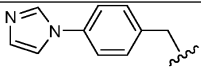
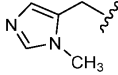
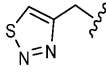
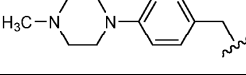
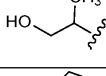
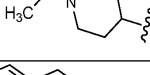
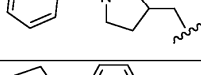
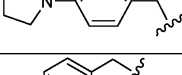
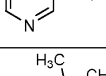
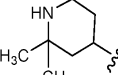
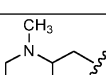


Таблица 1

Пример No.	R	M^{-1}	Метод RT	Метод
4		445.2	1.18	B
5		408.2	1.18	B
6		490.3	1.25	B
7		406.4	1.35	A
8		496.3	2.29	A
9		524.3	1.76	A
10		476.3	1.41	A
11		448.3	1.33	A

12		476.3	1.32	A
13		492.2	1.47	B
14		463.3	1.43	A
15		492.2	1.28	B
16		445.2	1.59	A
17		449.5	1.4	
18		493.3	2.18	A
19		534.4	1.58	B
20		442.3	1.92	A
21		474.0	1.06	B1
22		504	1.11	B1
23		474	1.08	B1

24		462	1.19	B1
25		476	1.11	B1
26		518.4	1.45	A
27		457.3	1.31	B
28		442.3	1.41	B
29		444.3	1.53	B
30		436.4	1.68	A
31		492.3	2.06	A
32		492.3	2.41	A
33		494.3	2.62	A
34		508.3	1.91	A
35		492.3	1.68	B
36		492.3	1.69	A

37		484.4	1.36	B
38		542.4	1.47	A
39		507.4	1.12	B
40		445.4	1.08	B
41		449.3	1.9	A
42		539.4	1.56	A
43		409.3	1.23	A
44		462.4	1.1	B
45		510.4	1.29	B
46		510.4	1.83	B
47		442.3	1.15	B
48		490	0.67	A1
49		462	1.01	D1

Следующие примеры получали в соответствии с общей методикой примера 3, применяя 5-([1,4'-биперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол дигидрохлорид в качестве исходного промежуточного соединения.

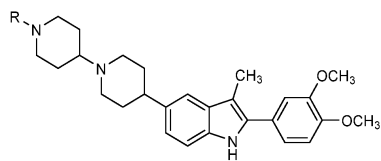
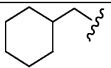
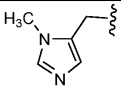
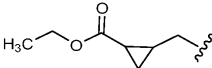
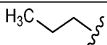
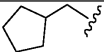
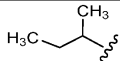
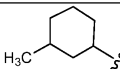
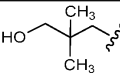
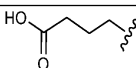
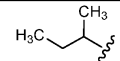
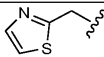
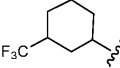
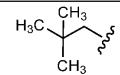
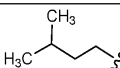
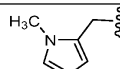
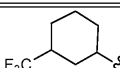
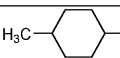
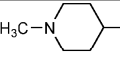
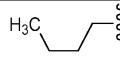
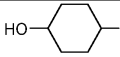


Таблица 2

Пример No.	R	M+1	Метод RT	Метод
50	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	530.4	1.18	B
51	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	504.4	1.23	B
52	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	508.4	1.06	B
53	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	522.4	1.19	B
54	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	518.3	1.35	B
55	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	504.4	1.26	B
56	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	506.4	1.42	A
57	$-(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_3$	520.4	1.11	B
58		530.5	1.31	B
59		528.4	1.4	A
60		560.4	1.23	B
61		488.4	1.1	B
62		502.4	1.18	B
63		476.4	1.59	A
64		530.4	1.21	B

65		516.3	1.74	A
66		494.4	1.08	B
67		530.4	1.22	B
68		516.4	1.22	B
69		520.4	1.14	B
70		520.4	1.11	B
71		490.4	1.16	B
72		531.3	1.57	A
73		584.4	1.97	A
74		518.4	1.11	B
75		504.4	2.1	A
76		514.4	1.17	B
77		504.4	1.83	A
78		527.4	1.21	B
79		584.5	2.13	A
80		530.4	1.23	B
81		531.4	0.97	B
82		490.4	1.13	B
83		490	1.20	D1
84		532.4	1.06	B

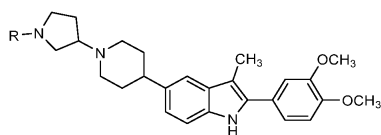


Таблица 3

Пример No.	R	M+1	Метод RT	Метод
85	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	476	1.16	D1

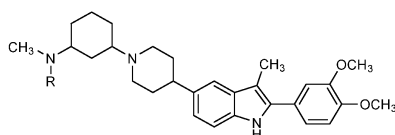


Таблица 4

Пример No.	R	M ⁺ 1	Метод RT	Метод
89	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	518	1.21	D1

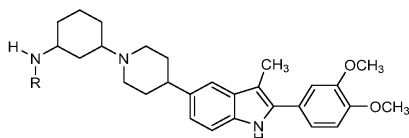


Таблица 5

Пример No.	R	M ⁺ 1	Метод RT	Метод
90	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	504	1.20	D1

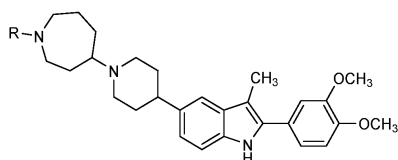
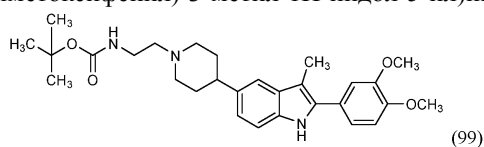


Таблица 6

Пример No.	R	M ⁺ 1	Метод RT	Метод
91	-CH ₃	462	1.05	D1
92	-CH(CH ₃) ₂	490	1.08	D1
93		516	1.15	D1
94		502	1.12	D1
95		504	1.13	D1
96		504	1.05	D1
97	-CH ₂ CH ₃	476	1.02	D1

Пример 99.

трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамат



(99)

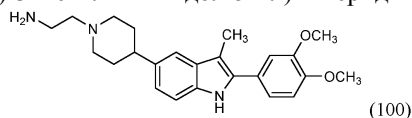
трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамат получали в соответствии с общей методикой примера 98, применяя трет-бутил-(2-оксоэтил)карбамат в качестве исходного материала. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамат гидрохлорид (0.078 г, выход 75%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.88 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 494 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.60 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 494 (М-Н).

Пример 100.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-амин



В реакционную вials 2 драм добавляли трет-бутил-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамат (0.070 г, 0.142 ммоль) с последующим добавлением DCM (0.5 мл) и 4 М HCl/диоксана (0.355 мл, 1.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл), твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 15 мин, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанамина (0.0055 г, выход 9.5%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.39 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 394 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.08 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 394 (М-Н).

Следующие примеры получали в соответствии с общей методикой примера 98, применяя 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин гидрохлорид в качестве исходного промежуточного соединения.

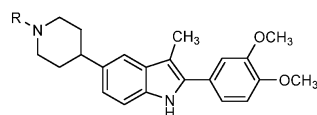


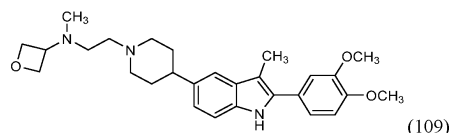
Таблица 7

Пример No.	R	M ⁻¹	Метод RT	Метод
101		448.2	1.69	A
102	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	422.3	1.14	A
103		448	1.06	D1
104		420	1.04	D1
105		448	1.06	D1
106		434	1.00	D1

107		434	1.01	D1
108		434	0.99	D1

Пример 109.

N-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-N-метилоксетан-3-амин



В вials 2 драм вводили 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин дигидрохлорид (0.018 г, 0.037 ммоль), DMF (1 мл), TEA (0.026 мл, 0.187 ммоль), оксетан-3-он (4.05 мг, 0.056 ммоль) и уксусную кислоту (2.145 мкл, 0.037 ммоль) в указанной последовательности. К смеси с перемешиванием добавляли цианоборогидрид натрия (7.06 мг, 0.112 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли MeOH и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-N-метилоксетан-3-амин, ди-трифторуксусная кислота (0.0079 г, выход 44%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.00 мин [C1]. МС (E⁻) m/z: 464 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.00 мин [D1]. МС (E⁻) m/z: 464 (M-H).

Следующие примеры получали в соответствии с общей методикой примера 109, применяя 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин дигидрохлорид в качестве исходного промежуточного соединения.

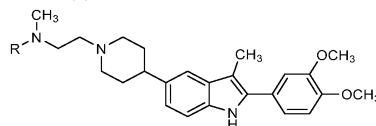
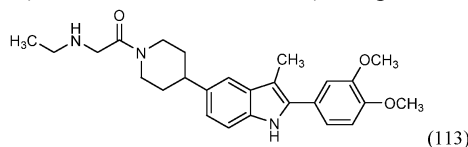


Таблица 8

Пример No.	R	M ⁺ 1	Метод RT	Метод
110	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	464	1.16	D1
111	-CH ₂ CH ₃	436	1.05	D1
112		462	1.14	D1

Пример 113.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этан-1-он



В реакционную вials 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид (0.020 г, 0.052 ммоль) и THF (5 мл). К этой смеси добавляли TEA (0.018 мл, 0.129 ммоль) с последующим добавлением 2-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)уксусной кислоты (0.016 г, 0.078 ммоль), HCTU (0.064 г, 0.155 ммоль) и DMAP (0.032 г, 0.258 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и этилацетатом и слои разделяли. Органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли 1 мл DCM и 1 мл TFA и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли 1 мл DMSO и фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; под-

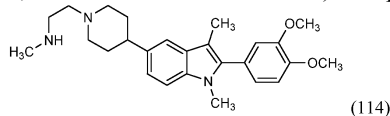
вижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этанон, трифторуксусная кислота (0.0112 г, выход 45%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.42 мин [C1]. МС (E^-) m/z : 436 (М-Н)

(2) ЖХ время удерживания = 1.36 мин [D1]. МС (E^-) m/z : 436 (М-Н).

Пример 114.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1,3-диметил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин



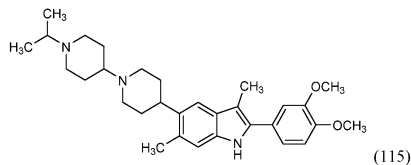
В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил(метил)карбамат (0.055 г, 0.108 ммоль), DMF (1 мл) и при 0°C NaH (6.50 мг, 0.271 ммоль). В атмосфере азота анион оставляли формироваться и уравниваться на протяжении 20 мин при 0°C. К этой смеси добавляли метилйодид (0.020 мл, 0.325 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию осторожно останавливали водой и смесь концентрировали досуха под струей газообразного азота. К остатку добавляли DCM (1 мл) и TFA (0.5 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим удалением летучих веществ под струей газообразного азота. Остаток разбавляли 1 мл DMF. Твердые вещества отфильтровывали и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-60% В на протяжении 30 мин, затем 6-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-1,3-диметил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.0246 г, выход 52%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.57 мин [C1]. МС (E^-) m/z : 422 (М-Н).

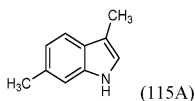
(2) ЖХ время удерживания = 1.25 мин [D1]. МС (E^-) m/z : 422 (М-Н).

Пример 115.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,6-диметил-1Н-индол ди-трифторуксусная кислота



Промежуточное соединение 115А. 3,6-Диметил-1Н-индол

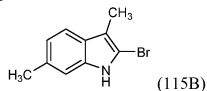


Раствор 6-метил-1Н-индол-3-карбальдегида (4.00 г, 25.1 ммоль) в THF (50 мл) добавляли к кипящей с обратным холодильником смеси $LiAlH_4$ (2.098 г, 55.3 ммоль) в THF (50 мл) (обратный холодильник, присоединенный к двугорлой колбе) на протяжении 30 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали простым эфиром (~50 мл). Реакционную смесь подкисляли до ~pH 3 с помощью 1н. HCl при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (125 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (80 г), которую элюировали на протяжении 25 мин с градиентом 0-50% этилацетат/гептан с получением 3,6-диметил-1Н-индола (2.6 г, выход 71.3%).

ЖХ время удерживания 0.96 мин [1A].

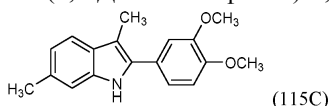
МС (E^-) m/z : 146 (М-Н).

Промежуточное соединение 115В. 2-Бром-3,6-диметил-1Н-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3,6-диметил-1Н-индол (1.000 г, 6.89 ммоль) и DCM (20 мл). NBS (1.164 г, 6.54 ммоль) растворяли в 5 мл DCE и добавляли к реакционной смеси по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Смесь разбавляли DCM (50 мл). Содержимое колбы переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, затем рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 15 мин, применяя 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали 2-бром-3,6-диметил-1Н-индол в виде белой пены (1.3 г, выход 84%).

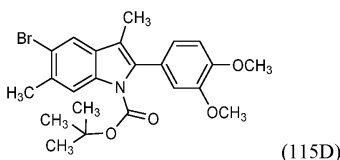
Промежуточное соединение 115C. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол



В реакционную вialsу 2 драм вносили 2-бром-3,6-диметил-1Н-индол (0.737 г, 3.29 ммоль) в THF (7 мл) и к этой смеси добавляли (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.628 г, 3.45 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.067 г, 0.082 ммоль) и 3 М раствор трикалий фосфата (3.29 мл, 9.87 ммоль). Смесь закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и сырой остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 15 мин с градиентом 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол в виде белого твердого вещества (0.425 г, выход 46%).

ЖХ время удерживания 1.07 мин [1А]. МС (E^+) m/z : 282 (М-Н).

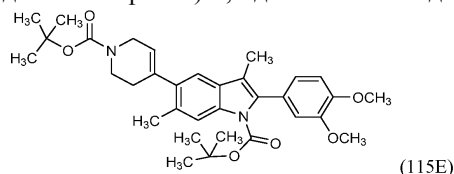
Промежуточное соединение 115D. трет-Бутил 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу вносили 2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол (0.200 г, 0.711 ммоль), THF (5 мл), кристаллы DMAP и вос-ангидрид (0.186 г, 0.853 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли этилацетатом и разбавленной 1н. HCl. Содержимое колбы переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, затем рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К этой смеси добавляли DCM (3 мл) и NBS (0.120 г, 0.675 ммоль). (NBS растворяли в 2 мл DCE и добавляли к реакции по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин). Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и разбавляли DCM (50 мл). Содержимое колбы переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, затем рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 15 мин, применяя 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол-1-карбоксилат (0.05 г, выход 15.28%).

ЖХ время удерживания 1.16 мин [1А]. МС (E^+) m/z : 461 (М-Н).

Промежуточное соединение 115E. трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол-1-карбоксилат

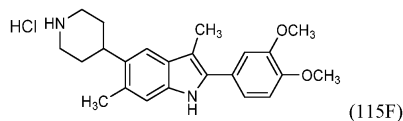


К смеси 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.648 г, 1.799 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.037 г, 0.045 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.584 г, 1.889 ммоль) в 40 мл реакционной вialsе добавляли THF (35 мл) с последующим добавлением водного раствора 3 М трикалий фосфата (1.799 мл, 5.40 ммоль). Вialsу снабжали прижимным колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и вialsу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом на-

трия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта (0.070 г, 10%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 3H), 3.64-3.59 (m, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 3H).

Промежуточное соединение 115F. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3,6-диметил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид



В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.070 г, 0.151 ммоль) и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (8.05 мг, 7.57 мкмоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом, через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали. К этой смеси добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (1.892 мл, 7.57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота с получением продукта (0.05 г, выход 15.28%).

ЖХ время удерживания 0.73 мин [1A]. МС (E^+) m/z : 365 (М-Н).

Пример 115.

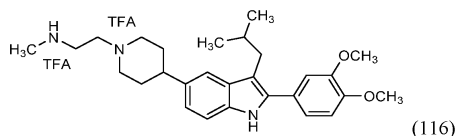
В вials 2 драм вводили 2-(3,4-диметоксифенил)-3,6-диметил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид (0.030 г, 0.075 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли TEA (0.052 мл, 0.374 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-он (10.57 мг, 0.075 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли цианоборогидрид натрия (0.014 г, 0.224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию останавливали водой, концентрировали получения остатка и разбавляли 1 мл DMSO. Твердые вещества отфильтровывали, сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3,6-диметил-1H-индол, ди-трифторуксусная кислота (0.0065 г, выход 17%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.42 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 490 (М-Н).

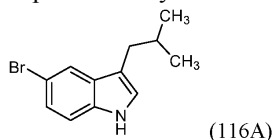
(2) ЖХ время удерживания = 1.05 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 490 (М-Н).

Пример 116.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изобутил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этанон трифторуксусная кислота



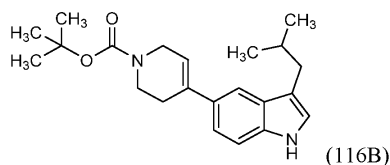
Промежуточное соединение 116А. 5-Бром-3-изобутил-1H-индол



В вials 2 драм вводили 5-бром-1H-индол (0.257 г, 1.311 ммоль), катализатор Shvo (0.014 г, 0.013 ммоль), карбонат калия (9.06 мг, 0.066 ммоль) и диизобутиламин (0.458 мл, 2.62 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали под струей газообразного азота. Полученный в результате остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (12 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали продукт в виде желтоватого масла (0.068 г, 21%).

ЖХ время удерживания = 1.15 мин [Метод A1]. МС (E^+) m/z : 253 (М-Н).

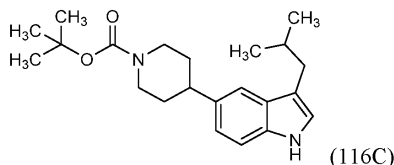
Промежуточное соединение 116В. трет-Бутил 4-(3-изобутил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-изобутил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1В для трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата, применяя 5-бром-3-изобутил-1Н-индол в качестве исходного промежуточного соединения (0.080 г, выход 84%).

ЖХ время удерживания 1.19 мин [Метод А1]. МС (E⁻) m/z: 355 (М-Н).

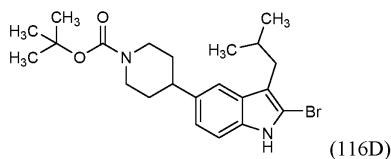
Промежуточное соединение 116С. трет-Бутил 4-(3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1С для трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(3-изобутил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.072 г, 97%).

ЖХ время удерживания 1.20 мин [Метод А1]. МС(E⁻) m/z: 357(М-Н).

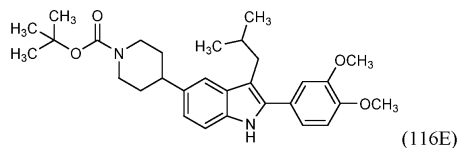
Промежуточное соединение 116D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(2-бром-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1D для трет-бутил 4-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.020 г, выход 20%).

ЖХ время удерживания 1.26 мин [Метод А1]. МС (E⁻) m/z: 435/437 (М-Н).

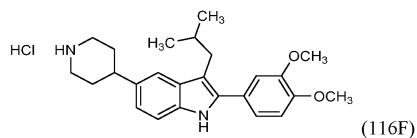
Промежуточное соединение 116Е. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1Е для трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(2-бром-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения.

ЖХ время удерживания 1.24 мин [Метод А1]. МС (E⁻) m/z: 493 (М-Н).

Промежуточное соединение 116F. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изобутил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол гидрохлорид



2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изобутил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, HCl получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1F для трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.031 г, выход 100%).

ЖХ время удерживания 0.9 мин [Метод А1]. МС (E⁻) m/z: 393 (М-Н).

Пример 116.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин, ди-трифторуксусная кислота, получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 98 для 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин дигидрохлорида, применяя 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изобутил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, HCl в качестве исходного промежуточного соединения.

Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения.

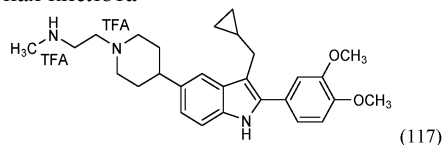
Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изобутил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(этиламино)этанон трифторуксусная кислота (0.0024 г, выход 12%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.21 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 450 (М-Н).

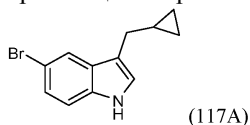
(2) ЖХ время удерживания = 1.38 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 450 (М-Н).

Пример 117.

2-(4-(3-(Циклопропилметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусная кислота

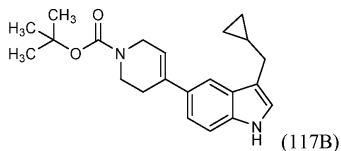


Промежуточное соединение 117А. 5-Бром-3-циклопропилметил-1Н-индол



В 30 мл пробирку под давлением добавляли 5-бром-1Н-индол (1.000 г, 5.10 ммоль), катализатор Shvo (0.055 г, 0.051 ммоль), карбонат калия (0.035 г, 0.255 ммоль) и циклопропил метанамин (1.451 г, 20.40 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали с помощью 1н. HCl, и объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (40 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 5-бром-3-циклопропилметил-1Н-индол в виде масла бронзового цвета.

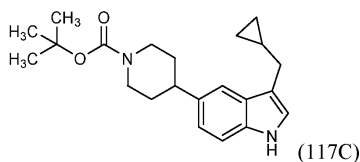
Промежуточное соединение 117В. трет-Бутил 4-(3-циклопропилметил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-циклопропилметил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1В для трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата, применяя 5-бром-3-циклопропилметил-1Н-индол в качестве исходного промежуточного соединения (0.205 г, выход 43%).

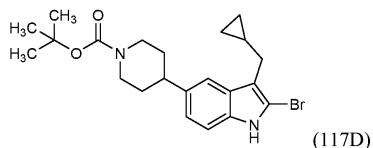
ЖХ время удерживания 1.28 мин [Метод А1]. МС (E⁺) m/z: 353 (М-Н).

Промежуточное соединение 117С. трет-Бутил 4-(3-(циклопропилметил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-циклопропилметил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1C для трет-бутил 4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(3-циклопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропирдин-1(2H)-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения.

Промежуточное соединение 117D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

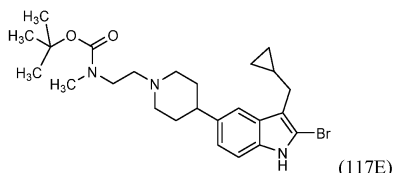


(117D)

трет-Бутил 4-(2-бром-3-циклопропилметил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 1D для трет-бутил 4-(2-бром-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата, применяя трет-бутил 4-(3-циклопропилметил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.214 г, выход 88%).

ЖХ время удерживания 1.28 мин [Метод A1]. МС (E⁻) m/z: 377/379 (M-H).

Промежуточное соединение 117E. трет-Бутил (2-(4-(2-бром-3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат



(117E)

В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.065 г, 0.150 ммоль) и DCM (5 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям гидробромноватую кислоту в уксусной кислоте (0.037 мл, 0.225 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакцию останавливали TEA (0.105 мл, 0.750 ммоль). К смеси добавляли трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (0.029 г, 0.165 ммоль) в 1 мл DCM. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли триацетоксидборгидрид натрия (0.095 г, 0.450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM и слои разделяли. Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (12 г), которую затем элюировали 0-20% MeOH/DCM. После концентрирования фракций (2-(4-(2-бром-3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат (0.067 г, выход 91%) собирали в виде желтоватого твердого вещества.

Пример 117.

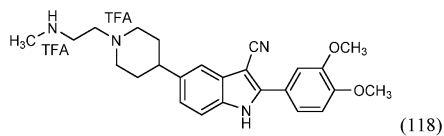
В вialsу 2 драм вносили трет-бутил (2-(4-(2-бром-3-(циклопропилметил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат (0.020 г, 0.041 ммоль) в THF (1 мл) и добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0.013 г, 0.049 ммоль), (ди-трет-бутилдифосфино)палладий дихлорид (1.329 мг, 2.039 мкмоль) и 3 М раствор фосфата калия (0.041 мл, 0.122 ммоль). Вialsу закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь ставили нагреваться при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM и к этой смеси добавляли 0.1 мл TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 2-(4-(3-(Циклопропилметил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин, ди-трифторуксусная кислота (0.009 г, выход 47%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.63 мин [C1]. МС (E⁻) m/z: 448 (M-H).

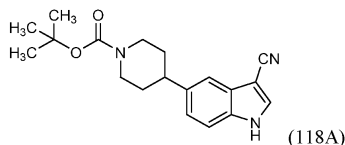
(2) ЖХ время удерживания = 1.63 мин [D1]. МС (E⁻) m/z: 448 (M-H).

Пример 118.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1-(2-(метиламино)этил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-3-карбонитрил-ди-трифторуксусная кислота



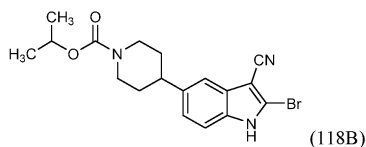
Промежуточное соединение 118А. трет-Бутил 4-(3-циано-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В виалу 2 драм вносили 5-бром-1Н-индол-3-карбонитрил (0.500 г, 2.262 ммоль) в THF (2 мл) и добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат (0.190 г, 0.614 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.023 г, 0.028 ммоль) и 3 М раствор дикалия фосфата (0.559 мл, 1.676 ммоль). Виалу закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь ставили нагреваться при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (40 г), которую элюировали 0-70% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций продукт собирали в виде прозрачного масла. Масло переносили в 100 мл круглодонную колбу с EtOAc. После продувания азотом вводили Pd/C (0.059 г, 0.559 ммоль) и сосуд откачивали/заполняли газообразным азотом, затем снова заполняли газообразным водородом из баллона. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при атмосферном давлении на протяжении ночи. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре прополаскивали MeOH. Материал концентрировали досуха путем ротационного испарения и использовали как есть на следующей стадии (0.145 г, выход 80%).

ЖХ время удерживания 0.98 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 326 (M-H).

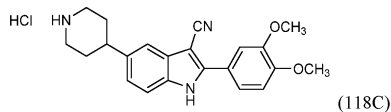
Промежуточное соединение 118В. Изопропил 4-(2-бром-3-циано-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-циано-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.550 г, 1.690 ммоль) и DCE (7 мл). NBS (0.286 г, 1.606 ммоль) растворяли в 2 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться при 50°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (1 мл), фильтровали и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали, применяя 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали продукт в виде белой пены (0.245 г, 36%).

ЖХ время удерживания 1.04 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 405/407 (M-H).

Промежуточное соединение 118С. 2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил гидрохлорид



В 40 мл реакционную виалу добавляли трет-бутил 4-(2-бром-3-циано-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.040 г, 0.099 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.020 г, 0.109 ммоль), THF (15 мл), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.04 мг, 4.95 мкмоль) и 3 М раствор фосфата калия (0.099 мл, 0.297 ммоль). Виалу закрывали покрытой тефлоном крышкой и продували азотом в течение 1 мин. Реакционную смесь ставили нагреваться при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (4 г), которую элюировали 0-70% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали продукт в виде прозрачного масла. К этой смеси добавляли DCM (0.5 мл) и 4 М HCl в диоксане (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха под струей азота с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-карбонитрила гидрохлорида (0.022 г, 60%).

ЖХ время удерживания 0.67 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 362 (M-H).

Пример 118.

В 40 мл реакционную виалу добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил гидрохлорид (10.00 мг, 0.025 ммоль) и DCM (1 мл). К этой смеси добавляли ТЕА (0.018 мл, 0.126 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил(2-оксоэтил)карбамата (4.80 мг, 0.030 ммоль) и уксусной кислоты (1.439 мкл, 0.025 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

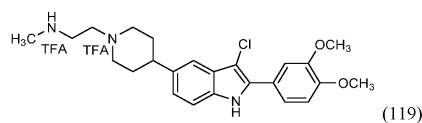
15 мин и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.016 г, 0.075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом и слои разделяли. Органические вещества соединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли 1 мл DCM и 1 мл TFA и перемешивали в течение 25 мин при комнатной температуре, затем концентрировали до вязкого масла. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1-(2-(метиламино)этил)-пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-карбонитрил ди-трифторуксусная кислота (0.0052 г, выход 47%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.33 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 419 (M-H).

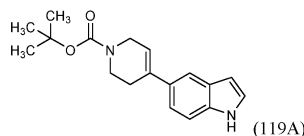
(2) ЖХ время удерживания 0.95 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 419 (M-H).

Пример 119.

2-(3,4-2-(4-(3-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусная кислота



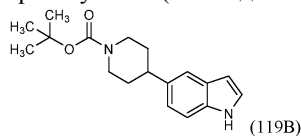
Промежуточное соединение 119А. трет-Бутил 4-(1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-бром-1Н-индола (1.060 г, 5.41 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.110 г, 0.135 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (1.839 г, 5.95 ммоль) в виале с завинчивающейся крышкой добавляли THF (13 мл) с последующим добавлением водного раствора 3 М трикалия фосфата (5.41 мл, 16.22 ммоль). Виалу снабжали прижимным колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и виалу нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 20 мин с градиентом 0-50% EtOAc/гексаны с получением трет-бутил 4-(1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (1.42 г, выход 88%).

ЖХ время удерживания 1.03 мин [Метод А1]. МС (E⁺) m/z: 299 (M-H).

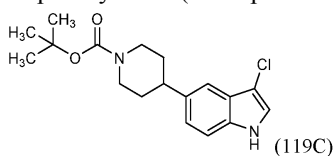
Промежуточное соединение 119В. трет-Бутил 4-(1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 250 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат (1.300 г, 4.36 ммоль) и этилацетат (20 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.325 г, 0.305 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали под вакуумом. Собирали трет-бутил 4-(1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде не совсем белого твердого вещества (1.15 г, выход 88%).

ЖХ время удерживания 1.04 мин [Метод А1]. МС (E⁺) m/z: 301 (M-H).

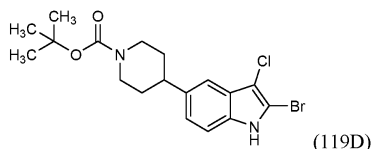
Промежуточное соединение 119С. трет-Бутил 4-(3-хлор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.210 г, 0.699 ммоль) и DCM (6 мл). NCS (0.093 г, 0.699 ммоль) растворяли в 2 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток переносили в DCM (5 мл), фильтровали и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 15 мин, используя градиент 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(3-хлор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде белой пены (0.201 г, выход 86%).

ЖХ время удерживания 1.10 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 335 (M-H).

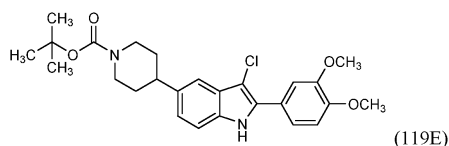
Промежуточное соединение 119D. трет-Бутил-4-(2-бром-3-хлор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-хлор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.130 г, 0.388 ммоль) и DCE (6 мл). NBS (0.066 г, 0.369 ммоль) растворяли в 2 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток переносили в DCM (5 мл), фильтровали и загружали на колонку ISCO (12 г), которую элюировали на протяжении 15 мин, используя градиент 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали трет-бутил-4-(2-бром-3-хлор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде белой пены (0.060 г, выход 37%).

ЖХ время удерживания 1.17 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 414/416 (M-H).

Промежуточное соединение 119E. трет-Бутил 4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-хлор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.075 г, 0.181 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.040 г, 0.218 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (7.40 мг, 9.06 мкмоль). К этой смеси и в атмосфере газообразного азота добавляли THF (1 мл) и 3 М раствор фосфата калия (0.181 мл, 0.544 ммоль). Вialsу закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь ставили нагреваться при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь концентрировали под струей газообразного азота и сырой остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (12 г), которую элюировали на протяжении 15 мин, используя градиент 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде не совсем белого твердого вещества (0.072 г, выход 84%).

ЖХ время удерживания 1.17 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 471 (M-H).

Пример 119.

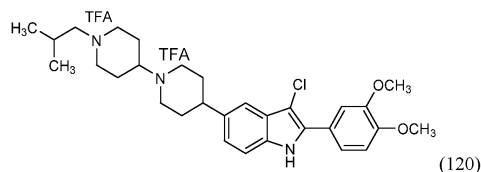
В 40 мл реакционную вialsу добавляли трет-бутил 4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат 3 (0.027 г, 0.073 ммоль), DCM (0.55 мл) и TFA (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. К этому остатку добавляли DCM (1 мл), TEA (0.051 мл, 0.364 ммоль) и трет-бутил (2-оксоэтил)карбамат (0.014 г, 0.087 ммоль). Добавляли уксусную кислоту (4.17 мкл, 0.073 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.046 г, 0.218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали MeOH и концентрировали досуха. Остаток разбавляли 1 мл DCM и к этой смеси добавляли 0.5 мл TFA. Смесь перемешивали в течение 15 мин и концентрировали под струей газообразного азота. Остаток разбавляли 2 мл DMSO и фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% B на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-2-(4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин, ди-трифторуксусная кислота (0.026 г, выход 81%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.41 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 428 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.10 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 428 (М-Н).

Пример 120.

3-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индол ди-трифторуксусная кислота



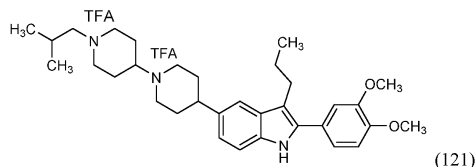
В 4 мл реакционную виалу добавляли трет-бутил 4-(3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат 3 (0.018 г, 0.038 ммоль), DCM (0.55 мл) и TFA (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. К этому остатку добавляли DCM (1 мл) и TEA (0.027 мл, 0.192 ммоль) с последующим добавлением 4-изобутилпиперидона (7.35 мг, 0.046 ммоль) и уксусной кислоты (2.202 мкл, 0.038 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли цианоборогидрид натрия (7.25 мг, 0.115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали MeOH и концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток разбавляли 2 мл DMSO и фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 3-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола, ди-трифторуксусная кислота (0.018 г, выход 92%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.57 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 510 (М-Н).

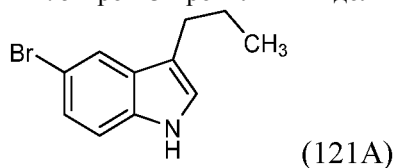
(2) ЖХ время удерживания = 1.17 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 510 (М-Н).

Пример 121.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-пропил-1Н-индол ди-трифторуксусная кислота



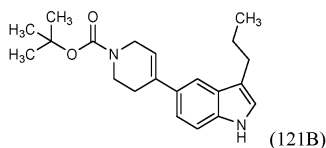
Промежуточное соединение 121А. 5-Бром-3-пропил-1Н-индол



В высокую реакционную виалу добавляли 5-бром-1Н-индол (2.00 г, 10.20 ммоль), катализатор Shvo (0.111 г, 0.102 ммоль), карбонат калия (70.0 мг, 0.510 ммоль) и дипропиламин (2.06 г, 20.40 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали под струей газообразного азота. Полученный в результате остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (120 г), которую элюировали 0-100% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 5-бром-3-пропил-1Н-индол в виде желтого масла (0.500 г, 21%).

ЖХ время удерживания = 1.16 мин [E1]. МС (E⁺) m/z: 238/240 (М-Н).

Промежуточное соединение 121В. трет-Бутил 4-(3-пропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат

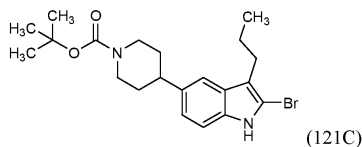


К смеси 5-бром-3-пропил-1Н-индола (0.648 г, 2.72 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.056 г, 0.068 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (0.884 г, 2.86 ммоль) в 100 мл круглодонной колбе добавляли THF (35 мл) с последующим добавлением водного 3 М раствора трикалия фосфата (2.72 мл, 8.16 ммоль). Виалу снабжали прижимным

колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и вialsу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя 40 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали 0-100% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(3-пропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (0.768 г, 83%).

ЖХ время удерживания = 1.25 мин [F1]. МС (E⁺) m/z: 341 (M-H).

Промежуточное соединение 121C. трет-Бутил 4-(2-бром-3-пропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 250 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-пропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.75 г, 2.20 ммоль) и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.20 г, 0.250 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали под вакуумом. В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-пропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.700 г, .044 ммоль) и DCE (10 мл). NBS (0.346 г, 1.942 ммоль) растворяли в 10 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток переносили в DCM (2 мл), фильтровали и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали, применяя 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(2-бром-3-пропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде не совсем белого твердого вещества (0.79 г, выход 92%).

ЖХ время удерживания 1.25 мин [Метод A1]. МС (E⁺) m/z: 422 (M-H).

Пример 121.

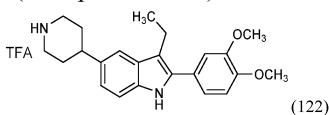
В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-пропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.039 г, 0.093 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.020 г, 0.111 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (3.78 мг, 4.63 мкмоль) и THF (1 мл). К этой смеси добавляли 3 М раствор фосфата калия (0.093 мл, 0.278 ммоль) и вialsу закрывали крышкой и откачивали/продували азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли DCM и органические вещества промывали водой и затем рассолом. Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. К этой смеси добавляли 1 мл DCM и TFA (0.071 мл, 0.926 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл) и к этой смеси добавляли TEA (0.065 мл, 0.463 ммоль), 1 каплю уксусной кислоты и 1-изобутилпиперидин-4-он (0.029 г, 0.185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли цианоборогидрид натрия (0.017 г, 0.278 ммоль). Вialsу закрывали крышкой и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Суспензию фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% B на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-пропил-1H-индола, дитрифторметановая кислота (0.0098 г, выход 20%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.68 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 518 (M-H).

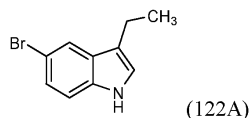
(2) ЖХ время удерживания = 1.25 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 518 (M-H).

Пример 122.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол



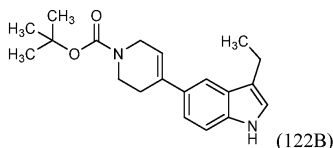
Промежуточное соединение 122A. 5-Бром-3-этил-1H-индол



5-Бром-1H-индол (2.80 г, 14.28 ммоль), катализатор Shvo (0.155 г, 0.143 ммоль), карбонат калия (0.099 г, 0.714 ммоль) и диэтиламин (2.089 г, 28.6 ммоль) добавляли в 30 мл пробирку под давлением. Реакционную смесь продували азотом и нагревали до 155°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1н. HCl. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом/гексаном. Фракции продукта соединяли и концентрировали с получением белого твердого вещества (2.1 г, 9.37 ммоль, выход 65.6%).

ЖХ время удерживания 1.06 мин [1A]. МС (E⁺) m/z: 224/226 (M-H).

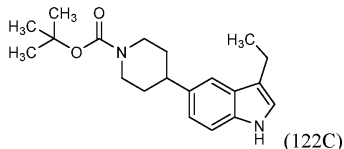
Промежуточное соединение 122B. трет-Бутил 4-(3-этил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



THF (35 мл) добавляли к смеси 5-бром-3-этил-1H-индола (1.950 г, 8.70 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.178 г, 0.218 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2.83 г, 9.14 ммоль) в 100 мл круглодонной колбе. Водный раствор 3 М трикалия фосфата (8.70 мл, 26.1 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Вialsу оснащали прижимным колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и вialsу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и выливали в делительную воронку. Смесь промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом/гексанами на протяжении 20 мин, с получением трет-бутил 4-(3-этил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2.3 г, 7.05 ммоль, выход 81%).

ЖХ время удерживания 1.12 мин [1A]. МС (E⁺) m/z: 327 (M-H).

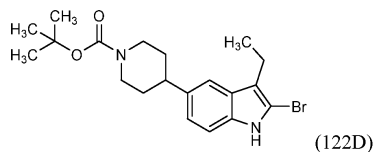
Промежуточное соединение 122C. трет-Бутил 4-(3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-этил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2.100 г, 6.43 ммоль) и этилацетат (20 мл) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Колбу продували газообразным азотом. Pd/C (0.479 г, 0.450 ммоль) добавляли в реакционную колбу с последующим откачиванием/продуванием газообразным азотом три раза. Через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и снова заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ISCO), элюируя 0-40% этилацетатом/гексаном. Фракции продукта соединяли и концентрировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (1.15 г, 3.50 ммоль, выход 54.4%).

ЖХ время удерживания 1.13 мин [1A]. МС (E⁺) m/z: 329 (M-H).

Промежуточное соединение 122D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

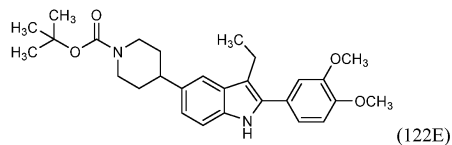


трет-Бутил 4-(3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.820 г, 5.54 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (DCE, 10 мл) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. N-Бромсукцинимид (NBS, 0.986 г, 5.54 ммоль) растворяли в 10 мл DCE. Раствор NBS добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли. Остаток переносили в дихлорметан (5 мл), фильтровали и загружали на ко-

лонку с силикагелем. Колонку элюировали 0-50% этилацетатом/гептанами. Фракции продукта соединяли и концентрировали с получением продукта в виде белой пены (1.95 г, 4.79 ммоль, выход 86%).

ЖХ время удерживания 1.20 мин [1A]. МС (E^+) m/z : 408 (M-H).

Промежуточное соединение 122E. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.014 г, 0.034 ммоль), THF (1 мл), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (7.51 мг, 0.041 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.120 мг, 1.718 мкмоль) и 3 М раствор трикалия фосфата (0.034 мл, 0.103 ммоль). Сосуд закрывали покрытой тефлоном крышкой и смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. После нагревания при 55°C в течение 1 ч смесь концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли DCM и нейтрализовали с помощью 1н. HCl. Органические вещества собирали, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций продукт собирали в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.19 мин [A1]. МС (E^+) m/z : 465 (M-H).

Пример 122.

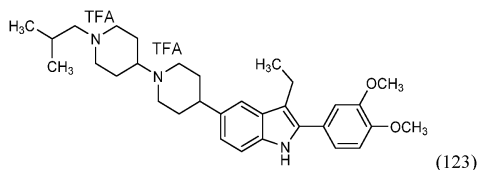
В реакционную вialsу 2 драм добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат и смесь 1:1 DCM и TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали досуха под струей азота. Дополнительную очистку 20 мг проводили с применением препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-100% В на протяжении 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, трифторуксусная кислота (16.0 мг, 85%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.32 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 365 (M+H);

(2) ЖХ время удерживания = 1.31 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 365 (M+H).

Пример 123.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индолди-трифторуксусная кислота



Промежуточное соединение 122E (16.0 мг) добавляли к DCM (1 мл) и TFA (0.026 мл, 0.344 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали досуха. К этому остатку добавляли DMF (1.0 мл) и TEA (0.048 мл, 0.344 ммоль) с последующим добавлением 1-изобутилпиперидин-4-она (10.67 мг, 0.069 ммоль) и одной капли уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли цианоборогидрид натрия (6.48 мг, 0.103 ммоль). Реакционную смесь ставили нагреваться при 50°C в течение 2 ч. Метанол добавляли и летучие вещества удаляли под струей газообразного азота. Остаток переносили в 1 мл DMSO. Твердые вещества отфильтровывали и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индола, ди-трифторуксусная кислота (0.0032 г, выход 18%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.65 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 504 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.22 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 504 (M-H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 123, при-

меня 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол, трифторуксусная кислота, в качестве исходного промежуточного соединения.

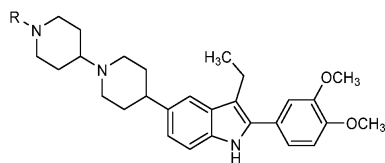
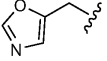
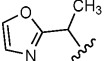
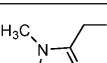
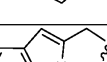
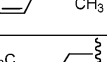
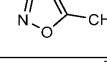
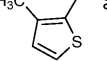
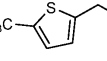
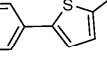
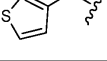
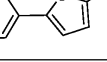
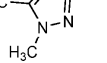
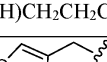
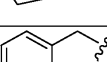
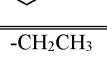


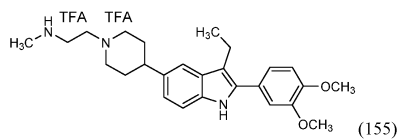
Таблица 9

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
124		543.5	1.19	B
125		528.5	1.1	B
126		543.5	1.48	A
127		627.6	1.85	A
128		577.6	1.43	B
129		591.5	1.4	B
130		546.3	1.18	B
131		542.5	1.2	B
132		556.5	1.22	B
133		542.4	1.16	B

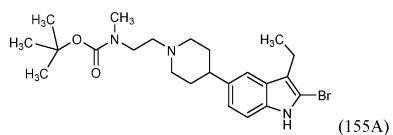
134		543.3	1.18	B
135		529.4	1.38	A
136		542.4	1.19	B
137		591.4	1.42	B
138		557.4	1.19	B
139		558.5	1.95	A
140		558.5	1.34	B
141		620.5	2.23	A
142		544.4	1.28	B
143		604.6	1.5	B
144		556.5	1.24	B
145	-CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	534.4	1.37	A
146		528.5	1.24	B
147		539.5	1.13	B
149	-CH ₂ CH ₃	476	1.11	D1
150	-CH ₃	462	1.09	D1
151	-CH(CH ₃) ₂	490	1.19	D1
152		516	1.17	D1
153		542.5	1.13	A

Пример 155.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин
ди-трифторуксусная кислота



Промежуточное соединение 155A. трет-Бутил (2-(4-(2-бром-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат



В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.323 г, 0.793 ммоль) и DCM (5 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 48% гидробромноватую кислоту в уксусной кислоте (0.196 мл, 1.189 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Поддерживая температуру при 0°C, реакцию останавливали TEA (0.553 мл, 3.96 ммоль). Далее добавляли трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (0.151 г, 0.872 ммоль) в 1 мл DCM. Баню удаляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.504 г, 2.379 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM и содержимое переносили в делительную воронку. Слои разделяли и объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (12 г), которую элюировали 0-20% MeOH/DCM. После концентрирования объединенных фракций собирали трет-бутил (2-(4-(2-бром-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат (0.291 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.87 мин [Метод A1]. МС (E⁻) m/z: 464/466 (M-H).

Пример 155.

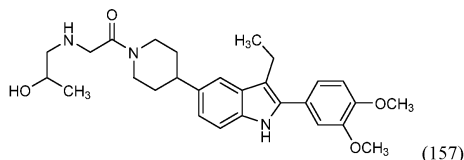
В вialsу 2 драм вводили трет-бутил (2-(4-(2-бром-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат (0.022 г, 0.047 ммоль), THF (1 мл), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (10.34 мг, 0.057 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1.544 мг, 2.368 мкмоль) и 3 М раствор трикалия фосфата (0.047 мл, 0.142 ммоль). Сосуд закрывали покрытой тефлоном крышкой и смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Вialsу ставили нагреваться при 70°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, и смесь концентрировали. Сырой остаток разбавляли DCM и к этой смеси добавляли 0.1 мл TFA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток разбавляли 1 мл DMF. Твердые вещества отфильтровывали и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% гидроксида аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин, ди-трифторуксусная кислота (0.0142 г, выход 68%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.53 мин [C1]. МС (E⁻) m/z: 422 (M-H).

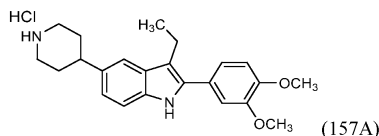
(2) ЖХ время удерживания = 1.23 мин [D1]. МС (E⁻) m/z: 422 (M-H).

Пример 157.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксипропил)-амино)этан-1-он



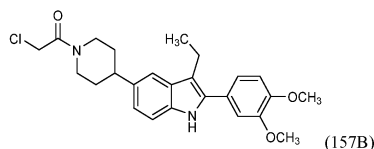
Промежуточное соединение 157А. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол гидрохлорид



трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.220 г, 0.474 ммоль) и дихлорметан (1 мл) добавляли в реакционную вialsу 2 драм. HCl/диоксан (4н., 1.184 мл, 4.74 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали досуха. Сырой продукт использовали как есть на следующих стадиях (0.188 г, 0.469 ммоль, выход 99%).

ЖХ время удерживания 0.77 мин [F]. МС (E⁻) m/z: 379,3 (M+H).

Промежуточное соединение 157В. 2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон



DIPEA (0.096 мл, 0.549 ммоль) добавляли к 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индолу (40 мг, 0.110 ммоль) в THF (5 мл) с последующим добавлением хлорацетилхлорида (0.018 мл, 0.219 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя петролейным эфиром:этилацетатом (6:4). Фракции продукта соединяли и концентрировали с получением 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (40 мг, 0.091 ммоль, выход 83%).

ЖХ время удерживания 2.41 мин [A]. МС (E⁺) m/z. 441.2 (M+H).

Пример 157.

Смесь 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (10 мг, 0.023 ммоль), 1-аминопропан-2-ола (2.55 мг, 0.034 ммоль), DIPEA (0.012 мл, 0.068 ммоль) и ацетонитрила (0.5 мл) в микроволновой виае закрывали крышкой, помещали в песчаную баню и предварительно нагревали до 100°C в течение 3 ч. Реакционный образец очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (4.89 мг, 9.78 мкмоль, выход 43.1%).

ЖХ время удерживания 1.356 мин [E]. МС (E⁺) m/z: 480.2 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 157.

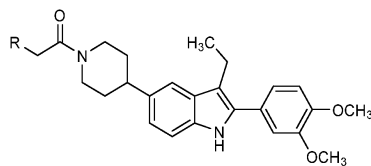
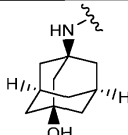
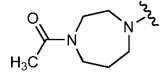
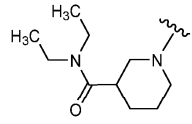
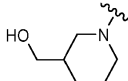
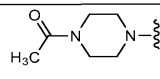
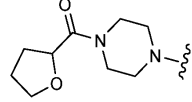


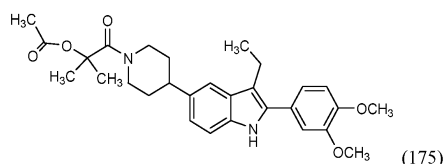
Таблица 10

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
158		573.3	1.436	E
159	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	466.2	1.303	E
160		520.2	1.558	E
161	-NH(CH ₂ CN)	461.2	1.589	E
162		547.2	1.158	E

163		572.2	1.516	E
164	$-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	508.2	1.512	E
165	$-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	496.2	1.319	E
166		547.2	1.57	E
167		492.2	1.682	E
168		589.2	1.788	E
169		520.2	1.498	E
170	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	478.2	1.504	E
171		533.2	1.548	E
172		589.2	1.623	E
173		492.2	1.34	E
174	$-\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	522.2	1.706	E

Пример 175.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетат



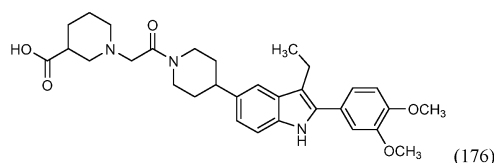
DIPEA (0.096 мл, 0.549 ммоль) добавляли к раствору 2-(2,3-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (40 мг, 0.110 ммоль) в дихлорметане (50 мл) с последующим добавлением 2-ацетоксиизобутирилхлорида (18.06 мг, 0.110 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (17.5 мг, 0.036 ммоль, выход 32.4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, J =8.3 Гц, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.95 (dd, J =1.5, 8.4 Гц, 1H), 3.83 (d, J =12.8 Гц, 6H), 2.89-2.78 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (d, J =13.1 Гц, 2H), 1.53 (s, 8 H), 1.26 (t, J =7.5 Гц, 3H).

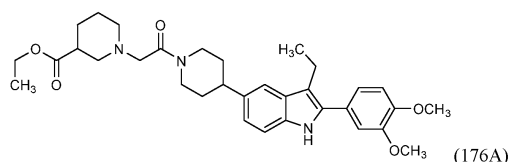
ЖХ время удерживания 2.32 мин [A]. МС (E^+) m/z : 493.4 (M+H).

Пример 176.

1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 176А. Этил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилат



DIPEA (0.091 мл, 0.522 ммоль) добавляли к 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанону (115 мг, 0.261 ммоль) в THF (2 мл) с последующим добавлением этил пиперидин-3-карбоксилата (61.5 мг, 0.391 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали с получением сырого соединения, которое очищали с помощью флэш-хроматографии. Соединение элюировали петролейным эфиром:этилацетатом (6:4), фракции собирали и концентрировали с получением рацемического соединения этил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-пиперидин-3-карбоксилат (80 мг, 0.107 ммоль, выход 41%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 2.41 мин [A]. МС (E⁺) m/z: 560.2 (M+H).

Пример 176.

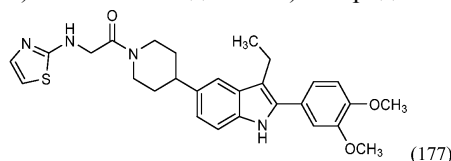
Водный LiOH (12.79 мг, 0.534 ммоль) добавляли к этил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилату (150 мг, 0.267 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2.000 мл). Реакционную температуру повышали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением рацемического соединения 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновая кислота (120 мг, 0.225 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 1.26 (t, J=7.60 Гц, 3H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.57-0.00 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 7H), 3.24-0.00 (m, 2H), 3.49-0.00 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 2H), 6.97 (t, J=4.40 Гц, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.14-0.00 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H).

ЖХ время удерживания 1.94 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 534.2 (M+H).

Пример 177.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(тиазол-2-иламино)этанон



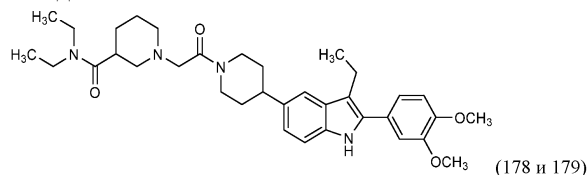
DIPEA (0.032 мл, 0.181 ммоль) добавляли к 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанону (40 мг, 0.091 ммоль) в THF (2 мл) с последующим добавлением тиазол-2-амина (13.63 мг, 0.136 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали, и полученный остаток растворяли в метаноле и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(тиазол-2-иламино)этанола (17 мг, 0.032 ммоль, выход 35.3%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 1.26 (t, J=7.60 Гц, 3H), 1.90-1.86 (m, 6H), 2.86-0.00 (m, 1H), 2.88-0.00 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 4H), 5.94 (d, J=4.80 Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.12-0.00 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.40 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H).

ЖХ время удерживания 2.215 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 505.2 (M+H).

Примеры 178 и 179.

1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид



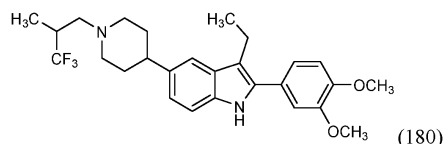
Диэтиламин (0.020 мл, 0.187 ммоль) и DIPEA (0.033 мл, 0.187 ммоль) добавляли к 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоте (50 мг, 0.094 ммоль) в DMF (2 мл). Затем к реакционной смеси добавляли HATU (53.4 мг, 0.141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Реакцию останавливали ледяной водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта (40 мг, 0.068 ммоль, выход 72.5%) в виде рацемической смеси. Сырой продукт, содержащий 3.5 мг рацематов, разделяли с использованием хиральной SFC колонки с получением двух гомохиральных продуктов.

Пример 178 (0.83 мг, 1.269 мкмоль, выход 21.34%, 90% чистоты); ЖХ время удерживания 2.010 мин [A]. МС (E^-) m/z : 603.5 ($M+H$).

Пример 179 (0.71 мг, 1.085 мкмоль, выход 18.26%). ЖХ время удерживания 2.010 мин [A]. МС (E^-) m/z : 603.5 ($M+H$).

Пример 180.

2-(3,4-Лиметоксифенил)-3-этил-5-(1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол



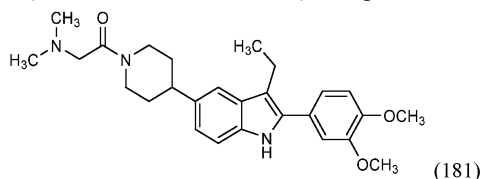
2-(Трифторметил)пропиональдегид (20.75 мг, 0.165 ммоль) и уксусную кислоту (9.42 мкл, 0.165 ммоль) добавляли к 2-(2,3-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индолу (40 мг, 0.110 ммоль) в дихлорметане (5 мл) с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (93 мг, 0.439 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), останавливали водой и промывали насыщенным NaHCO_3 . Органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(1-(3,3,3-трифтор-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (8.9 мг, 0.019 ммоль, выход 17.09%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J =8.3 Гц, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.98 (dd, J =1.5, 8.3 Гц, 1H), 3.83 (d, J =13.0 Гц, 6H), 2.85 (d, J =7.5 Гц, 2H), 2.47 (d, J =4.6 Гц, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.79 (br. s., 5H), 1.27 (t, J =7.5 Гц, 3H), 1.14 (d, J =6.8 Гц, 3H).

ЖХ время удерживания 2.574 мин [A]. МС (E^-) m/z : 475.4 ($M+H$).

Пример 181.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон



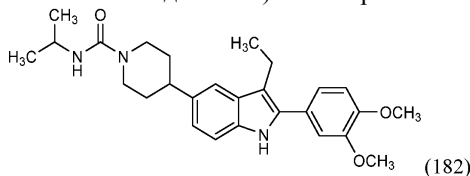
DIPEA (0.024 мл, 0.136 ммоль) добавляли к 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанону (30 мг, 0.068 ммоль) в THF (2 мл) с последующим добавлением диметиламина (0.102 мл, 0.204 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (20 мг, 0.044 ммоль, выход 65.4%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J =8.2 Гц, 1H), 7.18-7.07 (m, 4 H), 6.97 (dd, J =1.5, 8.4 Гц, 1H), 4.54 (d, J =12.3 Гц, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.83 (d, J =12.7 Гц, 8H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.85 (q, J =7.3 Гц, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.85 (d, J =11.8 Гц, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.27 (t, J =7.5 Гц, 3H).

ЖХ время удерживания 1.779 мин [C]. МС (E^-) m/z : 464.2 ($M+H$).

Пример 182.

4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид

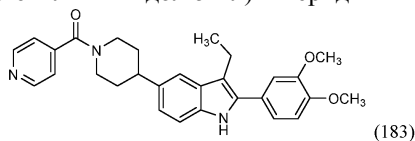


Триэтиламин (ТЕА, 30.6 мкл, 0.219 ммоль) добавляли к 2-(2,3-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индолу (40 мг, 0.110 ммоль) в дихлорметане (5 мл) с последующим добавлением изопропил изоцианата (21.72 мкл, 0.219 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водой, органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксиамида (25 мг, 0.056 ммоль, выход 50.7%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

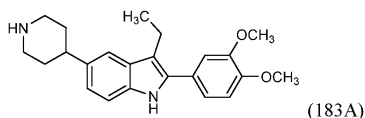
ЖХ время удерживания 2.143 мин [C]. МС (E^-) m/z : 450.2 ($M+H$).

Пример 183.

(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон



Промежуточное соединение 183А. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, соль TFA



(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон: у трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилата (17.5 мг, 0.031 ммоль) убирали Вос-защиту с помощью 2:1 TFA/DCM (1.2 мл, 0.031 ммоль) в течение 45 мин. Избыток растворителя и TFA выпаривали из реакционной смеси в потоке N₂. Получали 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, соль TFA (14.8 мг), который сразу переносили в последующую реакцию амидирования.

m/z $[M+H]^+ = 365.2$.

Пример 183.

(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, соль TFA (14.8 мг, 0.031 ммоль) переносили в раствор CH₂Cl₂ (0.500 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (0.016 мл, 0.093 ммоль), содержащий изоникотиновую кислоту (4.58 мг, 0.037 ммоль) и RuBOP (19.35 мг, 0.037 ммоль) в 1-драм виале. Виалу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции амидного сочетания (что проверяли с помощью аналитической ЖХ-МС) в виалу добавляли CH₂Cl₂ (1.0 мл), реакционную смесь промывали водой (2×1 мл) и избыток растворителя выпаривали из органической фазы в потоке N₂. Сырой материал переносили в DMF (1 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 11.3 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ-МС, была равна 97%. Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

Условия ввода 1 пробы: Метод C1 SCP.

Условия ввода 2 пробы: Метод D1 SCP.

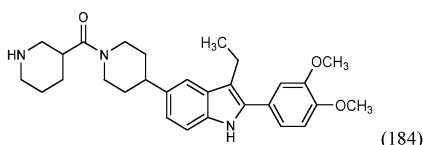
Получали (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-4-ил)метанон (11.3 мг, выход 75% за 2 стадии).

m/z $[M+H]^+ = 470.1$.

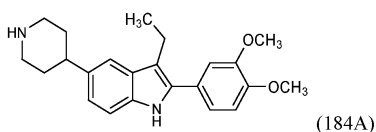
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.6 Гц, 2H), 7.47 (d, J=5.7 Гц, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.66 (d, J=10.4 Гц, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.73 (d, J=16.8 Гц, 3H), 1.27 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Пример 184.

трет-Бутил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 184А. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, соль TFA

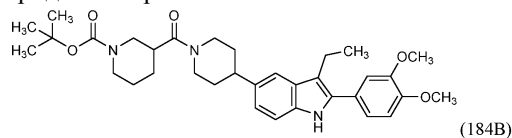


С трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилата (17.5 мг, 0.031 ммоль) убирали Вос-защиту с помощью 2:1 трифторуксусной кислоты/дихлорметана (1.2 мл, 0.031 ммоль) в течение 45 мин. Избыток растворителя и TFA выпаривали из

реакционной смеси в потоке N_2 с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, соль TFA (0.031 ммоль).

$$m/z [M+H]^+ = 365.2.$$

Промежуточное соединение 184В. трет-Бутил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат



2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол, соль TFA (14.8 мг, 0.031 ммоль) переносили в раствор дихлорметана (0.500 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (0.016 мл, 0.093 ммоль), содержащий 1-Вос-пиперидин-3-карбоновую кислоту (8.53 мг, 0.037 ммоль) и PyBOP (19.35 мг, 0.037 ммоль) в 1-драм вials. Вialу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции амидного сочетания дихлорметан (1.0 мл) добавляли в вialу, реакционную смесь промывали водой (2×1 мл) и избыток растворителя выпаривали из органической фазы. Получали трет-бутил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (17.8 мг, 0.031 ммоль (выход 100% неочищенного)).

$$m/z [M+H]^+ = 576.6.$$

Пример 184.

С промежуточного соединения 184В, трет-бутил 3-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата, убрали Вос-защиту с помощью 2:1 TFA/DCM (1.5 мл, 0.031 ммоль) в течение 1 ч. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси и остаток переносили в DMF (1 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-100% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 24.1 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ-МС, была равна 96%. Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты. Условия ввода 1 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Условия ввода 2 пробы: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Спектр протонного ЯМР был получен в дейтерированном DMSO. Получали (4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)(пиперидин-3-ил)метанон (24.1 мг, выход 99%).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.56 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.06 (d, J=13.3 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.83 (d, J=7.4 Гц, 4H), 2.77-2.57 (m, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 2H), 1.67-1.44 (m, 5H), 1.25 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 184.

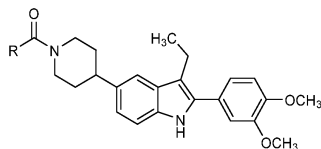
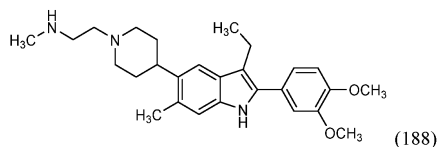


Таблица 11

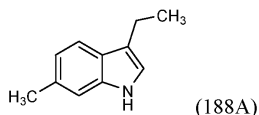
Пример No.	R	M^{+1}	RT (мин)	Метод
185	-CH ₃	407	1.71	G
186		476	1.46	G
187		490	1.53	G

Пример 188.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин ди-трифторуксусная кислота



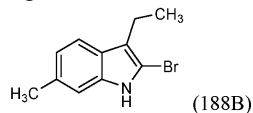
Промежуточное соединение 188А. 3-Этил-6-метил-1H-индол



В 30 мл пробирку под давлением добавляли 6-метил-1H-индол (1.300 г, 9.91 ммоль), катализатор Shvo (0.107 г, 0.099 ммоль), карбонат калия (0.068 г, 0.496 ммоль) и диэтиламин (1.450 г, 19.82 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM и промывали с помощью 1н. HCl. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке ISCO (120 г), элюируя 0-70% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 3-этил-6-метил-1H-индол (0.493 г, выход 31%).

ЖХ время удерживания 1.01 мин [F1]. МС (E⁺) m/z: 160 (M-H).

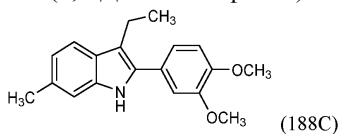
Промежуточное соединение 188В. 2-Бром-3-этил-6-метил-1H-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3-этил-6-метил-1H-индол (0.593 г, 3.72 ммоль) и DCE (15 мл). NBS (0.630 г, 3.54 ммоль) растворяли в 5 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 15 мин. Реакцию останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Содержимое добавляли в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой с последующим промыванием рассолом. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гептаном. После концентрирования фракций собирали 2-бром-3-этил-6-метил-1H-индол в виде белой пены (0.660 г, выход 74.4%).

ЖХ время удерживания 1.20 мин [Метод А1]. МС (E⁺) m/z: 238/240 (M-H).

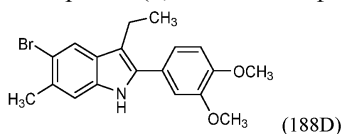
Промежуточное соединение 188С. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол



В 40 мл реакционную вials, оснащенную крышкой с тефлоновой прокладкой, загружали 2-бром-3-этил-6-метил-1H-индол (0.737 г, 3.10 ммоль) в THF (7 мл) и добавляли (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.591 г, 3.25 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.063 г, 0.077 ммоль) и раствор фосфата калия (3,10 мл, 9.29 ммоль). Вials закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь ставили нагреваться при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали продукт в виде белого твердого вещества (0.425 г, выход 46%).

ЖХ время удерживания 2.26 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 296 (M-H).

Промежуточное соединение 188D. 5-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол

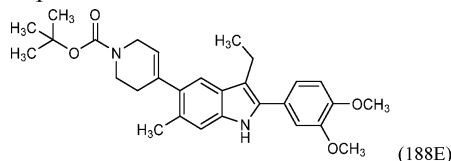


В 100 мл круглодонную колбу добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол (0.230 г, 0.779 ммоль) и DCE (3 мл). NBS (0.132 г, 0.740 ммоль) растворяли в 2 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительных 15 мин, затем останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Содержимое добавляли в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой с последующим добавлением рассола. Объединенные органические вещества вы-

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гептаном. После концентрирования фракций собирали 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол в виде белой пены (0.050 г, выход 17.16%).

ЖХ время удерживания 1.22 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 375 (М-Н).

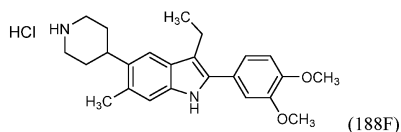
Промежуточное соединение 188Е. трет-Бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индола (0.400 г, 1.069 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.022 г, 0.027 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.347 г, 1.122 ммоль) в 100 мл круглодонной колбе добавляли THF (35 мл) с последующим добавлением водного раствора трикалия фосфата (1.069 мл, 3.21 ммоль). Вials снабжали прижимным колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и вial нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой материал растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали на протяжении 20 мин с градиентом 0-50% EtOAc/гексаны с получением трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.350 г, выход 68.7%).

ЖХ время удерживания 1.20 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 477 (М-Н).

Промежуточное соединение 188F. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол HCl



В 250 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (0.400 г, 0.839 ммоль) и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.045 г, 0.042 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали. К этой смеси добавляли 4 М HCl/диоксан (2.098 мл, 8.39 ммоль) и колбу закрывали крышкой и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола, HCl (0.29 г, выход 91%).

ЖХ время удерживания 1.19 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 379 (М-Н).

Пример 188.

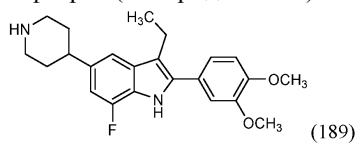
В вial 2 драм вводили 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол (0.030 г, 0.079 ммоль), DCM (1 мл), ТЕА (0.055 мл, 0.396 ммоль), трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (0.021 г, 0.119 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты. Через 5 мин добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.067 г, 0.317 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и добавляли DCM. Слои разделяли и органические вещества промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Остаток разбавляли 1 мл DCM и обрабатывали 1 мл HCl (4 М/диоксан). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха и разбавляли 1 мл DMF. Твердые вещества отфильтровывали и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-40% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 40% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин, ди-трифторуксусная кислота (0.0217 г, выход 63%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.41 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 436 (М-Н).

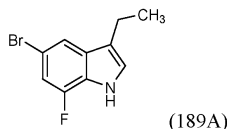
(2) ЖХ время удерживания = 1.10 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 436 (М-Н).

Пример 189.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол



Промежуточное соединение 189А. 5-Бром-3-этил-7-фтор-1Н-индол

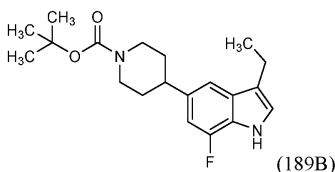


В высокую реакционную виалу добавляли 5-бром-7-фтор-1Н-индол (1.000 г, 4.67 ммоль), катализатор Shvo (0.051 г, 0.047 ммоль), карбонат калия (0.032 г, 0.234 ммоль) и диэтиламин (0.683 г, 9.34 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под струей газообразного азота. Полученный в результате остаток разбавляли DCM и загружали на колонку ISCO (40 г), которую элюировали 0-100% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 5-бром-3-этил-7-фтор-1Н-индол в виде коричневатого масла (0.650 г, 57%).

ЖХ время удерживания = 1.42 мин [Метод А1].

МС (E^+) m/z : 243 (М-Н).

Промежуточное соединение 189В. трет-Бутил 4-(3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



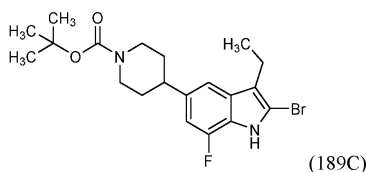
К смеси 5-бром-3-этил-7-фтор-1Н-индола (0.149 г, 0.615 ммоль), аддукта $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.013 г, 0.015 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.200 г, 0.646 ммоль) в 40 мл реакционную виалу добавляли THF (5 мл) с последующим добавлением водного 3 М раствора трикалия фосфата (0.615 мл, 1.85 ммоль). Виалу снабжали прижимным колпачком, покрытым тефлоном. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и виалу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном на протяжении 20 мин. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат.

ЖХ время удерживания = 1.52 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 345 (М-Н).

В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.033 г, 0.031 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом, через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 4-(3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.189 г, выход 89%).

ЖХ время удерживания = 1.52 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 347 (М-Н).

Промежуточное соединение 189С. трет-Бутил 4-(2-бром-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

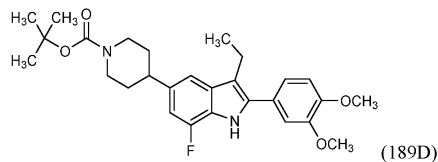


В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.189 г, 0.546 ммоль) и DCE (4 мл). NBS (0.092 г, 0.518 ммоль) растворяли в 1 мл DCE и

добавляли в реакционную смесь по каплям через пипетку на протяжении 2 мин. Реакцию останавливали 2 мл 10% раствора сульфита натрия и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток переносили в DCM (1 мл), фильтровали и загружали на колонку ISCO (24 г), которую элюировали, применяя 0-50% этилацетат/гептан. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(2-бром-3-этил-7-фтор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.210 г, выход 91%) в виде белой пены.

ЖХ время удерживания 1.61 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 425/427 (М-Н).

Промежуточное соединение 189D. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В вialsу 2 драм вводили трет-бутил 4-(2-бром-3-этил-7-фтор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.100 г, 0.235 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.047 г, 0.259 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.096 г, 0.120 ммоль) и THF (2 мл). К этой смеси добавляли 3 М раствор фосфата калия (0.24 мл, 0.705 ммоль) и вialsу закрывали крышкой и откачивали/продуvalи азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли DCM и органические вещества промывали водой, затем рассолом. Объединенные экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт загружали в твердом виде на колонку ISCO (24 г), которую элюировали, применяя 0-20% DCM/MeOH. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.086 г, выход 76%) в виде белой пены.

ЖХ время удерживания 1.26 мин [F1]. МС (E^+) m/z : 483 (М-Н).

Пример 189.

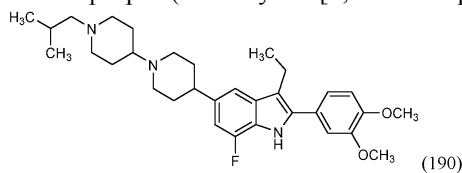
К промежуточному соединению 189C (0.086 г) добавляли 1 мл DCM и 4 М HCl/диоксан (0.071 мл, 0.926 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл), твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-100% В на протяжении 20 мин, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.021 г, выход 65%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.34 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 383 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.28 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 383 (М-Н).

Пример 190.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индол



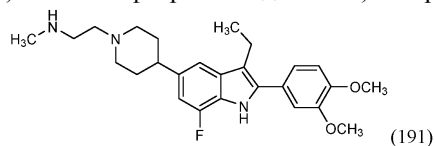
В реакционную вialsу 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.017 г, 0.041 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли TEA (0.028 мл, 0.203 ммоль), одну каплю уксусной кислоты и 1-изобутилпиперидин-4-он (0.0063 г, 0.041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (0.0076 г, 0.122 ммоль). Вialsу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Суспензию фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-100% В на протяжении 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индола (0.0039 г, выход 18%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.79 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 522 (М-Н).

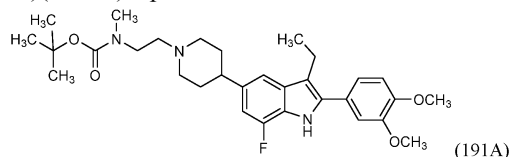
(2) ЖХ время удерживания = 1.28 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 522 (М-Н).

Пример 191.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин



Промежуточное соединение 191А. трет-Бутил-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат



трет-Бутил-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-(метил)карбамат (0.020 г, выход 20%) получали в соответствии с общим способом Примера 98, применяя трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат в качестве исходного материала.

ЖХ время удерживания 0.89 мин [Метод А1]. МС (E^+) m/z : 540 (М-Н).

Пример 191.

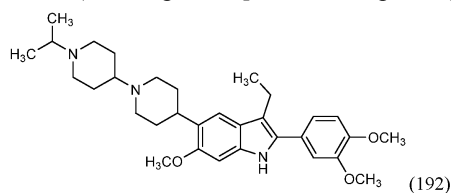
В реакционную вialу 2 драм добавляли трет-бутил-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамат (0.014 г, 0.026 ммоль) с последующим добавлением DCM (0.5 мл) и 4 М HCl/диоксана (0.071 мл, 0.926 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл), твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В на протяжении 25 мин, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-7-фтор-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.0104 г, выход 88%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.51 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 440 (М-Н).

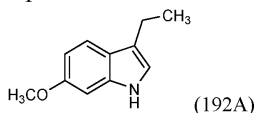
(2) ЖХ время удерживания = 1.20 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 440 (М-Н).

Пример 192.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метокси-1Н-индол



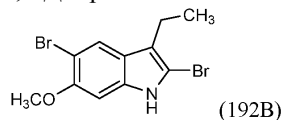
Промежуточное соединение 192А. 5-Бром-3-этил-6-метокси-1Н-индол



В четыре отдельные 30 мл пробирки под давлением (800 мг каждая) добавляли 6-метокси-1Н-индол (3.20 г, 21.74 ммоль), катализатор Shvo (0.236 г, 0.217 ммоль), карбонат калия (0.150 г, 1.087 ммоль) и диэтиламин (3.18 г, 43.5 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под струей газообразного азота. Полученный в результате остаток загружали на колонку ISCO (220 г) (загрузка твердой фазой на целит), которую элюировали 0-55% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 5-бром-3-этил-6-метокси-1Н-индол в виде коричневатого масла (2.65 г, 70%).

ЖХ время удерживания = 1.07 мин [F1]. МС (E^+) m/z : 176 (М-Н).

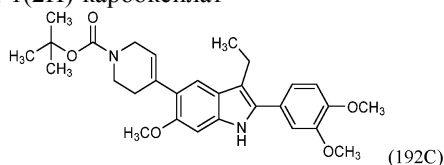
Промежуточное соединение 192В. 2,5-Дибром-3-этил-6-метокси-1Н-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3-этил-6-метокси-1H-индол (0.150 г, 0.856 ммоль) и DCM (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и NBS (0.289 г, 1.626 ммоль) в 2 мл DCM добавляли по каплям через пипетку на протяжении 5 мин. Через 5 мин дополнительного перемешивания при 0°C реакцию останавливали 2 мл 10% раствора сульфата натрия. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2,5-дибром-3-этил-6-метокси-1H-индола в виде пурпурного твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.11 мин [B1]. MS (E⁺) m/z: 333 (M-H).

Промежуточное соединение 192C. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

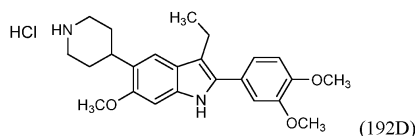


В виалу 2 драм добавляли 2,5-дибром-3-этил-6-метокси-1H-индол, (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.156 г, 0.856 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.070 г, 0.086 ммоль) и 5 мл THF. Виалу закрывали покрытой тефлоном крышкой и к этой смеси добавляли 3 М раствор трикалия фосфата (0.90 мл). Смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и к этой смеси добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.397 г, 1.284 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.070 г, 0.086 ммоль) и 3 М раствор трикалия фосфата (0.90 мл). Смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном на протяжении 20 мин. После концентрирования фракций собирали трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.100 г, 24%) в виде рыжеватого-коричневого твердого вещества (выход 90%).

ЖХ время удерживания = 1.18 мин [B1]. MS (E⁺) m/z: 393 (M-H).

ЖХ время удерживания = 1.18 мин [B1]. MS (E⁺) m/z: 395 (M-H).

Промежуточное соединение 19D. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол, HCl соль



В сосуд Парра добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.100 г, 0.203 ммоль) и метанол (5 мл). Сосуд продували газообразным азотом и добавляли Pd(OH)₂ (0.014 г, 0.020 ммоль). Сосуд помещали в аппарат Парра и после трехкратной откачки/продувки газообразным азотом сосуд подвергали давлению до 55 psi (фунт на квадратный дюйм) газообразного водорода. Реакционную смесь оставляли встряхивать при этом давлении в течение 18 ч. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр. Фильтрат концентрировали и разбавляли 0.5 мл DCM и 1 мл 4 М HCl/диоксана. Реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали досуха и использовали как есть на следующей стадии.

Пример 192.

В реакционную виалу 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.020 г, 0.046 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли TEA (0.028 мл, 0.203 ммоль), одну каплю уксусной кислоты и 1-изопропилпиперидин-4-он (0.0063 г, 0.041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0.0076 г, 0.122 ммоль). Виалу закрывали крышкой и смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Суспензию фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 45% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением

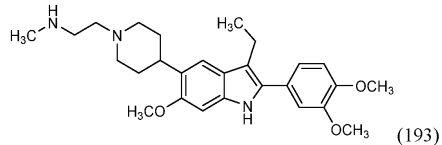
2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(1'-изопропил-[1,4'-биперидин]-4-ил)-1H-индола (0.0134 г, выход 55%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.44 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 520 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.19 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 520 (М-Н).

Пример 193.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин



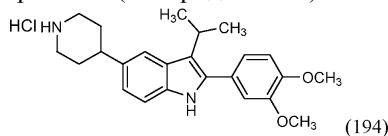
2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин получали в соответствии с общей методикой примера 98, применяя трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат в качестве исходного материала. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-55% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 45% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.0072 г, выход 31%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.42 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 452 (М-Н).

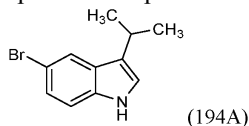
(2) ЖХ время удерживания = 1.12 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 452 (М-Н).

Пример 194.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид



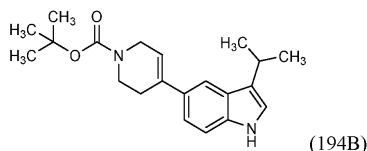
Промежуточное соединение 194А. 5-Бром-3-изопропил-1H-индол



В 250 мл круглодонную колбу загружали триэтилсилан (8.90 г, 77 ммоль), трихлоруксусную кислоту (6.25 г, 38.3 ммоль) и толуол (50 мл). Раствор нагревали до 70°C, затем 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 через капельную воронку. Полученный в результате коричневый раствор нагревали при 70°C в течение 1.5 ч. Раствор охлаждали до 10°C, останавливали 10% бикарбонатом натрия и разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали под вакуумом с получением сырого соединения. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в гексанах, с получением 5-бром-3-изопропил-1H-индола (5.5 г, 23.10 ммоль, выход 95%) в виде масла.

ЖХ время удерживания 1.42 мин [D]. МС (E^+) m/z : 238.2 (М+Н).

Промежуточное соединение 194В. трет-Бутил 4-(3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат

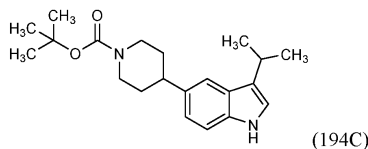


К смеси 5-бром-3-изопропил-1H-индола (5.5 г, 23.10 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (7.50 г, 24.25 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе добавляли THF (50 мл) с последующим добавлением водного раствора фосфата калия двухосновного (12.07 г, 69.3 ммоль, 20 мл). Полученную в результате реакцию смесь дегазировали в течение 10 мин газообразным азотом, затем добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.472 г, 0.577 ммоль). Смесь дегазировали снова в течение 5 мин. Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл), рассолом (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на си-

ликагеле, элюируя 15% этилацетатом в гексане. Фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (6.5 г, выход 83%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 1.21 мин [В]. МС (E^+) m/z : 339 (М-Н).

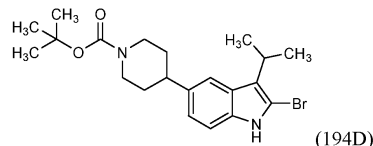
Промежуточное соединение 194С. трет-Бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (7.9 г, 23.20 ммоль) в этилацетате (150 мл) в атмосфере азота добавляли палладий на угле (0.617 г, 0.580 ммоль). Сосуд откачивали/продували три раза газообразным азотом, затем вакуумировали. Через баллон вводили газообразный водород и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением сырого соединения. Сырой остаток очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), элюируя 15% этилацетатом в гексане. Объединенные фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6.5 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.48 мин [С]. МС (E^+) m/z : 341 (М-Н).

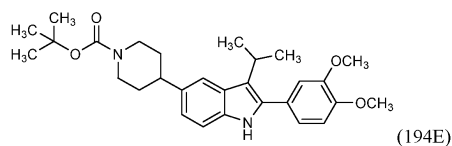
Промежуточное соединение 194D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6.3 г, 18.40 ммоль) в DCE (60 мл) при 0°C добавляли NBS (3.27 г, 18.40 ммоль) в DCE (50 мл) по каплям через капельную воронку на протяжении 10 мин. Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали 10% раствором сульфита натрия (15 мл) и летучие вещества удаляли. Остаток переносили в DCM (50 мл) и смесь выливали в делительную воронку и водный слой отделяли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), элюируя 15% этилацетатом в петролейном эфире. Объединенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6.4 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 3.944 мин [D]. МС (E^+) m/z : 421.2 (М-Н).

Промежуточное соединение 194Е. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К дегазированному раствору (газообразный азот, 10 мин) трет-бутил 4-(2-бром-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2.0 г, 4.75 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (0.950 г, 5.22 ммоль) и карбоната калия (1.968 г, 14.24 ммоль) в THF (40 мл) и воде (10 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.194 г, 0.237 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 5 мин и затем нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате, и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 24 г колонку с силикагелем и элюируя 18% этилацетатом в петролейном эфире. Объединенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.4 г, 2.93 ммоль, выход 61.6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 3.871 мин [D]. МС (E^+) m/z : 479.2 (М+Н).

Пример 194.

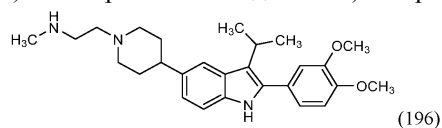
К раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.4 г, 2.93 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3.66 мл, 14.63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную в результате кашицу кон-

центрировали, и остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола гидрохлорида (1.1 г, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.41 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 379 (М-Н).

Пример 196.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин

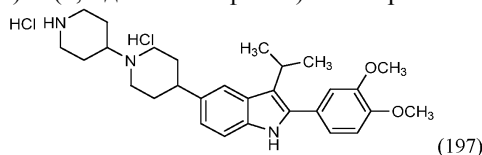


2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин получали в соответствии с общим способом Примера 98, применяя трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат в качестве исходного материала. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии (ISCO), используя 40 г колонку с силикагелем и элюируя 0-100% DCM:20% NH_3 в MeOH на протяжении градиентного времени 35 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и концентрировали под вакуумом с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.086 г, выход 44%) в виде беловатого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.22 мин [E1]. МС (E^+) m/z : 339 (М-Н).

Пример 197.

5-([1,4'-Бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол дигидрохлорид

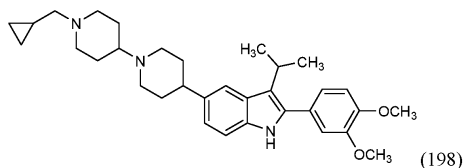


В 40 мл реакционную вialsу добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид (0.125 г, 0.301 ммоль) и DMF (1 мл). Добавляли TEA (0.210 мл, 1.506 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (0.072 г, 0.361 ммоль) и уксусной кислоты (0.017 мл, 0.301 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли цианоборогидрид натрия (0.057 г, 0.904 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли водой и этилацетатом, и содержимое переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органические вещества собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до коричневатого остатка. Остаток разбавляли DCM (1 мл), к этой смеси добавляли 4 М HCl/диоксан (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель сливали. После удаления остаточного растворителя под струей газообразного азота 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол, 2 HCl (0.12 г, выход 85%) собирали в виде желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.69 мин [Метод A1]. МС (E^+) m/z : 462 (М-Н).

Пример 198.

5-(1'-(Циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол ди-трифторуксусная кислота



5-(1'-(Циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол, ди-трифторуксусная кислота, получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 3, применяя 5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол в качестве исходного промежуточного соединения (0.011 г, выход 56%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.48 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 516 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.21 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 516 (М-Н).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 198.

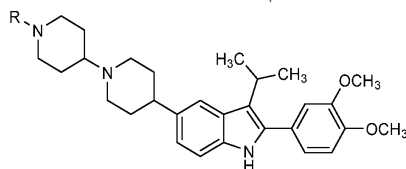
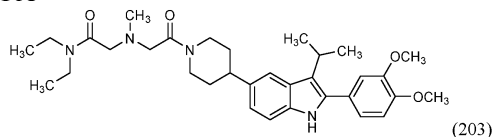


Таблица 12

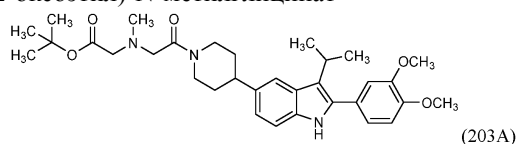
Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
199	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	518	1.24	D1
200	-CH ₃	476	1.16	D1
201	-CH(CH ₃) ₂	504	1.20	D1
202		530	1.24	D1

Пример 203.

2-((2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)-амино)-N,N-диэтилацетамид, TFA



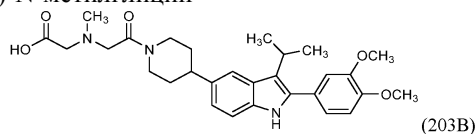
Промежуточное соединение 203A. трет-Бутил N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицинат



2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон (16.8 мг, 0.037 ммоль) суспендировали в DCM (369 мкл) в 1-драм виале, оборудованной покрытой тефлоном мешалкой. Затем в реакционную виалу добавляли трет-бутил 2-(метиламино)ацетат, HCl (6.71 мг, 0.037 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (19.35 мкл, 0.111 ммоль). Виалу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Дополнительный DCM (~250 мкл) добавляли в виалу. Дополнительный трет-бутил 2-(метиламино)ацетат, HCl (4 мг) добавляли в виалу и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли дополнительный DIPEA (19.35 мкл, 0.111 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 40 мин. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 26 ч. Избыток растворителя выпаривали из реакции. Полученный в результате желтый остаток растворяли в DMF (~1.2 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на системе ЖХ-МС. Содержащие продукт фракции объединяли в сцинтилляционной виале объемом 20 мл, применяя испаритель Biotage V-10, с получением трет-бутил 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)ацетата, соль TFA (19.2 мг, 0.017 ммоль, выход 46.0%) в виде ярко-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.93 мин [B1]. m/z [M+H]⁺ = 564.5.

Промежуточное соединение 203B N-(2-(4-(2-(3,4-Лиметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицин



Реакционную смесь помещали в 1-драм виалу, оборудованную покрытой тефлоном мешалкой. трет-Бутил 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метил)амино)ацетат, TFA (19.2 мг, 0.028 ммоль) навешивали в виалу. трет-Бутил группу удаляли, применяя 4н. HCl в диоксане (500 мкл, 2.000 ммоль) в течение 40 мин. Затем к реакционной смеси добавляли триизопропилсилан (10 мкл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение еще 1.5 ч. Избыток растворителя и HCl выпаривали с получением сырого N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицина, HCl соль (14.2 мг, 0.28 ммоль), который сразу переносили в последующую реакцию сочетания.

ЖХ время удерживания 0.81 мин [B1]. m/z [M+H]⁺ = 508.4.

Пример 203.

N-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицин, HCl соль (14.2 мг, 0.28 ммоль), растворяли в DCM (500 мкл) и DIPEA (14.84 мкл, 0.085 ммоль). К реакционной смеси добавляли диэтиламин (7.40 мкл, 0.071 ммоль). Затем в реакционную смесь добавляли NATU (16.16 мг, 0.042 ммоль) с последующим добавлением дополнительного DMF (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Избыток

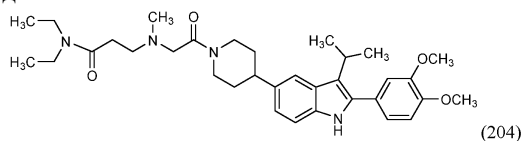
DCM выпаривали под струей азота, и DMF (~0.6 мл) добавляли к оставшемуся раствору. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и растворитель выпаривали из содержащих продукт фракций под пониженным давлением с получением 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)-N,N-диэтилацетамида, TFA (5.0 мг, 6.65 мкмоль, выход 23.47%) в виде ярко-желтого стекла.

ЖХ время удерживания 0.89 мин [B1]. $M/z [M+H]^+ = 563.5$.

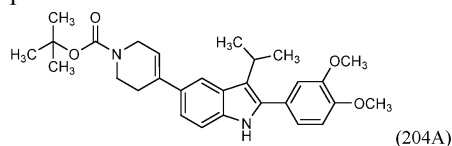
1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.70 (d, $J=13.0$ Гц, 1H), 4.35 (br. s., 4H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.49 (q, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.85 (td, $J=12.9, 4.4$ Гц, 1H), 1.74 (td, $J=12.9, 4.1$ Гц, 1H), 1.48 (d, $J=7.3$ Гц, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 204.

3-((2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)-N,N-диэтилпропанамида



Промежуточное соединение 204А. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

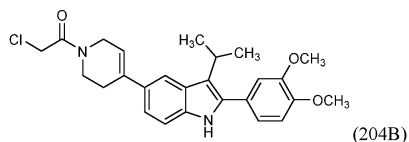


5-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол (110 мг, 0.334 ммоль) растворяли в THF (3335 мкл) в 2 драм виале, оборудованной покрытой тефлоном мешалкой. В виалу добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (155 мг, 0.500 ммоль) с последующим добавлением трикалия фосфата (500 мкл, 1.001 ммоль). Реакционную смесь дегазировали потоком N_2 , барботируя через раствор в течение 1 мин, затем к реакционной смеси добавляли предкатализатор Xphos второго поколения (7.87 мг, 10.01 мкмоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу N_2 и нагревали до $60^\circ C$ с перемешиванием в течение 16 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Избыток THF выпаривали из реакционной смеси в потоке N_2 . EtOAc (~3 мл) и воду (1 мл) добавляли к реакционной смеси и полученные в результате органическую и водную фазы разделяли. Избыток растворителя выпаривали из органической фазы. Остаток растворяли в DCM (~4 мл) и очищали с помощью флэш-хроматографии на приборе Isco Rf, применяя SiO_2 колонку 24 г и элюируя этилацетатом и гексанами. Получали трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (114.1 мг, 0.215 ммоль, выход 64.6%) в виде светло-розового твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.25 мин [B1]. $m/z [M+H]^+ = 477.2$.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.26 (dd, $J=8.6, 1.8$ Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=7.9, 1.8$ Гц, 1H), 7.04 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 4.13 (d, $J=2.4$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (t, $J=5.7$ Гц, 2H), 3.38 (quin, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (d, $J=7.0$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение 204В. 2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он

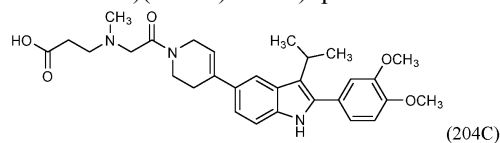


трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (35 мг, 0.073 ммоль) добавляли в 1-драм виалу, оборудованную покрытой тефлоном мешалкой. Затем в виалу добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (184 мкл, 0.734 ммоль) и виалу закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Избыток растворителя и HCl выпаривали из реакционной смеси. Остаток суспендировали в DCM (1836 мкл) и добавляли DIPEA (32.1 мкл, 0.184 ммоль) (изменение цвета от зеленой до желтой суспензии) с последующим добавлением хлорацетилхлорида (6.44 мкл, 0.081 ммоль) (твердое вещество в суспензии постепенно растворилось). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.75 ч. Дополнительный хлорацетилхлорид (2.5 мкл) добавляли к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным $NaHCO_3$ (1.5 мл каждого), отделяли и водную фазу экстрагировали два дополни-

тельных раза EtOAc (2×1.5 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и избыток растворителя выпаривали. Получали 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этанон (37.5 мг, 0.066 ммоль, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.05 мин [B1]. m/z [M+H]⁺ = 453.2.

Промежуточное соединение 204С. 3-((2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пропановая кислота



2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этанон (37.5 мг, 0.083 ммоль) растворяли в NMP (394 мкл) в 2 драм виале, оборудованной покрытой тефлоном мешалкой. К реакционной смеси добавляли 3-(метиламино)пропановую кислоту (12.81 мг, 0.124 ммоль) и DIPEA (21.69 мкл, 0.124 ммоль), реакционную смесь дегазировали N₂, затем нагревали до 65°C на протяжении ночи (16 ч). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли DMF (1.2 мл) и реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ. Содержащие продукт фракции объединяли в сцинтилляционной виале объемом 20 мл, применяя концентратор Biotage V-10. Получали 3-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пропановую кислоту (17.1 мг, 0.033 ммоль, выход 39.8%) в виде ярко-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.81 мин [B1]. m/z [M+H]⁺ = 520.4.

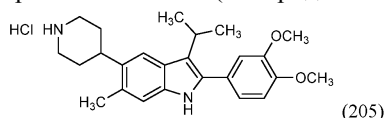
Пример 204.

Реакционную смесь помещали в 1-драм виалу, оборудованную покрытой тефлоном мешалкой. В виалу переносили 3-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)пропановую кислоту (17.1 мг, 0.033 ммоль). В виалу добавляли DCM (329 мкл) и DIPEA (17.24 мкл, 0.099 ммоль) с последующим добавлением RuBOP (22.26 мг, 0.043 ммоль), затем диэтиламина (6.88 мкл, 0.066 ммоль). Виалу закрывали крышкой и реакционную смесь (прозрачный оранжевый раствор) перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Дополнительный диэтиламин (6.88 мкл, 0.066 ммоль) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Избыток растворителя выпаривали из реакционной смеси. Остаток разделяли между EtOAc и водным насыщенным NaHCO₃ (1.5 мл каждого), фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали 3×1 мл EtOAc. Избыток растворителя выпаривали из объединенных органических экстрактов. В виалу, содержащую остаток, добавляли 5% палладий на угле, влажный (10 мг, 0.033 ммоль), MeOH (1.5 мл) и формиат аммония (20.75 мг, 0.329 ммоль) и виалу закрывали крышкой и нагревали до 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит и избыток растворителя выпаривали из фильтрата в потоке N₂. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 31-71% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения. Материал дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 4.2 мг, и его расчетная чистота, определенная с помощью анализа ЖХ-МС, была равна 90%. Спектр протонного ЯМР был получен в дейтерированном DMSO.

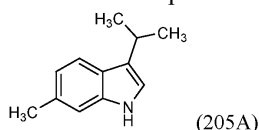
ЖХ время удерживания 1.85 мин [B1]. m/z [M+H]⁺ = 577.3.

Пример 205.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол



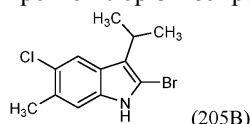
Промежуточное соединение 205А. 6-Метил-3-изопропил-1Н-индол



В 250 мл круглодонную колбу загружали триэтилсилан (29.4 мл, 184 ммоль), трихлоруксусную кислоту (15.0 г, 92.0 ммоль) и толуол (75 мл). Раствор нагревали до 70°C, затем добавляли по каплям раствор 5-бром-1Н-индола (8.0 г, 61.0 ммоль) и ацетона (4.27 г, 73.6 ммоль) в толуоле (25 мл) через капельную воронку. Полученный в результате коричневый раствор нагревали при 90°C в течение 4 ч. Раствор охлаждали до 10°C, останавливали 2 М раствором фосфата калия и разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали под вакуумом с получением сырого соединения. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ISCO, 750 г колонка), элюируя 0-15% этилацетатом в гексанах на протяжении 12 мин, с получением 6-метил-3-изопропил-1Н-индола (5.41 г, выход 31%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.17 мин. МС (E^-) m/z : 174 (М-Н).

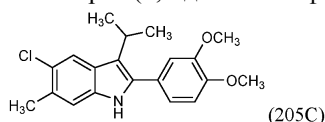
Промежуточное соединение 205В. 2-Бром-5-хлор-3-изопропил-6-метил-1Н-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3-изопропил-6-метил-1Н-индол (1.090 г, 6.29 ммоль) и ацетонитрил (10 мл). NBS (1.064 г, 5.98 ммоль) растворяли в 5 мл ацетонитрила и добавляли в реакционную смесь по каплям через пипетку на протяжении 3 мин. К этой пурпурной/коричневой жидкости затем добавляли NCS (0.840 г, 6.29 ммоль) и флакон закрывали крышкой и нагревали при 80°C в течение 35 мин. Реакцию останавливали 10% раствором сульфита натрия (2 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и содержимое выливали в делительную воронку. Добавляли воду и слои разделяли. Органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-5-хлор-3-изопропил-6-метил-1Н-индола (1.88 г, выход 100%). Материал хранили при -35°C для уменьшения разложения.

ЖХ-МС время удерживания 1.20 мин. МС (E^-) m/z : 278 (М-Н).

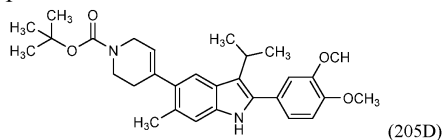
Промежуточное соединение 205С. 5-Хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-1Н-индол



В 40 мл реакционную вialsу добавляли 2-бром-5-хлор-3-изопропил-6-метил-1Н-индол (0.400 г, 1.396 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.267 г, 1.465 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.028 г, 0.035 ммоль), THF (7 мл) и 3 М трехосновный раствор фосфата калия (1.396 мл, 4.19 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин и затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток загружали на колонку с твердой фазой ISCO (40 г), которую элюировали 0-30% этилацетатом/гексаном за время анализа 12 мин. Объединенные фракции концентрировали с получением 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-1Н-индола (0.112 г, выход 23%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.27 мин. МС (E^-) m/z : 344 (М-Н).

Промежуточное соединение 205D. трет-Бутил 4-(3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-бром-3-изопропил-1Н-индола (0.112 г, 0.326 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.121 г, 0.391 ммоль) в 40 мл реакционной вialsу добавляли THF (3 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора фосфата калия, трехосновного (0.326 мл, 0.927 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь закрывали герметичной крышкой с тефлоновым покрытием и дегазировали в течение 10 мин газообразным азотом. Затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, (0.013 г, 0.016 ммоль) и полученную в результате суспензию дегазировали снова в течение 5 мин. Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл). Собранные органические вещества затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO 12 г), элюируя 0-50% этилацетатом в гексане. Фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-

5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.19 мин [F1]. МС (E^+) m/z : 490 (M-H).

Пример 205.

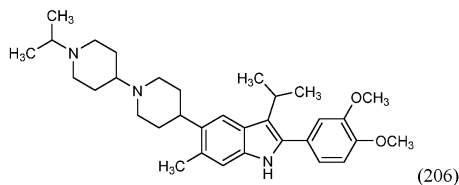
трет-Бутил-4-(3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат растворяли в метаноле и в атмосфере азота добавляли $Pd(OH)_2$ (0.023 г, 0.033 ммоль). Сосуд помещали в аппарат Парра и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Процесс повторяли с последующим вторым откачиванием/заполнением газообразным водородом. Сосуд откачивали и заполняли до 55 psi газообразным водородом. Реакционную смесь оставляли встряхиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и концентрировали досуха. К этой смеси добавляли 4 М HCl/диоксан (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли и 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.056 г, выход 43%) собирали в виде коричневатого остатка. 20 мг сырого твердого вещества дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-100% В на протяжении 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола. Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.49 мин. МС (E^+) m/z : 393 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.46 мин. МС (E^+) m/z : 393 (M-H).

Пример 206.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1H-индол ди-трифторуксусная кислота



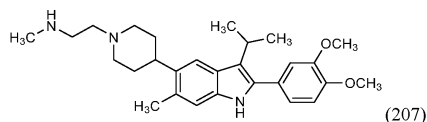
В реакционную ампулу 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид (0.050 г, 0.117 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли TEA (0.081 мл, 0.583 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-он (0.016 г, 0.117 ммоль) и каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляли цианоборогидрид натрия (0.022 г, 0.350 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли метанол (0.1 мл) и образец концентрировали досуха. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В на протяжении 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1H-индола, ди-трифторуксусная кислота (0.0104 г, выход 17%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.73 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 518 (M-H).

(2) ЖХ время удерживания = 1.33 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 518 (M-H).

Пример 207.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин



В ампулу 2 драм вводили 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол гидрохлорид (0.050 г, 0.117 ммоль), DCM (5 мл), TEA (0.425 мл, 3.05 ммоль), трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (0.030 г, 0.175 ммоль) и уксусную кислоту (0.035 мл, 0.610 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.388 г, 1.831 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой и содержимое переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида на-

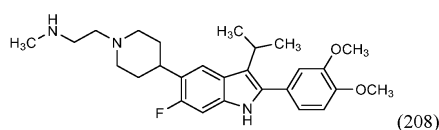
трия. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до приблизительно 1 мл и к этой смеси добавляли 4 М НСl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали. Остаток переносили в DMF (1 мл) и твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В на протяжении 20 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-биперидин]-4-ил)-6-метил-1Н-индола, дитрифторуксусная кислота (0.0165 г, выход 31%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.67 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 450 (M-H).

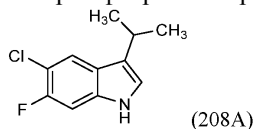
(2) ЖХ время удерживания = 1.30 мин [D1]. МС (E⁺) m/z: 450 (M-H).

Пример 208.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин



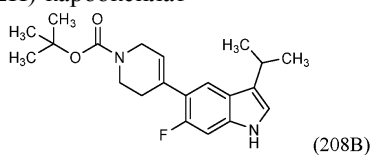
Промежуточное соединение 208А. 5-Хлор-6-фтор-3-изопропил-1Н-индол



В 250 мл круглодонную колбу загружали триэтилсилан (2.83 мл, 17.69 ммоль), трихлоруксусную кислоту (1.45 г, 8.85 ммоль) и толуол (10 мл). Раствор нагревали до 70°C, затем добавляли по каплям раствор 5-хлор-6-фтор-1Н-индола (1.0 г, 5.90 ммоль) и ацетона (0.52 г, 7.08 ммоль) в толуоле (20 мл) через капельную воронку. Полученный в результате коричневый раствор нагревали при 90°C в течение 2.5 ч. Раствор охлаждали до 10°C. Реакцию останавливали 2 М раствором фосфата калия. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали под вакуумом с получением сырого соединения. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO, 24 г), элюируя 0-40% этилацетатом в гексанах на протяжении времени анализа 10 мин, с получением 5-хлор-6-фтор-3-изопропил-1Н-индола (1.1 г, выход 88%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 1.21 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 212/214 (M-H).

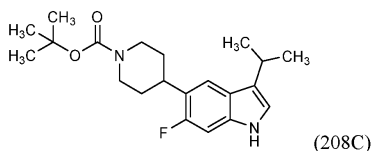
Промежуточное соединение 208В. трет-Бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-хлор-6-фтор-3-изопропил-1Н-индола (1.790 г, 8.46 ммоль), предкатализатора XPhos 2-го поколения (0.166 г, 0.211 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (2.75 г, 8.88 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе добавляли THF (25 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора трикалия фосфата (8.46 мл, 25.4 ммоль). Колбу оснащали обратным холодильником и резиновой прокладкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольды) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка ISCO, 40 г), элюируя 0-50% этилацетатом в гексанах на протяжении 12 мин с получением трет-бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1.4 г, выход 55%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 1.24 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 359 (M-H).

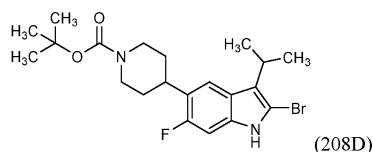
Промежуточное соединение 208С. трет-Бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В 100 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (1.4 г, 3.91 ммоль) и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.325 г, 0.305 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию разбавляли метанолом (100 мл) и фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали под вакуумом. Собирали трет-бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1.10 г, выход 88%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.25 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 361 (М-Н).

Промежуточное соединение 208D. трет-Бутил 4-(2-бром-6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.00 г, 2.77 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли NBS (0.469 г, 2.64 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям через капельную воронку на протяжении 10 мин. Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакцию останавливали 10% раствором сульфита натрия (5 мл). Остаток разбавляли DCM (50 мл) и водой (20 мл) и смесь выливали в делительную воронку. Водный слой отделяли. Органические вещества затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью системы ISCO, используя 24 г колонку с силикагелем, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах. Объединенные фракции концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-бром-6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.4 г, выход 33%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.23 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 439/441 (М-Н).

Пример 208.

В реакционную виалу 2 драм добавляли трет-бутил 4-(2-бром-6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0.300 г, 0.683 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.128 г, 0.683 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.028 г, 0.034 ммоль), THF (7 мл) и 3 М трехосновный раствор фосфата калия (0.68 мл, 2.05 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 5 мин и затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (1 мл) и загружали на колонку ISCO 12 г, которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном на протяжении 10 мин. Объединенные фракции концентрировали с получением трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)карбамата (0.175 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества. К этой смеси добавляли DCM (0.5 мл) и 4 М HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь закрывали крышкой и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.112 г, выход 45%). К этому Промежуточному соединению (0.025 г, 0.063 ммоль) в реакционную виалу 2 драм добавляли DCM (1 мл), TEA (0.040 мл, 0.503 ммоль), трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (0.013 г, 0.076 ммоль) и одну каплю уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.043 г, 0.201 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой, и содержимое переносили в делительную воронку. Слои разделяли и органические вещества промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до приблизительно 1 мл. Затем добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали. Остаток переносили в DMF (1 мл), и твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр. Сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; под-

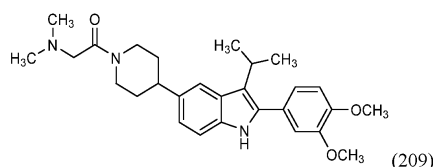
вижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В на протяжении 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.006 г, выход 25%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.65 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 454 (М+Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.22 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 454 (М+Н).

Пример 209.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон (0.02 г, 0.044 ммоль) и DIPEA (0.012 мл, 0.066 ммоль) добавляли к THF (1 мл). Раствор перемешивали. К раствору реакционной смеси добавляли диметиламин (2.378 мг, 0.053 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Сырое вещество растворяли в этилацетате и промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Сырое вещество очищали, применяя пластинки для препаративной TLC, элюируя 5% метанола: 95% хлороформа. Продукт собирали (2.5 г, выход 12.3%).

ЖХ время удерживания = 1.779 мин [C]. МС (E^+) m/z : 464.2 (М+Н).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 209.

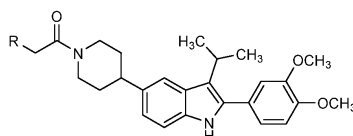
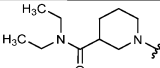
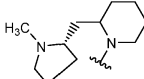
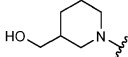
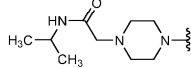
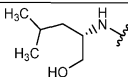
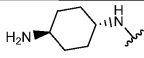
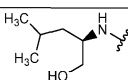
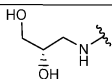
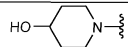
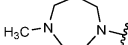
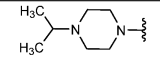
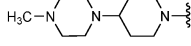
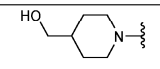
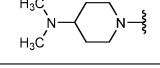
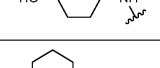
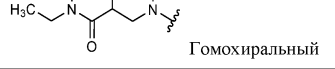
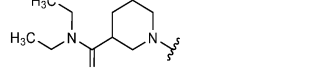
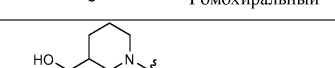
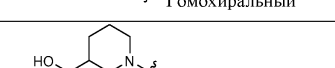
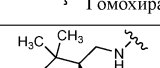


Таблица 13

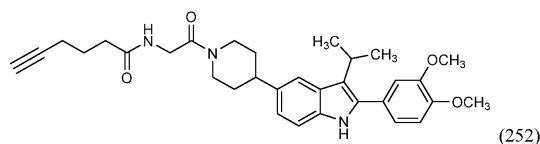
Пример No.	R	M^+	RT (мин)	Метод
210	-NH(CH ₂ CH(OH)CH ₃)	494.2	1.332	F
211		587.4	1.201	F
212	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	480.2	1.246	F
213		534.2	1.46	F
214	-NH(CH ₂ CN)	475.2	1.402	F
215		561.2	1.187	F
216		558.2	1.557	F
217		570.2	1.704	F
218		586.2	1.397	F
219	-NH(CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH)	522.2	1.442	F
220	-NH(CH(CH ₂ OH) ₂)	510.2	1.297	F
221	-NH(CH ₂ CF ₃)	518.2	1.575	F
222		561.2	1.342	F
223		506.2	1.363	F

224		603.4	1.609	F
225		601.4	1.283	F
226		534.2	1.365	F
227	$\text{-N(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)}_2$	492.2	1.445	F
228	$\text{-NH(CH}_2\text{C(O)NH}_2\text{)}$	493.2	1.417	E
229		604.3	1.746	E
230	$\text{-NH(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH)}$	524.2	1.364	E
231		536.2	1.723	E
232		533.2	1.261	E
233	$\text{-NH(CH(CH}_2\text{OH)CH}_2\text{CH}_3\text{)}$	508.2	1.526	E
234		536.2	1.733	E
235		510.2	1.318	E
236		520.2	1.512	E
237	$\text{-NH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_3\text{)}$	508.2	1.38	E
238		520.2	1.456	E
239		533.2	1.424	E

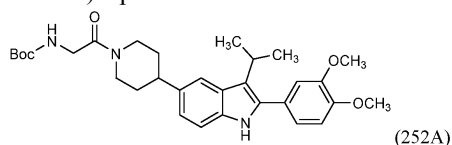
240		547.2	1.53	E
241		602.4	1.43	E
242	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	494.2	1.479	E
243		534.2	1.449	E
244		547.3	1.406	E
245		576.2	1.589	E
246		534.2	1.406	E
247	 Гомохиральный	603.5	2.01	E
248	 Гомохиральный	603.5	2.01	E
249	 Гомохиральный	534.4	2.21	E
250	 Гомохиральный	534.4	2.26	E
251	 Гомохиральный	540.4	1.728	C1

Пример 252.

N-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)гекс-5-инамид



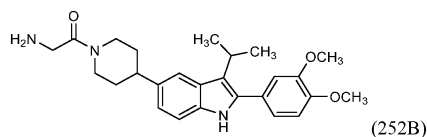
Промежуточное соединение 252A. трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (0.2 г, 0.528 ммоль) и 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (0.093 г, 0.528 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0.277 мл, 1.585 ммоль) и HATU (0.201 г, 0.528 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. DMF удаляли под вакуумом. Реакцию останавливали ледяной водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г. Соединение элюировали 5% метанолом в CHCl₃, фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (0.18 г, выход 63.6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.16 мин [B]. МС (E⁺) m/z: 536.3 (M+H).

Промежуточное соединение 252B. 2-Амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ол



К раствору трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамата (0.18 г, 0.528 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (0.201 г, 0.528 ммоль) и DIPEA (0.277 мл, 1.585 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. DMF удаляли под вакуумом. Реакцию останавливали ледяной водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г. Соединение элюировали 5% метанолом в CHCl₃, фракции объединяли и концентрировали с получением 2-Амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола (0.18 г, выход 63.6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

2-оксоэтил)карбамата (0.2 г, 0.373 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.029 мл, 0.373 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали с получением сырого соединения. Сырое вещество растирали с диэтиловым эфиром (2×5 мл) и затем высушивали с получением 2-амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (0.16 г, выход 98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.00 мин [B]. МС (E^+) m/z : 436.3 ($M+H$).

Пример 252.

К раствору 2-амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (0.2 г, 0.459 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли гекс-5-иновую кислоту (0.051 г, 0.459 ммоль), DIPEA (0.241 мл, 1.378 ммоль) и HATU (0.175 г, 0.459 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. DMF удаляли под вакуумом и остаток разбавляли 10% $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)гекс-5-инамида (46 мг, выход 18.91%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.93 мин [F]

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 252, изменяя 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол.

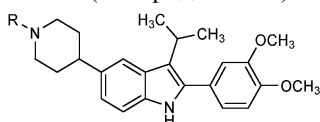
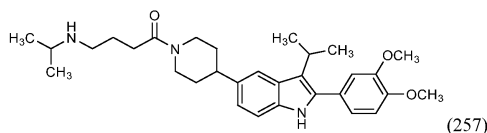


Таблица 14

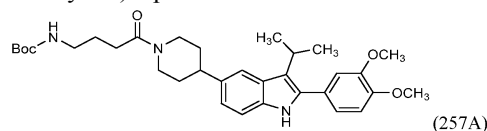
Пример No.	R	M^{+1}	RT (мин)	Метод
253		464.40	1.57	E
254		465.2	1.814	E
255		465.2	1.828	E
256	$-C(O)CH_2NH(CH_3)$	450.4	1.425	E

Пример 257.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(изопропиламино)-бутан-1-он



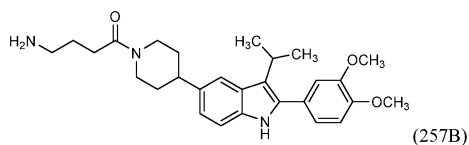
Промежуточное соединение 257A. трет-Бутил (4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)карбамат



2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.1 г, 0.264 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). К реакционному раствору добавляли DIPEA (0.231 мл, 1.321 ммоль) и BOP (0.140 г, 0.317 ммоль) с последующим добавлением по каплям 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутановой кислоты (0.054 г, 0.264 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Сырое вещество растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением трет-бутил (4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)-карбамата (0.14 г, выход 94%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.184 мин [A]. МС (E^+) m/z : 564.6 ($M+H$).

Промежуточное соединение 257B. 4-Амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он



трет-Бутил (4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)карбамат (0.14 г, 0.248 ммоль) растворяли в DCM (2 мл). Затем к раствору добавляли 4 М HCl в диоксане (0.310 мл, 1.242 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли 10% бикарбонат натрия. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дважды DCM (2×20 мл), объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (0.05 г, 0.108 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 0.94 мин [B]. МС (E⁺) m/z: 464.2 (M+H).

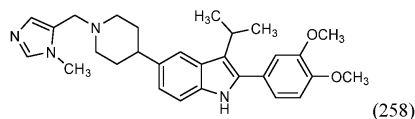
Пример 257.

4-Амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (0.05 г, 0.108 ммоль) и пропан-2-он (6.26 мг, 0.108 ммоль) растворяли в THF (1 мл). К реакционной смеси добавляли изопропоксид титана(IV) (0.077 г, 0.270 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°C в течение 12 ч. После достижения 25°C добавляли цианоборогидрид натрия (0.014 г, 0.216 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (2×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(изопропиламино)бутан-1-она (2 мг, выход 3.67%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.562 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 506.2 (M+H).

Пример 258.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индол



Раствор 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, HCl (25 мг, 0.060 ммоль) в DCM (0.5 мл) нейтрализовали путем добавления триэтиламина по каплям (проверяли индикаторной pH-бумагой). Раствор добавляли в виалу, содержащую 1-метил-1H-имидазол-5-карбальдегид (9.95 мг, 0.090 ммоль), уксусную кислоту (0.01 мл, 0.175 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборогидрид натрия (19.15 мг, 0.090 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ-МС с обратной фазой с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-индола (1.27 мг, выход 4.34%, 97.2% чистота) в виде бледного твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.734 мин [E]. МС (E⁺) m/z: 473.2 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 258.

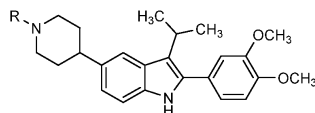
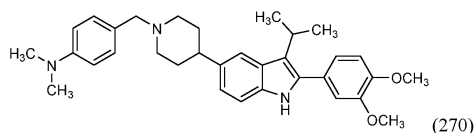


Таблица 15

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
259		473.2	1.415	E
260		562.2	1.853	E
261		476.2	2.114	E
262		473.2	1.731	E
263		535.2	1.938	E
264		494.2	2.316	E
265	-CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	463.2	2.203	E
266		473	1.21	D1
267		473	1.22	D1
268		459	1.19	D1
269		537.2	2.633	E

Пример 270.

4-((4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилин



Раствор 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, HCl (25 мг, 0.060 ммоль) в DCM (1 мл) нейтрализовали триэтиламином, затем разбавляли водой (2 мл), экстрагировали DCM (2×10 мл). Растворитель выпаривали с получением соединения. В отдельной вials соединяли хлорид цинка (10 мг) и цианоборогидрид натрия (25 мг) в метаноле (0.5 мл), перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Содержимое вials затем добавляли в вial, содержащую вышеуказанное соединение и 4-(диметиламино)бензальдегид (13.48 мг, 0.090 ммоль) в DCM (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилина (8.99 мг, выход 29.1%, 99.7% чистота) в виде бледного твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.962 мин [E]. МС (E⁺) m/z: 512.2 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 270.

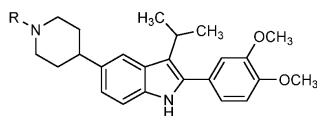
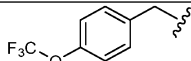
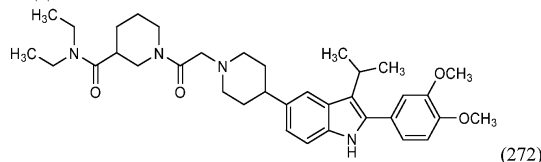


Таблица 16

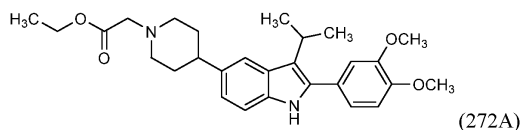
Пример No.	R	M ⁺¹	RT (мин)	Метод
271		553.2	2.632	E

Пример 272.

1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид



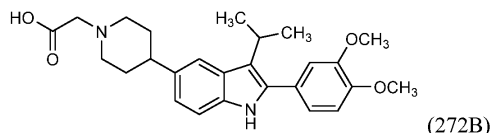
Промежуточное соединение 272A. Этил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат



В 25 мл двугорлую колбу с конденсатором и азотной U-образной трубкой с резиновой прокладкой загружали раствор 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола гидрохлорида (400 мг, 0.964 ммоль) в THF (10 мл). К этой смеси добавляли DIPEA (3.87 мл, 22.17 ммоль) и этил 2-бромацетат (0.129 мл, 1.157 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем останавливали водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения (3.2 г). Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г, соединение элюировали 20-25% этилацетатом в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением этил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (350 мг выход, 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.128 мин [A]. МС (E⁻) m/z. 465.4 (M+H).

Промежуточное соединение 272B. 2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота



К раствору этил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (250 мг, 0.538 ммоль) в MeOH (2 мл), THF (8.00 мл) и воде (8.00 мл) добавляли гидроксид лития (38.7 мг, 1.614 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали, экстрагировали DCM (3×30 мл), промывали водой (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (175 мг, выход 73% и 98% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.745 мин [A]. МС (E⁻) m/z: 437.2 (M+H).

Пример 272.

К смеси 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (20 мг, 0.046 ммоль) и N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (8.44 мг, 0.046 ммоль) в DCM (1 мл) и DMF (1 мл) добавляли EDC (8.78 мг, 0.046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (7 мг, выход 24.8% и 98% чистота) в виде бледного твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.741 мин [E]. МС (E⁻) m/z. 603.4 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 272.

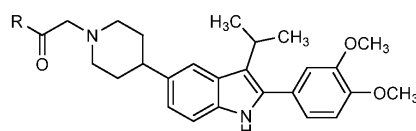
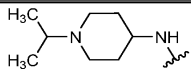
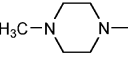
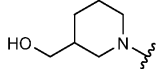
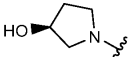
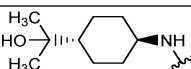
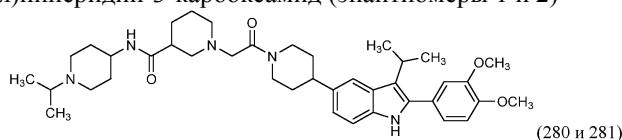


Таблица 17

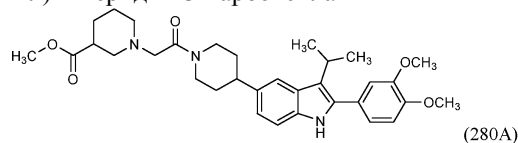
Пример No.	R	M ⁺¹	RT (мин)	Метод
273		561.4	1.955	F
274		519.2	1.931	F
275		534.2	2.177	F
276	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	480.2	2.049	F
277	-NH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH)	494.2	2.046	F
278		506.2	2.076	F
279		576.2	2.286	F

Примеры 280 и 281.

1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперидин-3-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



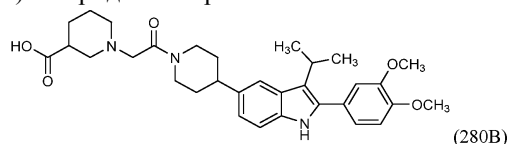
Промежуточное соединение 280А. Метил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилат



К смеси 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (0.25 г, 0.549 ммоль) и метилпиперидин-3-карбоксилата (0.079 г, 0.549 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (0.288 мл, 1.648 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (2×10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г. Соединение элюировали 28% этилацетатом в петролейном эфире, фракции соединяли и концентрировали с получением метил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилата (0.19 г, выход 61.6%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.114 мин [A]. МС (E⁺) m/z: 562.5 (M+H).

Промежуточное соединение 280В. 1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновая кислота



К смеси метил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилата (0.19 г, 0.338 ммоль) в смеси растворителей метаноле (1 мл) и THF (1 мл) добавляли гидроксид лития (0.024 г, 1.015 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом для удаления растворителя, остаток переносили в 1 мл воды, и водный раствор подкисляли и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (0.16 г, выход 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.046 мин [A]. МС (E⁺) m/z: 548.2 (M+H).

Примеры 280 и 281.

1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-пиперидин-3-карбоновую кислоту (0.05 г, 0.091 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). К реакционному раствору добавляли DIPEA (0.080 мл, 0.456 ммоль) и HATU (0.035 г, 0.091 ммоль) с последующим добавлением 1-изопропилпиперидин-4-амин гидрохлорида (0.016 г, 0.091 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали; остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением рацемического соединения. Рацемическое соединение затем отделяли с помощью хиральной SFC с получением:

энантиомера-1 (пример 280, 4 мг, выход 6.52%), ЖХ время удерживания = 2.517 мин [A]. МС (E⁻) m/z: 672.4 (M+H) и

энантиомера-2 (пример 281, 3 мг, выход 4.89%), ЖХ время удерживания = 2.518 мин [A]. МС (E⁻) m/z: 672.4 (M+H)

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 280 и 281.

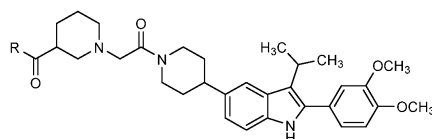
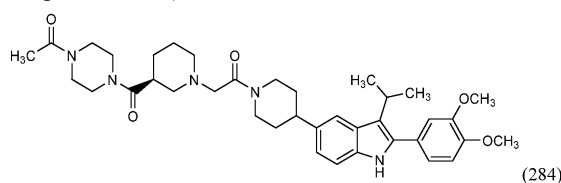


Таблица 18

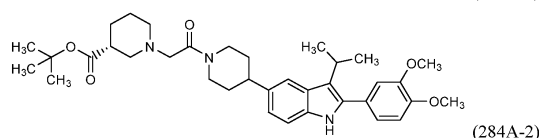
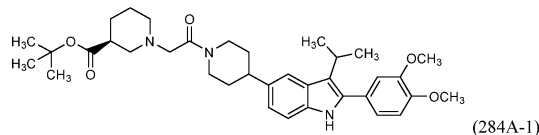
Пример No.	R	M ⁺¹	RT (мин)	Метод
282		617.4	2.44	E
283		617.4	2.45	E

Пример 284.

(S)-2-(3-(4-Ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



Промежуточные соединения 284 A-1 и 284 A-2. трет-Бутил (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилат и трет-бутил (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилат:

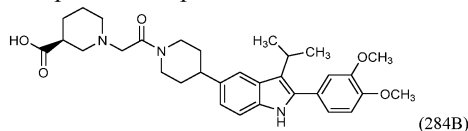


В 25 мл двугорлую колбу, оборудованную конденсатором и азотной U-образной трубкой с резиновой прокладкой, загружали раствор 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (700 мг, 1.538 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Затем добавляли DIPEA (1.344 мл, 7.69 ммоль) и трет-бутил пиперидин-3-карбоксилат (855 мг, 4.62 ммоль) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г, соединение элюировали 35-65% этилацетатом в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением рацемическо-

го соединения трет-бутил 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилат (590 мг, 0.977 ммоль, выход 63.5%) в виде темного твердого вещества. Рацемическое соединение подвергали хиральному разделению с помощью хиральной SFC с получением Промежуточного соединения 284А-1 (энантиомер 1) (240 мг) в виде белого твердого вещества, ЖХ время удерживания = 0.96 мин [G], МС (E⁺) m/z: 604.8 (M+H), и Промежуточного соединения 284В-2 (энантиомер-2) (230 мг) в виде белого твердого вещества, ЖХ время удерживания = 0.96 мин [G].

МС (E⁺) m/z: 604.8 (M+H).

Промежуточное соединение 284В. (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 284А-1) (238 мг, 0.394 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (8.00 ммоль, 2 мл) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения. Сырое соединение растирали с диэтиловым эфиром (3×10 мл), высушивали под вакуумом с получением (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (185 мг, 0.338 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 0.85 мин [G]. МС (E⁺) m/z: 548.7 (M+H).

Пример 284.

(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-3-карбоновую кислоту (10 мг, 0.018 ммоль) и НАТУ (10.41 мг, 0.027 ммоль) растворяли в DMF (1 мл). Затем в реакционную смесь добавляли 1-(пиперазин-1-ил)этанон (4.68 мг, 0.037 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (9.57 мкл, 0.055 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли из реакционной смеси с получением сырого образца. Сырой материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-(3-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанола (5 мг, выход 39.1%, 94% чистота) в виде бледного твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.615 мин [E]. МС (E⁺) m/z: 658.5 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 284.

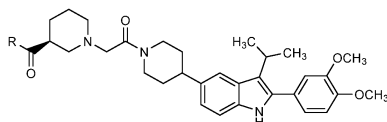
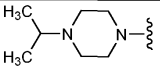
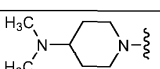
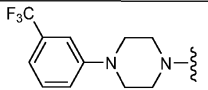
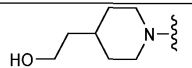
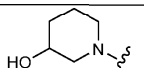
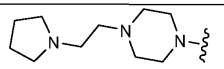
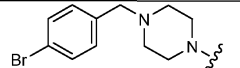
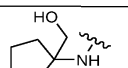
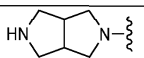
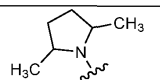
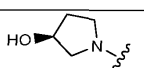


Таблица 19

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
285	-NH(CH(CH ₃) ₂)	589.5	1.914	E

286		658.5	1.828	E
287		601.5	1.547	F
288	$-N(CH_3)CH(CH_3)_2$	603.5	1.636	F
289		658.5	1.246	F
290		760.5	1.947	F
291		659.5	1.493	F
292		631.5	1.444	F
293		713.8	1.586	E
294		784.5	2.299	E
295	$-NH(CH_2CH_2NHC(O)CH_3)$	632.5	1.632	E
296		645.5	1.560	F
297	$-NH(CH_2CN)$	586.6	1.845	E
298	$-NH(CH_2C(O)NH_2)$	604.5	1.320	F
299		642.5	1.473	E
300		629.5	2.031	E
301		617.5	1.571	E

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 284.

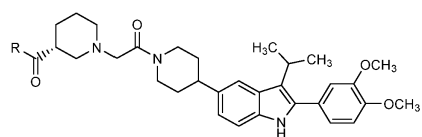
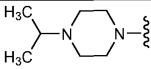
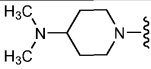
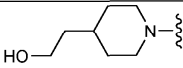
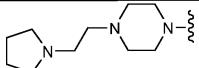
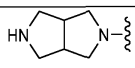
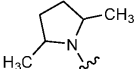
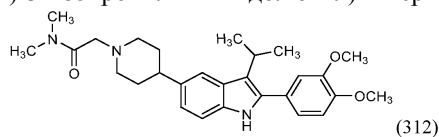


Таблица 20

Пример No.	R	M ⁺¹	RT (мин)	Метод
302		658.5	1.292	F
303		601.5	1.564	F
304	-N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	603.5	1.649	E
305		658.5	1.280	F
306		659.5	1.511	F
307		713.5	1.242	F
308	-NH(CH ₂ CN)	586.5	1.462	F
309	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	604.5	1.344	F
310		642.5	1.245	F
311		629.5	1.725	F

Пример 312.

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

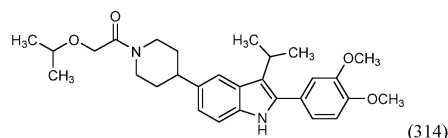
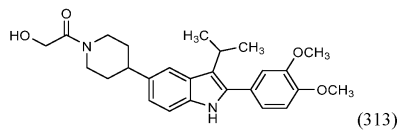


К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (30 мг, 0.079 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (0.069 мл, 0.396 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилацетамид (19.27 мг, 0.159 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (15 мг, 0.030 ммоль, выход 38.4%, 94% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 3.099 мин [D]. МС (Е⁺) m/z: 464.2 (M+H).

Примеры 313 и 314.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанон (313) и 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он (314):



К раствору 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (50 мг, 0.110 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли пропан-2-ол (6.60 мг, 0.110 ммоль) и Cs₂CO₃ (35.8 мг, 0.110 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в микроволнах в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. В результате реакции образовалось два продукта:

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он (5 мг, 10.45 мкмоль, выход 9.51%), ЖХ время удерживания = 2.057 мин [C1], МС (Е⁺) m/z: 479.4 (M+H), и

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанон (1 мг, 2.291 мкмоль, выход 2.085%) ЖХ время удерживания = 1.742 мин [C1]. МС (Е⁺) m/z: 437.3 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 313 и 314.

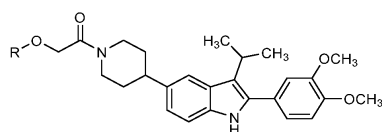
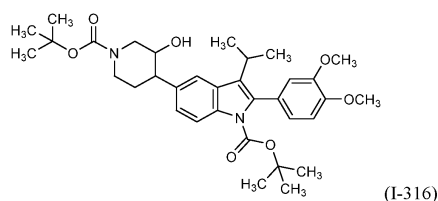


Таблица 21

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
315		534.5	1.454	C1

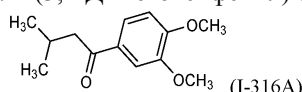
Промежуточное соединение 316.

трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



(I-316)

Промежуточное соединение 316A. 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-метилбутан-1-он

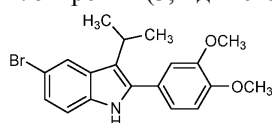


(I-316A)

К раствору 3-метилбутаноилхлорида (8.91 мл, 72.4 ммоль) в DCM (26 мл) добавляли порциями AlCl_3 (9.65 г, 72.4 ммоль) при 0°C. Суспензию перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли по каплям раствор 1,2-диметоксибензола (9.26 мл, 72.4 ммоль) в DCM (26 мл) через капельную воронку на протяжении приблизительно 10 мин. После завершения добавления исходного материала реакцию останавливали ледяной водой (20 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого соединения (1.2 г). Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 80 г, соединение элюировали 15% этилацетатом в гексанах, фракции собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(3,4-диметоксифенил)-3-метилбутан-1-она (10 г, 45.0 ммоль, выход 62.2%) в виде масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.59-7.53 (m, 2H), 6.88 (d, J =8.4 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.79 (d, J =6.8 Гц, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 0.99 (d, J =6.8 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 316B. 5-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол

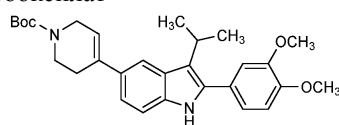


(I-316B)

Смесь (2-(4-бромфенил)гидразинил)хлорония (10.51 г, 47.2 ммоль) и 1-(3,4-диметоксифенил)-3-метилбутан-1-она (7 г, 31.5 ммоль) в полифосфорной кислоте (1.699 мл, 31.5 ммоль) перемешивали при 155°C в течение 1 ч. После завершения добавления исходного материала реакцию останавливали льдом (500 г) и смесь экстрагировали этилацетатом (7×100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого соединения (8 г). Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 120 г, соединение элюировали 15% этилацетатом в гексанах, фракции собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индола (5 г, 13.36 ммоль, выход 42.4%) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.807 мин [A]. МС (E) m/z : 374.0 (M+H).

Промежуточное соединение 316C. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



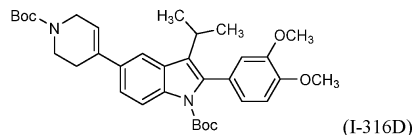
(I-316C)

К смеси 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индола (0.2 г, 0.534 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.198 г, 0.641 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли водный раствор K_3PO_4 (0.227 г, 1.069 ммоль, 4 мл). Смесь

дегазировали аргоном в течение 20 мин перед добавлением аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.044 г, 0.053 ммоль) и после добавления еще 5 мин, затем смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл), рассолом (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г, соединение элюировали 50% этилацетатом в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (150 мг, 0.280 ммоль, выход 52.4%, 89% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.238 мин [A]. МС (E^+) m/z : 477,4 ($\text{M}+\text{H}$).

Промежуточное соединение 316D. трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1 г, 2.098 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DMAP (0.7 г, 5.73 ммоль) и Boc_2O (0.633 мл, 2.73 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения, сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г, соединение элюировали петролевым эфиром:этилацетатом (8:2), фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.8 г, 1.387 ммоль, выход 66.1%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.619 мин [A]. МС (E^+) m/z : 577,4 ($\text{M}+\text{H}$).

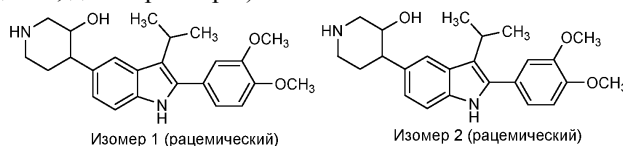
Промежуточное соединение 316.

Комплекс боран-метилсульфид (0.659 мл, 6.94 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.8 г, 1.387 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения добавления исходного материала добавляли по каплям пероксид водорода (5 мл, 82 ммоль) при -10°C. Во время добавления наблюдалось бурное газообразование. Затем добавляли по каплям гидроксид натрия (5 мл, 1.387 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью системы ISCO, используя колонку с силикагелем 12 г; соединение элюировали петролевым эфиром:этилацетатом (8:2), фракции собирали и концентрировали с получением диастереомерной смеси трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.65 г, 1.093 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 4.104 мин [D]. МС (E^+) m/z : 495.2 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

Примеры 317 и 318.

4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат (Рацемат; диастереомер 1) и 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-3-ол 2,2,2-трифторацетат (Рацемат; диастереомер 2)



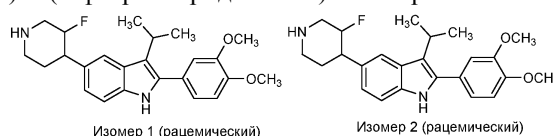
Получали путем снятия защиты с помощью TFA с трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата и последующей очистки препаративной ВЭЖХ с получением диастереомерных рацематов.

Пример 317. ЖХ время удерживания = 1.20 мин [E]. МС (E^+) m/z : 395.30 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 318: ЖХ время удерживания = 1.27 мин [E]. МС (E^+) m/z : 395.30 ($\text{M}+\text{H}$).

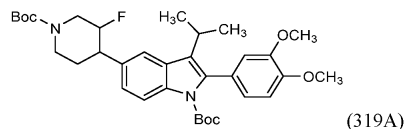
Примеры 319 и 320.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол



Промежуточное соединение 319А. трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат



DAST (0.233 мл, 1.765 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.35 г, 0.588 ммоль) в DCM (15 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию останавливали ледяной водой и смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

ЖХ время удерживания = 2.307 мин [D]. МС (E⁻) m/z: 597.4 (M+H-Boc).

Примеры 319 и 320.

Смесь трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (60 мг, 0.101 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения в виде диастереомерной смеси. Диастереомерную смесь разделяли путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ с выделением двух рацемических соединений:

рацемат 1: 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол (пример 319, 5 мг, 0.012 ммоль, выход 12.42%, 99% чистота), ЖХ время удерживания = 1.466 мин [C1], МС (E⁻) m/z: 397.3 (M+H), и

рацемат 2: 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол (пример 320, 0.45 мг, 1.090 ммоль, выход 1.084%, 96% чистота) в виде белого твердого вещества, ЖХ время удерживания = 1.647 мин [C1]. МС (E⁻) m/z: 397.3 (M+H).

Следующие примеры получали из примеров 319 и 320, выделенных в виде отдельных стереоизомеров посредством хирального хроматографического разделения.

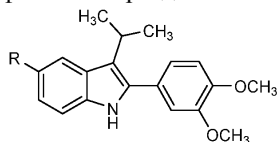
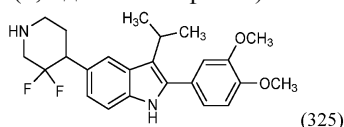


Таблица 22

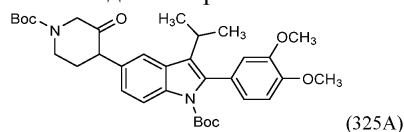
Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
321		397.30	1.48	E
322		397.30	1.48	E
323		397.30	1.62	E
324		397.30	1.59	E

Пример 325.

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



Промежуточное соединение 325А. трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-оксопиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат

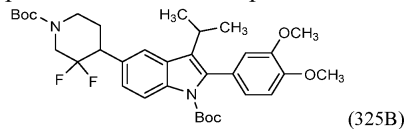


К раствору трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (20 мг, 0.034 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (28.5 мг, 0.067 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали и очища-

ли с помощью флэш-хроматографии. Материал элюировали петролевым эфиром:этилацетатом (8:2), фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-оксопиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (15 мг, 0.025 ммоль, выход 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 3.96 мин [D]. МС (E^+) m/z : 593.2 ($M+H$).

Промежуточное соединение 325В. трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат



DAST (0.033 мл, 0.253 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-оксопиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (0.05 г, 0.084 ммоль) в DCM (5 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию останавливали ледяной водой, и смесь экстрагировали дихлорметаном и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

ЖХ время удерживания 4.09 мин [D]. МС (E^+) m/z : 615.2 ($M+H$).

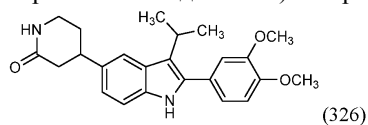
Пример 325.

трет-Бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (40 мг, 0.065 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (1 мг, 2.413 мкмоль, выход 3.71%) в виде бледного твердого вещества.

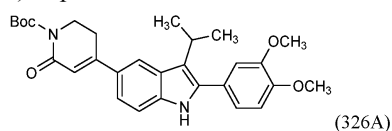
ЖХ время удерживания = 1.789 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 415.3 ($M+H$).

Пример 326.

4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-2-он



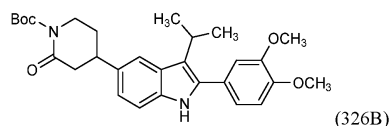
Промежуточное соединение 326А. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-6-оксо-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат



Смесь 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (230 мг, 0.615 ммоль), трет-бутил 2-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (238 мг, 0.737 ммоль) и карбоната натрия (195 мг, 1.844 ммоль) в DME (5 мл) и воде (0.5 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин, затем в реакционную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71.0 мг, 0.061 ммоль) и снова дегазировали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой целита промывали этилацетатом, фильтрат собирали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2-оксо-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (30 мг, 0.061 ммоль, выход 9.95%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 1.20 мин [D]. МС (E^+) m/z : 435.4 ($M+H-t\text{Bu}$).

Промежуточное соединение 326В. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилат



Pd/C (21.69 мг, 0.204 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2-оксо-5,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (100 мг, 0.204 ммоль) в этилацетате (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 16 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, промывали метанолом, фильтрат собирали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.203 ммоль, выход 100%).

ЖХ время удерживания = 1.21 мин [D]. МС (E^+) m/z : 393.3 ($M+H$ -Boc).

Пример 326.

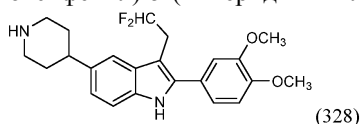
4 М HCl в диоксане (0.2 мл) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0.203 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-2-она (13 мг, 0.032 ммоль, выход 15.99%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.13-6.94 (m, 3H), 3.82 (d, $J=7.5$ Гц, 6H), 3.22 (dd, $J=12.3, 3.8$ Гц, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 6H).

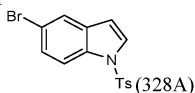
ЖХ время удерживания = 1.645 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 393.3 ($M+H$).

Пример 328.

3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол



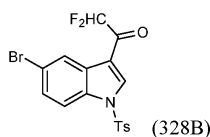
Промежуточное соединение 328A. 5-Бром-1-тозил-1H-индол



К перемешанному раствору 5-бром-1H-индола (5.0 г, 25.5 ммоль), TsCl (6.03 г, 31.6 ммоль) и тетрабутиламмония гидросульфата (0.63 г, 1.855 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли NaOH (50% раствор в воде, 10.20 г, 255 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали водой (20 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого вещества. Сырой материал очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), соединение элюировали 4% EA в гексанах, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-1-тозил-1H-индола (7.1 г, 20.27 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.230 мин [A]. МС (E^+) m/z : 393.3 ($M+H$).

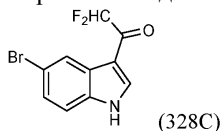
Промежуточное соединение 328B. 1-(5-Бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



К суспензии $AlCl_3$ (6.85 г, 51.4 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли дифторуксусный ангидрид (4.47 г, 25.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли раствор 5-бром-1-тозил-1H-индола (3 г, 8.57 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакцию останавливали ледяной водой и смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), объединенные экстракты промывали водным $NaHCO_3$, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого вещества. Сырой материал очищали с помощью системы ISCO, используя колонку с силикагелем, соединение элюировали 10% EtOAc в гексане, фракцию собирали и концентрировали с получением 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (2.21 г, 4.1 ммоль) в виде кристаллического твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.732 мин [A]. МС (E^+) m/z : 428.0 ($M+H$).

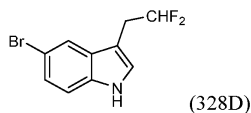
Промежуточное соединение 328C. 1-(5-Бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-он



К раствору 1-(5-бром-1-тозил-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (0.2 г, 0.467 ммоль) в смеси растворителей THF (4 мл) и MeOH (4.00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0.45 г, 1.381 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли минимальным количеством воды и нерастворившиеся твердые вещества отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (105 мг, 0.244 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания = 2.233 мин [A]. МС (E^+) m/z : 276 ($M+2H$).

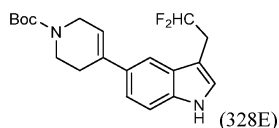
Промежуточное соединение 328D. 5-Бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол



К перемешанному раствору 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)-2,2-дифторэтанона (0.25 г, 0.912 ммоль) в THF (10 мл) добавляли BH_3DMS (1.368 мл, 2.74 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, затем смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Реакцию останавливали водой (2 мл) при 0°C, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали бикарбонатом натрия (2×25 мл) и водой (2×25 мл), объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью системы ISCO, используя колонку с силикагелем 24 г, соединение элюировали 8% этилацетатом/гексаном, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индола (120 мг, 0.438 ммоль) в виде масла.

ЖХ время удерживания = 2.802 мин [D]. МС (E^+) m/z : 260 (M+H).

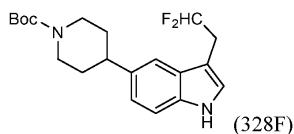
Промежуточное соединение 328E. трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточных соединениях 194A и 194B, применяя 5-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол в качестве исходного промежуточного соединения (0.14 г, выход 80%).

ЖХ время удерживания 3.075 мин [D]. МС (E^+) m/z : 361.2 (M-H).

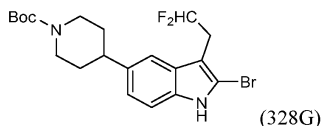
Промежуточное соединение 328F. трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 194C, применяя трет-бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.9 г, выход 88%).

ЖХ время удерживания 3.282 мин [D]. МС (E^+) m/z : 265.0 (M+H-Boc).

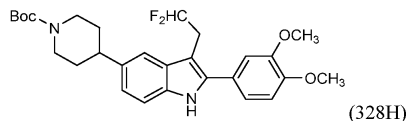
Промежуточное соединение 328G. трет-Бутил 4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 194D, применяя трет-бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.3 г, выход 52%).

ЖХ время удерживания 1.10 мин [G]. МС (E^+) m/z : 389.0 (M+2H-tBu).

Промежуточное соединение 328H. трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат получали в соответствии с общим способом, описанным в промежуточном соединении 194E, применяя трет-бутил 4-(2-бром-3-(2,2-дифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.3 г, выход 56.5%).

ЖХ время удерживания 3.434 мин [A]. МС (E^+) m/z : 501.3 (M+H).

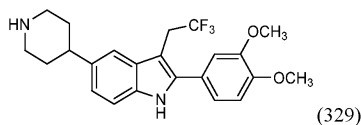
Пример 328.

3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол получали, как описано в примере 194, применяя трет-бутил 4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного промежуточного соединения (0.3 г, выход 56.5%).

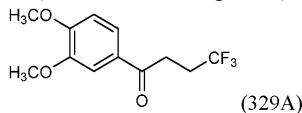
ЖХ время удерживания = 1.102 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 401.3 ($M+H$).

Пример 329.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол



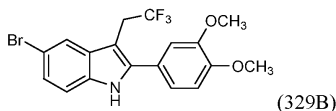
Промежуточное соединение 329А. 1-(3,4-Диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-он



К раствору 4,4,4-трифторбутановой кислоты (10 г, 70.4 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C добавляли порциями 1,2-диметоксibenзол (9.00 мл, 70.4 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем добавляли полифосфорную кислоту (141 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения в виде бесцветной жидкости (15.2 г). Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 120 г. Соединение элюировали 15% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением 1-(3,4-диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (8 г, 30.5 ммоль, выход 43.3%) в виде масла.

ЖХ время удерживания 2.305 мин [D]. МС (E^+) m/z : 263.2 ($M+H$).

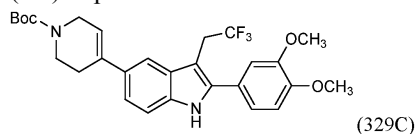
Промежуточное соединение 329В. 5-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол



К смеси (4-бромфенил)гидразина (1.070 г, 5.72 ммоль) и 1-(3,4-диметоксифенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (1.5 г, 5.72 ммоль) при комнатной температуре добавляли порциями полифосфорную кислоту (3.40 мл, 5.72 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем перемешивали при 155°C в течение 10-20 мин. Затем реакцию останавливали водой (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения (15.2 г). Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 40 г. Соединение элюировали 20-25% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (900 мг, 2.173 ммоль, выход 38.0%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 3.404 мин [D]. МС (E^+) m/z : 413.0 ($M-H$).

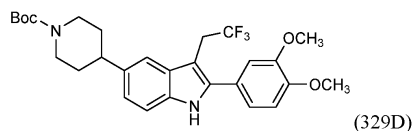
Промежуточное соединение 329С. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



Смесь 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (900 мг, 2.173 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1344 мг, 4.35 ммоль) и K_2CO_3 (901 мг, 6.52 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10.00 мл) продували в атмосфере азота в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1.1'-($PdCl_2(dppf)$)- CH_2Cl_2 (177 мг, 0.217 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 20-30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г. Соединение элюировали 35-65% этилацетатом/петролейным эфиром, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (900 мг, 1.742 ммоль, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 2.177 мин [A]. МС (E^+) m/z : 515.2 ($M-H$).

Промежуточное соединение 329D. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропирдин-1(2H)-карбоксилата (1 г, 1.936 ммоль) в смеси растворителей этилацетате (50 мл) и метаноле (50.0 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 2.82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллонного водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали метанолом (20 мл), фильтраты собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 1.736 ммоль, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 2.207 мин [A]. МС (E^+) m/z : 517.2 (M-H).

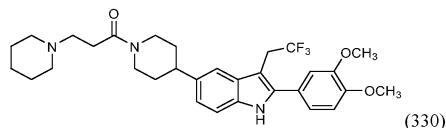
Пример 329.

К раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 1.736 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8.00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения. Сырую смесь промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл) и высушивали под вакуумом с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола, HCl (700 мг, 1.400 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.842 мин [A]. МС (E^+) m/z : 418.2 (M+H).

Пример 330.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он



DIPEA (3.84 мкл, 0.022 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли в виалу, содержащую 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол, HCl (10 мг, 0.022 ммоль), НАТУ (8.36 мг, 0.022 ммоль) и 3-(пиперидин-1-ил)пропановую кислоту (4.15 мг, 0.026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Образец очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она (8 мг, 0.014 ммоль, выход 58.2%, 97% чистота).

ЖХ время удерживания 1.562 мин [A]. МС (E^+) m/z : 558.4 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 330.

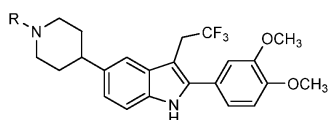
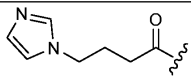
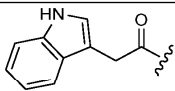
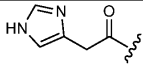
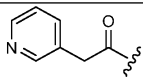
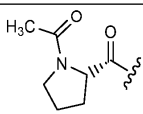
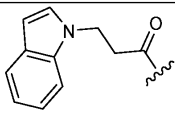
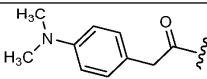
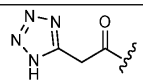
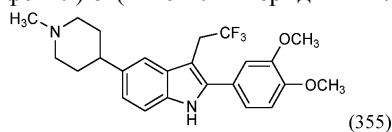


Таблица 23

Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
331		555.4	1.675	E
332		576.4	2.704	F
333	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	518.4	2.142	F
334		527.4	2.145	E
335		538.4	1.998	F
336		558.4	2.31	E
337		590.4	2.953	E
338		580.4	2.886	E
339	-C(O)CH ₂ CF ₃	529.3	2.694	E
340	-C(O)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	518.3	2.102	E
341		529.3	1.831	E

342		539.3	2.365	E
343	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$	546.4	2.217	E
344		540.4	2.741	E
345		572.4	2.333	E
346	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	546.4	2.332	F
347	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	539.3	2.324	F
348		552.3	2.503	E
349		554.4	2.436	E
350		543.4	2.838	F
351	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	532.4	2.001	F
352		505.3	1.735	E
353		505.3	1.744	E
354	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	504.2	2.257	E

Пример 355. 2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола гидрохлорида (30 мг, 0.066 ммоль) и НСНО (0.1 мл, 40% раствор в воде) в МеОН (2 мл) добавляли АсОН (0.038 мл, 0.659 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. NaCN(BH)₃ (12.5 мг, 0.33 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (8 мг, выход 30%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 2.043 мин [C1]. МС (E⁺) m/z: 433.2 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 355.

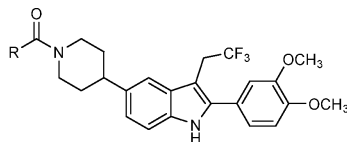
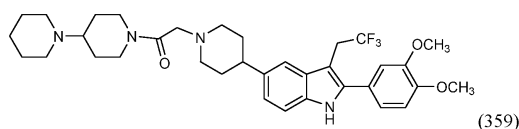


Таблица 24

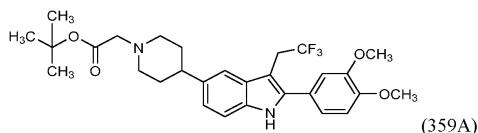
Пример No.	R	M ⁺	RT (мин)	Метод
356	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	555.4	1.675	E
357		576.4	2.704	F
358		518.4	2.142	F

Пример 359.

1-([1,4'-Бипиперидин]-1'-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



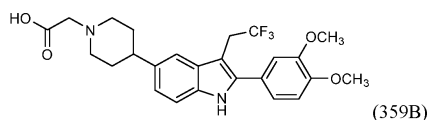
Промежуточное соединение 359А. трет-Бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (300 мг, 0.717 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DIPEA (0.501 мл, 2.87 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетат (0.151 мл, 1.075 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты высушивали сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г. Соединение элюировали 70% EtOAc в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (310 мг, 0.582 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.90 мин [G]. МС (E^+) m/z : 533.7 (M+H).

Промежуточное соединение 359В. 2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота



К раствору трет-бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (350 мг, 0.657 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0.164 мл, 0.657 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (300 мг, 0.630 ммоль, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 0.79 мин [B]. МС (E^+) m/z : 477.2 (M+H).

Пример 359.

К раствору 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (20 мг, 0.046 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TEA (0.032 мл, 0.23 ммоль), 1,4'-бипиперидин (7.74 мг, 0.046 ммоль) и NATU (35 мг, 0.092 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (7 мг, выход 24.8% и 98% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.231 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 627.5 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 359.

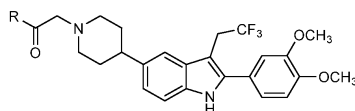
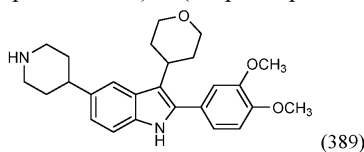


Таблица 25

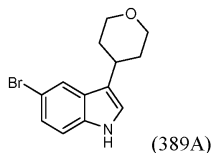
Пример No.	R	M ⁺¹	RT (мин)	Метод
360		587.4	1.586	E
361		587.4	1.542	E
362		587.5	1.789	E
363		642.5	1.144	F
364		587.4	1.187	F
365	-NH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	575.4	1.188	F
366		622.4	1.218	F
367	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	561.4	1.177	F
368		623.4	1.871	E
369		587.4	1.449	E
370		573.4	1.18	F
371		560.4	1.362	F
372	-N(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	575.4	1.217	F
373		573.4	1.657	E
374		573.4	1.168	F
375		573.4	1.192	F
376		601.4	1.715	E
377	-NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	532.4	2.036	E
378	-NH(CH(CH ₂ CH ₃) ₂)	546.4	2.124	E
379	-NH(CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃)	561.4	1.606	E
380	-NH(CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂)	547.4	1.142	F
381	-NH(CH ₂ CN)	514.3	1.368	F
382	-NH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂)	561.4	1.568	E
383		584.4	1.7	E
384		659.3	1.781	E
385	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	533.3	1.564	E
386	-NHCH ₂ CH ₂ S(O) ₂ OH	584.3	1.239	F
387		598.4	2.075	E
388		601.5	1.614	E

Пример 389.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол



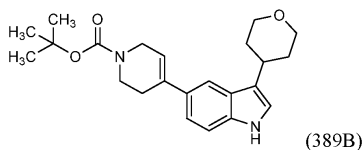
Промежуточное соединение 389А. 5-Бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол



В 250 мл круглодонную колбу загружали триэтилсилан (2.444 мл, 15.30 ммоль) и трихлоруксусную кислоту (1.250 г, 7.65 ммоль) в толуоле (10 мл) и нагревали до 70°C. В колбу добавляли смесь 5-бром-1Н-индола (1 г, 5.10 ммоль) и тетрагидро-4Н-пиран-4-она (0.613 г, 6.12 ммоль) в толуоле (10 мл) при 70°C по каплям. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Полученный в результате коричневый раствор нагревали при 70°C в течение 1.5 ч. Раствор охлаждали до 10°C, останавливали 10% бикарбонатом натрия и разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали под вакуумом с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетатом в гексанах, с получением 5-бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола (0.6 г, 2.142 ммоль, выход 42%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 3.01 мин [В]. МС (E⁺) m/z: 280 (M+H).

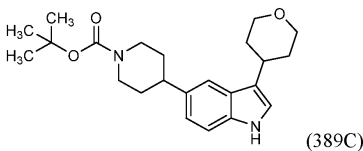
Промежуточное соединение 389В. трет-Бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 5-бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола (0.5 г, 1.85 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.63 г, 2.042 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе добавляли THF (10 мл) с последующим добавлением водного раствора фосфата калия, двухосновного (0.47 г, 2.27 ммоль). Полученную в результате реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин с последующим добавлением аддукта PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.152 г, 0.186 ммоль). Реакционную смесь дегазировали снова в течение 5 мин. Полученную в результате реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×5 мл), рассолом (5 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 15% этилацетатом в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.4 г, 1.046 ммоль, выход 56.3%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 2.18 мин [С]. МС (E⁺) m/z: 283 (M-Вос).

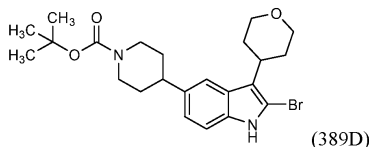
Промежуточное соединение 389С. трет-Бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1 г, 2.61 ммоль) в этилацетате (15 мл) продували азотом. Затем добавляли палладий на угле (0.1 г, 0.65 ммоль) и смесь продували N₂ три раза. Через баллон в смесь вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через целит, фильтрат собирали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), соединение элюировали 15% этилацетатом в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.7 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.50 мин [Н]. МС (E^+) m/z : 383 (М-Н).

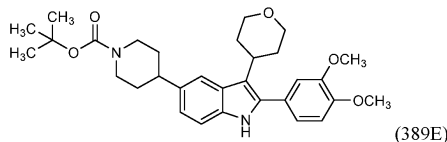
Промежуточное соединение 389D. трет-Бутил 4-(2-бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2.1 г, 5.46 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли NBS (1 г, 5.46 ммоль), растворенный в DCE (20 мл) по каплям через капельную воронку на протяжении 10 мин при 0°C. Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали раствором сульфита натрия (15 мл) и летучие вещества удаляли. Остаток переносили в DCM (20 мл) и водный слой отделяли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), соединение элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1.8 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 3.0 мин [С]. МС (E^+) m/z : 363 (М-Вос).

Промежуточное соединение 389E. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(2-бром-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.8 г, 1.72 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (0.72 г, 3.97 ммоль) и карбоната цезия (1.968 г, 5.18 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) дегазировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0.194 г, 0.173 ммоль) и смесь снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г. Соединение элюировали 18% этилацетатом в петролейном эфире, фракции соединяли и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(2,3-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.6 г, 2.93 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 3.14 мин [Н]. МС (E^+) m/z : 519 (М-Н).

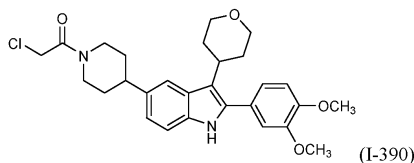
Пример 389.

К раствору трет-бутил 4-(2-(2,3-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.1 г, 0.192 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и наблюдалось медленное осаждение твердого вещества из реакционной смеси. Кашицу концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (0.05 г, выход 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.19 мин [Н]. МС (E^+) m/z : 421 (М+Н).

Промежуточное соединение 390.

2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



К раствору 2-(2,3-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола (0.5 г, 0.95 ммоль) в THF (15 мл) добавляли DIPEA (0.8 мл, 0.769 ммоль) и хлорацетилхлорид (0.15 мл, 0.269 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г, соединение элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире, фракции соединяли и концентрировали с получением

нием 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0.49 г, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.30 мин [Н]. МС (E^+) m/z : 497 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 157, применяя 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

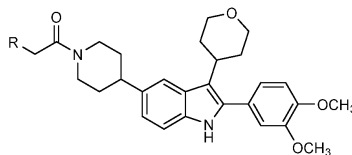
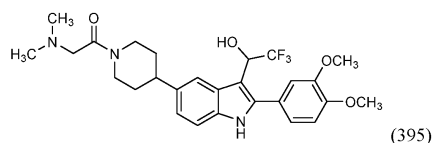


Таблица 26

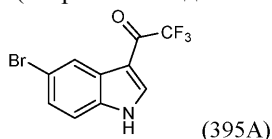
Пример No.	R	M^{+1}	RT (мин)	Метод
391	 Измер 1	645.4	7.67	I
392	 Измер 2	645.4	11.96	J
393	$-N(CH_3)_2$	506.2	7.26	I
394		548.4	7.41	I

Пример 395.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



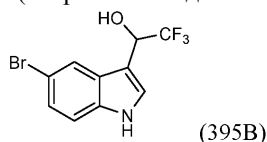
Промежуточное соединение 395А. 1-(5-Бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанон



К перемешанному раствору 5-бром-1Н-индола (5.0 г, 25.5 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (5.4 мл, 38.3 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали на колотый лед, полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 1-(5-бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (5.2 г, 17.81 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.875 мин [D]. МС (E^+) m/z : 290.0 (M-2H).

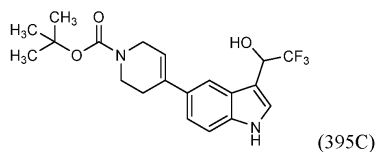
Промежуточное соединение 395В. 1-(5-Бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол



К перемешанному раствору 1-(5-бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (1 г, 3.42 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (0.259 г, 6.85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (2 мл) и смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления MeOH, остаток разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали водой (2×10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(5-бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (0.6 г, 2.142 ммоль, выход 42%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.644 мин [D]. МС (E^+) m/z : 292.0 (M-2H).

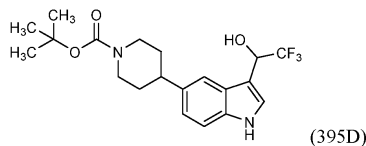
Промежуточное соединение 395С. трет-Бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К смеси 1-(5-бром-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (0.9 г, 3.06 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (1.04 г, 3.37 ммоль) в 250 мл круглодонной колбе добавляли THF (25 мл) с последующим добавлением водного раствора фосфата калия, двухосновного (0.78 г, 3.67 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь дегазировали азотом в течение 10 мин, затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.252 г, 0.30 ммоль) и реакцию смесь дегазировали снова в течение 5 мин. Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×5 мл), рассолом (5 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 15% этилацетатом в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.45 г, 1.046 ммоль, выход 33.3%) в виде масла.

ЖХ-МС время удерживания 2.30 мин [Н]. МС (E^-) m/z : 395 (М-Н).

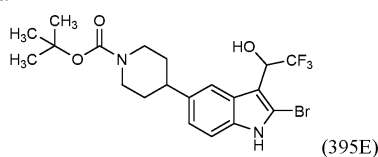
Промежуточное соединение 395D. трет-Бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0.45 г, 11.35 ммоль) в этилацетате (15 мл) продували азотом. Затем добавляли палладий на угле (0.18 г, 1.70 ммоль) и смесь продували N_2 три раза. Через баллон в смесь вводили газообразный водород и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через слой целита, фильтрат собирали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), соединение элюировали 15% этилацетатом в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.3 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.1 мин [Н]. МС (E^-) m/z : 397 (М-Н).

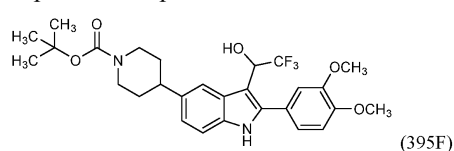
Промежуточное соединение 395Е. трет-Бутил 4-(2-бром-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.3 г, 0.75 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли NBS (0.13 г, 0.75 ммоль), растворенный в DCE (10 мл), по каплям через капельную воронку на протяжении 10 мин при 0°C. Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали раствором сульфита натрия (15 мл). Летучие вещества удаляли из реакционной смеси, остаток переносили в DCM (20 мл) и водный слой отделяли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью колонки с силикагелем ISCO (40 г), соединение элюировали 15% этилацетатом в петroleйном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-бром-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.12 г, выход 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.51 мин [С]. МС (E^-) m/z : 477 (М+Н).

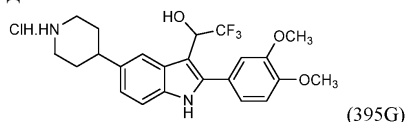
Промежуточное соединение 395F. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(2-бром-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.1 г, 0.21 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты (0.082 г, 0.48 ммоль) и карбоната цезия (0.20 г, 0.62 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) дегазировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (0.024 г, 0.021 ммоль) и смесь снова дегазировали в течение 5 мин. Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 12 г, соединение элюировали 18% этилацетатом в петролейном эфире, фракции соединяли и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(2,3-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.07 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.47 мин [Н]. МС (E^+) m/z. 533 (M-H).

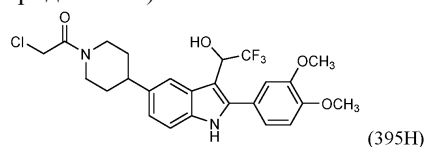
Промежуточное соединение 395G. 1-(2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол гидрохлорид



К раствору трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0.07 г, 0.131 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.2 мл) при комнатной температуре, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Наблюдалось медленное осаждение твердого вещества из реакционной смеси. Кашицу концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (0.05 г, выход 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.94 мин [Н]. МС (E^+) m/z. 435 (M+H).

Промежуточное соединение 395H. 2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



К раствору 1-(2-(2,3-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-3-ил)-2,2,2-трифторэтанола (0.05 г, 0.095 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.460 ммоль) и хлорацетилхлорид (0.015 мл, 0.184 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя колонку с силикагелем 24 г, и соединение элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире, фракции соединяли и концентрировали с получением 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0.049 г, выход 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.31 мин [Н]. МС (E^+) m/z. 509 (M-H).

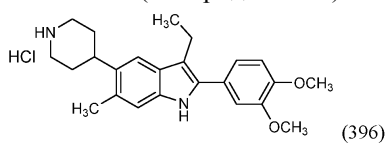
Пример 395.

К 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанону (40 мг, 0.078 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (0.027 мл, 0.157 ммоль) с последующим добавлением диметиламина (0.117 мл, 0.235 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

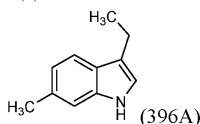
ЖХ-МС время удерживания 1.855 мин [Н]. МС (E^+) m/z. 520 (M+H).

Пример 396.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол, HCl



Получение 396A. 3-Этил-6-метил-1Н-индол

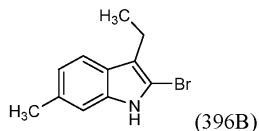


В 30 мл пробирку под давлением добавляли 6-метил-1Н-индол (1.300 г, 9.91 ммоль), катализатор

Shvo (0.107 г, 0.099 ммоль), карбонат калия (0.068 г, 0.496 ммоль) и диэтиламин (1.450 г, 19.82 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM и промывали с помощью 1н. HCl. Органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке ISCO (120 г), элюируя 0-70% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций собирали 3-этил-6-метил-1H-индол (0.493 г, выход 31%).

ЖХ время удерживания 1.01 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 160 (M-H).

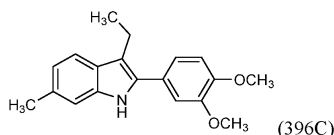
Получение 396B. 2-Бром-3-этил-6-метил-1H-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3-этил-6-метил-1H-индол (0.593 г, 3.72 ммоль) и DCE (15 мл). NBS (0.630 г, 3.54 ммоль) растворяли в 5 мл DCE и добавляли к реакционной смеси по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин, затем останавливали 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой, с последующим добавлением рассола. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гептаном. После концентрирования фракций собирали 2-бром-3-этил-6-метил-1H-индол в виде белой пены (0.660 г, выход 74.4%).

ЖХ время удерживания 1.20 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 238/240 (M-H).

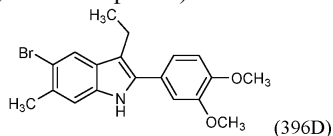
Получение 396C. 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол



В 40 мл реакционную вialу, оснащенную крышкой с тефлоновой прокладкой, помещали 2-бром-3-этил-6-метил-1H-индол (0.737 г, 3.10 ммоль) в THF (7 мл). Затем добавляли (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.591 г, 3.25 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.063 г, 0.077 ммоль) и раствор фосфата калия (3.10 мл, 9.29 ммоль) и смесь закрывали крышкой и откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под струей газообразного азота. Сырой остаток разбавляли 1 мл DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол собирали в виде белого твердого вещества (0.425 г, выход 46%).

ЖХ время удерживания 2.26 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 296 (M-H).

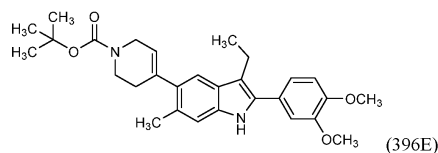
Получение 396D. 5-Бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол (0.230 г, 0.779 ммоль) и DCE (3 мл). NBS (0.132 г, 0.740 ммоль) растворяли в 2 мл DCE и добавляли в реакционную смесь по каплям через капельную воронку на протяжении 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Реакцию останавливали добавлением 5 мл 10% раствора сульфита натрия. Смесь переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органические вещества промывали водой с последующим добавлением рассола. Объединенные органические вещества высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток переносили в минимальное количество DCM и загружали на колонку ISCO (24 г), элюируя 0-50% этилацетатом/гептаном. После концентрирования фракций 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол собирали в виде белой пены (0.050 г, выход 17.16%).

ЖХ время удерживания 1.22 мин [B1]. МС (E⁺) m/z: 375 (M-H).

Получение 396E. трет-Бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К смеси 5-бром-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индола (0.400 г, 1.069 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.022 г, 0.027 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.347 г, 1.122 ммоль) в 100 мл круглодонной колбе добавляли THF (35 мл) с последующим добавлением водного раствора трикалия фосфата (1.069 мл, 3.21 ммоль). Колбу оснащали крышкой стефлюновой прокладкой. Систему откачивали под вакуумом (через иглу из азотно-вакуумной линии манифольда) и снова заполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли три раза. Иглу удаляли, и колбу нагревали при 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой материал растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на колонку с силикагелем ISCO (24 г) и элюировали на протяжении 20 мин с градиентом 0-50% EtOAc/гексаны с получением трет-бутил-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0.350 г, выход 68.7%).

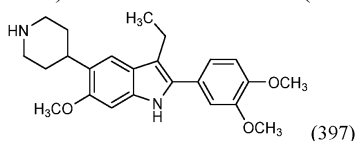
ЖХ время удерживания 1.20 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 477 (M-H).

Пример 396.

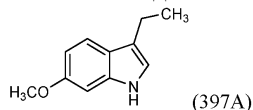
В 250 мл круглодонную колбу добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.400 г, 0.839 ммоль) и этилацетат (5 мл). Колбу продували газообразным азотом и добавляли Pd/C (0.045 г, 0.042 ммоль). После трехкратной откачки/продувки газообразным азотом через баллон вводили газообразный водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию фильтровали через складчатый фильтр и фильтрат концентрировали. К этой смеси добавляли 4 М HCl/диоксан (2.098 мл, 8.39 ммоль), реакционный сосуд закрывали крышкой, и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, HCl (0.29 г, выход 91%).

ЖХ время удерживания 1.19 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 379 (M-H).

Пример 397. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол



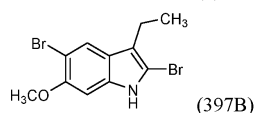
Получение 397A. 5-Бром-3-этил-6-метокси-1H-индол



В четыре отдельные 30 мл пробирки под давлением (800 мг каждая) добавляли 6-метокси-1H-индол (3.20 г, 21.74 ммоль), катализатор Shvo (0.236 г, 0.217 ммоль), карбонат калия (0.150 г, 1.087 ммоль) и диэтиламин (3.18 г, 43.5 ммоль). Реакционные смеси продували газообразным азотом и нагревали до 155°C в течение 12 ч. Реакционные смеси концентрировали в струе газообразного азота. Полученный в результате остаток загружали на колонку ISCO 220 г (загрузка твердой фазой на целит), которую элюировали 0-55% этилацетатом/гексаном. После концентрирования фракций 5-бром-3-этил-6-метокси-1H-индол собирали в виде коричневатого масла (2.65 г, 70%).

ЖХ время удерживания 1.07 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 176 (M-H).

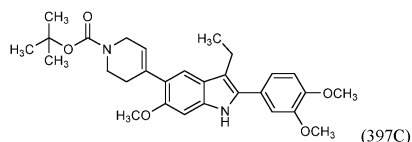
Получение 397B. 2,5-Дибром-3-этил-6-метокси-1H-индол



В 100 мл круглодонную колбу добавляли 3-этил-6-метокси-1H-индол (0.150 г, 0.856 ммоль) и DCM (4 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям NBS (0.289 г, 1.626 ммоль) в 2 мл DCM через пипетку на протяжении 5 мин. Через 5 мин дополнительного перемешивания при 0°C, реакцию останавливали добавлением 2 мл 10% раствора сульфита натрия. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2,5-дибром-3-этил-6-метокси-1H-индола в виде пурпурного твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.11 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 333 (M-H).

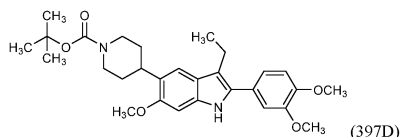
Получение 397C. трет-Бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



В виалу 2 драм вводили 2,5-дибром-3-этил-6-метокси-1H-индол, (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (0.156 г, 0.856 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.070 г, 0.086 ммоль) и 5 мл THF. Виалу закрывали покрытой тефлоном крышкой и добавляли 3 М раствор трикалия фосфата (0.90 мл). Смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.397 г, 1.284 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.070 г, 0.086 ммоль) и 3 М раствор трикалия фосфата (0.90 мл). Смесь откачивали/заполняли газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (100 мл), выливали в делительную воронку и промывали водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органические вещества собирали и высушивали над безводным сульфатом натрия. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали, используя колонку с силикагелем ISCO (24 г), которую элюировали 0-50% этилацетатом/гексаном на протяжении 20 мин. После концентрирования фракций трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.100 г, 24%) собирали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

ЖХ время удерживания 1.18 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 393 (М-Н).

Получение 397D. 2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол



В сосуд Парра добавляли трет-бутил 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-1H-индол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0.100 г, 0.203 ммоль) и метанол (5 мл). Сосуд продували газообразным азотом и добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.014 г, 0.020 ммоль). Сосуд помещали в аппарат Парра и после трехкратной откачки/продувки газообразным азотом в сосуде создавали давление 50 psi с помощью газообразного водорода. Реакционную смесь оставляли встряхивать при этом давлении в течение 18 ч. Колбу откачивали и заполняли газообразным азотом. Суспензию разбавляли метанолом (50 мл) и фильтровали через складчатый фильтр. Остаток на фильтре несколько раз промывали дополнительным количеством метанола. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (0.090 г, выход 90%).

ЖХ время удерживания = 1.18 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 395 (М-Н).

Пример 397.

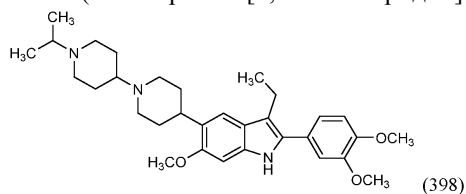
В реакционную виалу 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (0.090, 0.180 ммоль) и DCM (1 мл) с последующим добавлением 4 М HCl/диоксана (0.071 мл, 0.926 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, затем концентрировали досуха под струей газообразного азота. Остаток переносили в DMF (1 мл), твердые вещества отфильтровывали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 50% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола, соль трифторуксусной кислоты (0.080 г, выход 100%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.28 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 395 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.27 мин [B1]. МС (E^+) m/z : 395 (М-Н).

Пример 398.

2-(3,4-Диметоксифенил)-3-этил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метокси-1H-индол



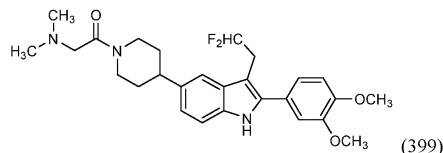
В реакционную виалу 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол (0.020 г, 0.046 ммоль) и DMF (1 мл). К этой смеси добавляли ТЕА (0.028 мл, 0.203 ммоль), одну каплю уксусной кислоты и 1-изопропилпиперидин-4-он (0.0063 г, 0.041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли цианоборогидрид натрия (0.0076 г, 0.122 ммоль). Реакционную виалу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Суспензию фильтровали через 0.45-микронный шприцевой фильтр и сырой материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% В на протяжении 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 45% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, соединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метокси-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (0.0134 г, выход 55%). Осуществляли два ввода проб в систему аналитической ЖХ-МС для определения конечной степени чистоты.

(1) ЖХ время удерживания 1.44 мин [C1]. МС (E^+) m/z : 520 (М-Н).

(2) ЖХ время удерживания = 1.19 мин [D1]. МС (E^+) m/z : 520 (М-Н).

Пример 399.

1-(4-(3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



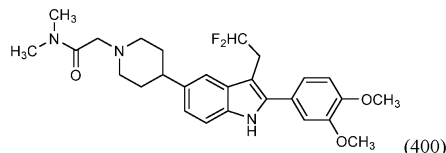
К перемешанному раствору 3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (40 мг, 0.100 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (10.30 мг, 0.100 ммоль), НАТУ (76 мг, 0.200 ммоль) и ТЕА (0.042 мл, 0.300 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали ледяной водой (2×10 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: Waters Xbridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; градиент: 15-50% В на протяжении 25 мин с последующим 10-минутным удерживанием при 50% В и 5-минутным удерживанием при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, соединяли и высушивали, применяя центробежный испаритель Genevac, с получением 1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (12 мг, 0.025 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.81 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 8H), 3.13-3.28 (m, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.83 (d, $J=5.84$ Гц, 6H), 4.25-4.44 (m, 2H), 4.50-4.64 (m, 1H), 6.15-6.51 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 10.91-11.58 (m, 1H).

ЖХ время удерживания 1.385 мин [E]. МС (E^+) m/z : 486.4 (М+Н).

Пример 400.

2-(4-(3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



К перемешанному раствору 3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (20 мг, 0.050 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 2-хлор-N,N-диметилацетамид (7.29 мг, 0.060 ммоль) и DIPEA (0.013 мл, 0.075 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали ледяной водой (2×10 мл). Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: Waters Xbridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; предколонка: Waters XBridge C18, 19×10 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 mM NH_4OAc ; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 mM NH_4OAc ; градиент: 15-65% В на протяжении 25 мин с последующим 10-минутным удерживанием при 65% В и 5-минутным удерживанием при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, соединяли и высушивали, применяя центробежный испаритель Genevac, с получением

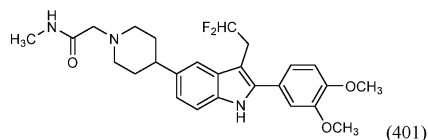
2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (14 мг, 0.028 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11.15-11.19 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 3H), 2.91-2.98 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 4H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.62-1.79 (m, 1H).

ЖХ время удерживания 1.424 мин [E]. МС (E^+) m/z : 486.4 (M+H).

Пример 401.

2-(4-(3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид



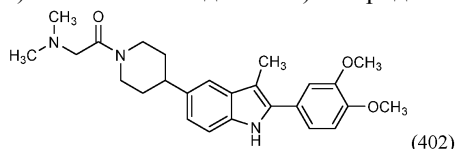
2-(4-(3-(2,2-Дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (6 мг, 0.013 ммоль, выход 25%) получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 400, применяя 3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индол (20 мг, 0.050 ммоль), 2-хлор-N-метилацетамид (6.44 мг, 0.060 ммоль) и DIPEA (0.013 мл, 0.075 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11.12-11.24 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 6.05-6.54 (m, 1H), 3.24-3.45 (m, 2H), 2.88-3.09 (m, 2H), 2.51-2.78 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 3H).

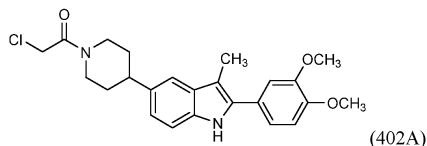
ЖХ время удерживания = 1.595 мин [E]. МС (E^+) m/z : 472.3 (M+H).

Пример 402.

1-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



Получение 402A. 2-Хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанон



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (0.3 г, 0.856 ммоль) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (0.449 мл, 2.57 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0.116 г, 1.027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash, применяя колонку с силикагелем 24 г. Соединение элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире, фракции объединяли и концентрировали с получением 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона в виде бледно-желтого твердого вещества. (0.29 г, выход 84%).

ЖХ-МС время удерживания 1.10 мин [H]. МС (E^+) m/z : 427 (M+H).

Пример 402.

К раствору 2-хлор-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанона (0.1 г, 0.234 ммоль) в THF (2 мл) добавляли DIPEA (0.123 мл, 0.703 ммоль) с последующим добавлением диметиламина (10.56 мг, 0.234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток разбавляли этилацетатом, и раствор промывали водой. Органический слой собирали, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью SCP с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанона (0.021 г, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 2.69 мин [F]. МС (E^+) m/z : 436.2 (M+H).

Следующие примеры получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 402.

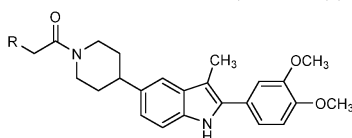
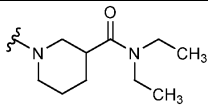
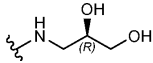
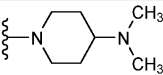
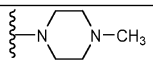
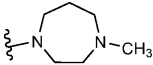
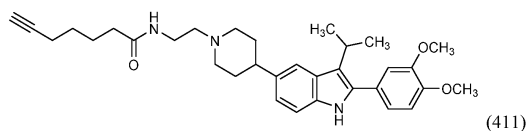


Таблица 27

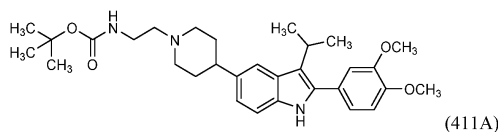
Пример No.	R	M ⁺	RT	Метод
404		575	2.89	F
405		482	1.92	F
406	-NHCH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	480	2.00	F
407		519	2.19	E
408	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	466	2.27	F
409		491	1.94	F
410		505	2.26	E

Пример 411.

N-(2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)гепт-6-инамид



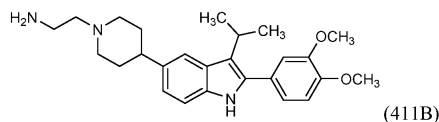
Получение 411А. трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1H-индола (0.5 г, 1.321 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0.183 г, 1.321 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил (2-бромэтил)карбамата (0.296 г, 1.321 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий ацетонитрил, упаривали с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash, применяя н-гексан:этилацетат в качестве элюента, с получением трет-бутил(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамата в виде бледно-желтого твердого вещества (0.3 г, 44%).

ЖХ-МС время удерживания 0.99 мин [Н]. МС (Е⁻) m/z: 522 (M+H).

Получение 411В. 2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-амин



К раствору трет-бутил(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)карбамата (0.3 г, 0.575 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.25 мл, 2.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий TFA и DCM, упаривали с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-амин (0.21 г, выход 87%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.04 мин [Н]. МС (Е⁻) m/z: 422 (M+H).

Пример 411.

К раствору 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этанамина (0.1 г, 0.237 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли гепт-6-иновую кислоту (0.030 г, 0.237 ммоль) с последующим добавлением HATU (0.090 г, 0.237 ммоль) и DIPEA (0.041 мл, 0.237 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий DMF, упаривали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью SCP с получением N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)гепт-6-инамида

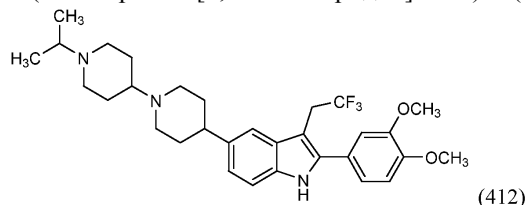
(0.012 г, выход 8%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 7.72 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.95 (dd, $J=8.3, 1.5$ Гц, 1H), 3.82 (d, $J=7.5$ Гц, 6H), 3.31 (dt, $J=14.1, 7.0$ Гц, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.98 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 2.73 (t, $J=2.6$ Гц, 1H), 2.37 (t, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.17 (td, $J=7.0, 2.5$ Гц, 2H), 2.12-1.99 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 6H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 6H).

ЖХ-МС время удерживания 2.18 мин [F]. МС (E^+) m/z : 530 (M+H).

Пример 412.

2-(3,4-Диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол



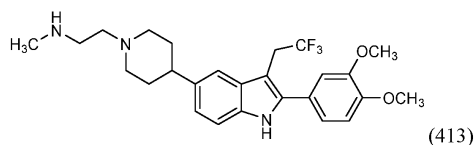
К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола гидрохлорида (30 мг, 0.066 ммоль) и 1-изопропилпиперидин-4-она (13.99 мг, 0.099 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (0.048 мл, 0.165 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную массу доводили до температуры окружающей среды и добавляли цианоборогидрид натрия (8.29 мг, 0.132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий метанол, упаривали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью SCP с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола (0.008 г, выход 22%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 3.82 (d, $J=3.8$ Гц, 6H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 6H), 1.89 (s, 6H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.5$ Гц, 6H).

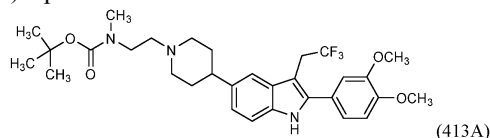
ЖХ-МС время удерживания 1.07 мин [H]. МС (E^+) m/z : 544 (M+H).

Пример 413.

2-(4-(2-(3,4-Диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин



Получение 413А. трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил(метил)карбамат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола гидрохлорида (40 мг, 0.088 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (15.23 мг, 0.088 ммоль) с последующим добавлением изопропоксида титана(IV) (0.064 мл, 0.220 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли цианоборогидрид натрия (11.05 мг, 0.176 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий метанол, упаривали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash с получением трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил(метил)карбамата (0.0042 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС время удерживания 1.01 мин [H]. МС (E^+) m/z : 576 (M+H).

Пример 413.

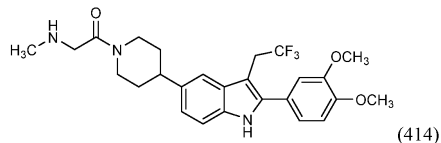
К раствору трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил(метил)карбамата (40 мг, 0.069 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий TFA и DCM, упаривали с получением сырого соединения. Сырой материал очищали с помощью SCP с получением 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтанамин (0.007 г, выход 21%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11.39 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.23-7.07 (m, 4H), 3.83 (d, $J=3.3$ Гц, 6H), 3.81-3.71 (m, 3H), 2.66-2.62 (m, 6H), 2.08 (br. s., 3H), 1.91 (m, 6H).

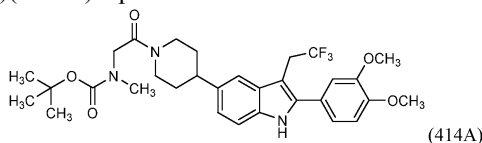
ЖХ-МС время удерживания 1.04 мин [Н]. МС (Е⁺) m/z: 476 (М+Н).

Пример 414.

трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



Получение 414А. трет-Бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат



К раствору 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола гидрохлорида (40 мг, 0.088 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли BOC-SAR-OH (16.64 мг, 0.088 ммоль), TEA (60 мг, 0.44 ммоль), НАТУ (33.4 мг, 0.088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий DMF, концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт дополнительно обрабатывали ледяной водой и полученное в результате выпавшее в осадок желтое твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (45 мг, выход 87%).

ЖХ-МС время удерживания 4.08 мин [Н]. МС (Е⁺) m/z: 588 (М-Н).

Пример 414.

К раствору трет-бутил (2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (40 мг, 0.068 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl (0.2 мл, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Остаток, содержащий диоксан, концентрировали с получением сырого продукта. Сырой материал очищали с помощью SCP с получением 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этанона (0.0021 г, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.03 (dd, J=8.3, 1.5 Гц, 1H), 4.56 (d, J=12.3 Гц, 1H), 3.93 (d, J=13.3 Гц, 1H), 3.83 (d, J=3.5 Гц, 8H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.10 (t, J=12.3 Гц, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.64 (dd, J=12.3, 3.3 Гц, 1H), 1.52 (dd, J=12.5, 3.8 Гц, 1H).

ЖХ-МС время удерживания 1.37 мин [Н]. МС (Е⁺) m/z: 490 (М+Н).

Следующие примеры получали в соответствии с общими методиками указанных таблиц.

Таблица 28

Пример No.	R	M ⁺	R _T (мин)	Метод ВЭЖХ	Таблица
415		422.3	1.42	C1	8
416		490.4	1.72	C1	7
417		490.4	1.99	C1	7
418		643	2.02	A	24
419		504	1.87	A	25
420		643	1.98	A	24
421		643	1.99	A	24

Определение биологической активности.

Фармакологические свойства соединений по данному изобретению могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Приведенные ниже примеры биологических анализов были проведены с соединениями по изобретению.

Репортерные анализы ингибирования TLR7/8/9.

Клетки HEK-Blue™ (InvivoGen), сверхэкспрессирующие рецепторы TLR7, TLR8 или TLR9 человека, использовали для скрининга ингибиторов этих рецепторов, применяя индуцибельный ген-репортер SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под контролем минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Кратко, клетки высевают в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток/лунку для TLR7, 20,000 для TLR8 и 25,000 для TLR9) и затем обрабатывают тестируемыми соединениями в DMSO для получения целевого дозозависимого диапазона концентраций 0.05 нМ - 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной температуре клетки затем стимулируют лигандом TLR7 (гардиквимод в конечной концентрации 7.5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15.9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют продуцирование SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO₂ определяются уровни SEAP с добавлением реагента HEK-Blue™ Detection (InvivoGen), культуральной среды для клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP, в соответствии со спецификациями производителя. Процент ингибирования определяется как % уменьшения сигнала HEK-Blue, присутствующего в лунках, обработанных одним агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Таблица 29

Данные ингибирования TLR7/8/9

Пример No.	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	Пример No.	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)
1	583	-	5910	212	13	20	1187
2	985	-	206	213	31	18	2074
3	339	216	117	214	21	256	50000
4	3771	-	190	215	36	163	2020
5	1706	-	447	216	212	-	50000
6	1227	247	221	217	409	379	2133
7	2160	-	569	218	44	54	1279
8	50000	-	50000	219	33	39	2104
9	1548	457	360	220	25	21	5577
10	606	201	202	221	162	-	50000
11	934	-	216	222	45	67	6881
12	1335	-	649	223	48	98	50000
13	50000	-	1081	224	46	27	403
14	2108	-	1093	225	445	-	3228
15	8303	-	602	226	16	17	1419
16	-	-	1966	227	29	24	1734

17	368	-	729	228	46	118	15072
18	6449	-	1199	229	25	43	4981
19	10497	-	2554	230	19	18	2197
20	2225	978	1736	231	96	63	1931
21	72	242	83	232	120	169	307
22	1163	-	1115	233	23	27	877
23	101	151	154	234	172	63	1880
24	50000	27864	17478	235	15	39	774
25	317	-	169	236	29	38	1384
26	348	-	318	237	15	22	1161
27	850	-	2804	238	36	5	1425
28	638	-	1008	239	11	17	516
29	1635	-	787	240	11	34	1386
30	666	-	860	241	12	13	571
31	347	-	225	242	23	14	976
32	2478	-	3588	243	55	16	1505
33	50000	-	3719	244	6	16	381
34	673	-	347	245	26	26	1140
35	2685	-	1429	246	11	19	664
36	1156	-	348	247	40	38	4132

37	1055	-	637	248	33	22	163
38	663	-	210	249	21	17	780
39	1976	-	251	251	372	750	15321
40	512	-	2014	253	10	19	445
41	2341	-	3840	254	105	483	45215
42	687	-	120	255	34	480	50000
43	1161	926	2759	256	11	35	2323
44	468	926	301	258	18	17	1444
45	648	-	309	259	40	11	2028
46	3287	-	746	260	64	-	2701
47	589	-	1079	261	180	-	5759
48	560	616	435	262	61	23	2967
49	1364	260	550	263	82	-	790
50	1091	510	442	264	364	-	5088
51	240	-	89	265	180	-	50000
52	230	333	268	266	48	20	1261
53	188	-	116	267		25	
54	595	-	238	268	31	15	1485
55	86	293	72	269	2694	-	18627
56	409	-	217	270	191	-	1940

57	62	-	213	271	2377	-	10558
58	266	258	86	272	83	37	3401
59	477	187	180	273	7	29	565
60	270	-	111	274	68	228	829
61	1586	-	555	275	17	22	1663
62	225	217	196	276	17	27	3577
63	321	-	132	277	16	37	4982
64	163	195	112	278	8	11	2868
65	23968	41356	112	279	495	1163	17953
66	521	-	233	280	26	22	417
67	1955	-	70	281	17	20	586
68	288	182	88	282	29	33	3979
69	238	317	174	283	25	24	3901
70	3745	-	2284	284	39	25	4612
71	537	-	97	285	55	37	4953
72	563	312	356	286	5	17	603
73	5089	-	100	287	38	33	2277
74	1084	102	62	288	44	32	633
75	734	325	169	289	13	14	502
76	147	238	172	290	1743	803	5337

77	522	-	218	291	36	17	2312
78	223	143	130	292	22	22	1812
79	2322	-	122	293	28	33	777
80	433	284	80	294	1204	554	2217
81	538	-	190	295	50	22	5313
82	145	-	165	296	35	22	3030
83	2629	-	1555	297	48	19	3053
84	490	143	192	298	47	27	3941
85	907	-	247	299	204	128	6985
91	829	352	313	300	85	70	321
92	576	-	59	301	66	19	3121
93	903	302	237	302	40	18	564
94	1774	281	195	303	30	31	1790
95	819	195	115	304	64	61	2750
96	2534	-	186	305	27	26	561
97	931	196	397	306	153	73	2681
99	938	-	1017	307	52	38	579
100	175	-	543	308	37	41	2609
101	1793	-	209	309	31	59	6917
102	559	-	382	310	290	488	5231

103	344	-	157	311	148	60	2482
104	2174	-	1049	312	8	28	1373
105	144	-	385	313	73	496	48350
106	905	-	307	314	284	657	26620
107	1313	-	614	315	538	824	-
108	3541	-	861	317	38	82	4719
109	50000	-	16950	318	3282	6075	11161
110	1123	-	288	319	45	46	9112
111	387	-	1506	320	71	124	5019
112	250	-	319	321	22	21	4499
113	371	-	885	322	21	22	2794
114	5259	958	737	323	42	20	2869
115	132	2228	77	324	51	20	3533
116	1288	95	830	325	269	147	50000
117	1343	-	882	326	127	192	50000
118	-	347	260	329	15	19	1158
119	1999	555	409	330	57	84	1614
120	2739	1264	157	331	33	221	5234
121	661	65	378	332	1855	4106	50000
122	57	26	1413	333	94	702	50000

123	398	150	170	334	130	412	7768
124	1872	248	1281	335	331	632	15252
125	182	150	410	336	359	697	27827
126	920	114	481	337	3571	5077	50000
127	1619	345	267	338	1494	1463	50000
128	3278	629	947	339	331	822	50000
129	1137	378	-	340	22	32	914
130	4168	792	6232	341	5027	9388	50000
131	371	56	447	342	240	591	26434
132	50000	50000	695	343	174	371	40842
133	208	160	657	344	881	1420	50000
134	1692	399	7896	345	256	1034	25198
135	2914	635	7147	346	213	529	2937
136	735	330	-	347	155	767	39078
137	4692	1293	2596	348	413	1420	15314
138	3511	268	1397	349	291	671	9728
139	579	206	444	350	624	2052	50000
140	1024	240	479	351	17	57	1562
141	3742	9781	50000	352	458	765	28933
142	898	101	133	353	229	964	39951

143	1264	706	730	354	22	82	2150
144	473	73	495	355	19	41	2280
145	8173	261	-	356	618	626	50000
146	586	178	-	357	690	943	50000
147	292	101	552	358	50000	2920	50000
149	345	31	152	359	19	63	267
150	7978	1355	2335	360	16	43	392
151	507	403	556	361	100	109	2423
152	590	33	233	362	65	109	1146
153	1467	364	547	363	8	44	268
155	134	29	492	364	23	76	563
157	71	-	2839	365	14	24	190
158	219	-	678	366	4	23	141
159	42	26	3385	367	23	36	441
160	118	-	1900	368	159	74	1331
161	1210	332	50000	369	101	43	1954
162	88	23	402	370	27	55	399
163	280	-	2166	371	79	52	2456
164	160	-	2129	372	13	25	335
165	107	-	5170	373	16	44	370

166	300	-	6440	374	9	35	252
167	179	-	33197	375	29	117	701
168	142	41	870	376	178	65	2900
169	144	-	2097	377	233	204	8653
170	257	-	1666	378	622	451	14385
171	488	-	50000	379	94	39	4227
172	263	-	19340	380	33	55	745
173	43	25	2237	381	63	76	5912
174	1182		2567	382	17	62	555
175	1694	2060	14141	383	13	30	660
176	8919	6554	50000	384	150	81	2312
177	121	36	3358	385	61	41	4252
178	480	131	5226	386	557	590	50000
179	280	68	747	387	994	587	8427
180	50000	776	50000	388	9	40	288
181	52	66	2266	389	300	-	1641
182	610	-	50000	391	626	356	5399
183	533	838	10175	392	681	196	1796
184	191	136	2069	393	248	-	4853
185	273	837	32440	394	1390	660	2757

186	96	132	991	395	61	438	13169
187	167	162	1281	396	47	295	3427
188	70	213	613	399	106	82	2168
189	430	620	1153	400	157	110	3956
190	588	1759	280	401	132	128	5294
191	1190	110	1223	402	544	2284	5821
192	171	194	260	404	3147	3750	8635
194	73	54	5006	405	18260	29185	13510
196	12	16	521	406	1183	2052	3888
197	113	25	653	407	12315	50000	11489
198	379	22	490	408	898	4771	2004
199	120	19	257	409	1014	11158	2348
200	101	27	1259	410	3861	21141	5252
201	119	17	650	411	63	36	3891
202	155	13	340	412	19	21	247
203	128	286	6662	413	83	28	626
204	160	112	1996	414	58	86	1168
205	2371	6867	966	415	2132	-	1074
206	3575	14481	1001	416	677	-	291
207	7301	46877	2293	417	1176	-	565
208	9	35	374	418	79	77	1451
209	12	24	1661	419	31	47	2950
210	13	25	1935	420	66	25	279
211	14	25	990	421	114	71	2278

PD модель TLR7 и TLR9 на мышах *in vivo*.

Для экспериментов использовали взрослых самцов мышей линии C57BL/6. Мыши (от 7 до 10 в группе) были распределены случайным образом в различные лечебные группы в зависимости от массы тела. Мышам из соответствующих лечебных групп вводили перорально несущую среду или тестируемое соединение. Через 30 мин после перорального введения несущей среды или тестируемого соединения мышам делали внутрибрюшинную инъекцию гардиквинода для PD модели TLR7 и CpG-ODN для PD модели TLR9. Через 90 мин после инъекции гардиквинода и через 120 мин после инъекции CpG-ODN у мышей брали кровь под изофлурановой анестезией и определяли уровень IL-6 в плазме крови с использованием коммерчески доступного набора ELISA (BD Biosciences). В конце эксперимента были занесены средние значения цитокина, и был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом Даннетта для расчета значимости у группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Процент ингибирования индукции цитокина рассчитывали для группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Данные серийных исследований с различными тестируемыми соединениями приведены в табл. 30.

Таблица 30

Процент ингибирования IL-6 в мышинной PD модели TLR7 и TLR9

PD модель TLR7			PD модель TLR9		
Пример No.	Доза (мг/кг)	% ингибирования IL6	Пример No.	Доза (мг/кг)	% ингибирования IL6
196	0.03	38	196	1	47
	0.1	34		3	75
	0.3	55		10	83
	1	68		30	88
	3	88		100	62
	10	97		-	-
	30	99		-	-
209	0.001	11	209	1	29
	0.01	21		10	37
	0.1	61		30	37
	1	86		100	51
312	0.001	34			
	0.01	39			
	0.1	59			
	1	82			

Псориаз, индуцированный имиквимодом.

Самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 8-9 недель использовали для оценки воздействия ингибиторов TLR7/8/9 на индуцированный имиквимодом псориаз. Мыши (от 7 до 10 в группе) были распределены случайным образом в различные лечебные группы в зависимости от массы тела. Мыши из соответствующих лечебных групп получали лечение перорально один раз в день в течение 6 дней несущей средой или тестируемым соединением. Псориаз был вызван нанесением крема имиквимода на выбритую область спины мышей каждый день в течение 6 дней. Степень тяжести заболевания контролировалась ежедневно путем регистрации толщины кожи, эритемы и образования псориатических чешуек. Кумулятивный индекс активности болезни также был рассчитан, чтобы отразить влияние на общую тяжесть воспаления в этой модели. В конце эксперимента всех мышей подвергали эвтаназии путем асфиксии CO₂ и проводили гистологическое исследование образцов кожи. В конце эксперимента был выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом Даннетта для расчета значимости у группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Общее процентное снижение псориаза, вызванного имиквимодом, было рассчитано для группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Данные некоторых исследований с различными тестируемыми соединениями приведены в табл. 31.

Таблица 31

Ингибирование псориаза, индуцированного имиквимодом

Пример No.	Доза (мг/кг)	% ингибирования			
		Псориатические чешуйки	Эритема	Толщина кожи	Кумулятивный индекс активности
196	1	35	31	16	27
	3	50	40	20	36
	10	60	48	30	46
	30	70	55	39	55
209	0.1	13	3	0	3
	1	38	26	18	27
	10	50	41	29	40
	30	63	53	32	49

MRL/lpr модель системной красной волчанки (SLE).

Самцов мышей линии MRL/lpr в возрасте 12-14 недель подвергали скринингу и распределяли случайным образом на основании титров анти-dsDNA антител и NGAL в моче (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). Мыши получали лечение перорально один раз в день в течение 8 недель несущей средой или тестируемым соединением. Действие тестируемого соединения на степень тяжести заболевания оценивали путем измерения конечных точек, включая протеинурию, NGAL в моче, титр Ab анти-dsDNA антител и лимфаденопатию. Эти конечные точки были оценены до начала лечения и через 4 и 8 недель лечения. В конце эксперимента всех мышей подвергали эвтаназии путем асфиксии CO₂ и проводили гистологическое исследование образцов почек. В конце эксперимента был выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом Даннетта для расчета значимости у группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Процент снижения тяжести заболевания рассчитывали для каждого параметра для группы, которую лечили тестируемым соединением, по сравнению с контрольной группой, получавшей несущую среду. Кумулятивный индекс активности болезни и процент снижения кумулятивного индекса активности болезни рассчитывали, учитывая среднее ингибирование по всем параметрам, кроме лимфаденопатии, чтобы отразить влияние на общую степень тяжести прогрессирования заболевания. Данные серийных исследований с различными тестируемыми соединениями приведены в табл. 32.

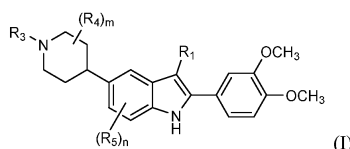
Таблица 32

Ингибирование развития болезни в MRL/lpr модели системной красной волчанки

Пример No.	Доза (мг/кг)	% ингибирования						
		Титр анти-dsDNA антител	NGAL в моче	Протеинурия	IL-12p40	IL-10	Лимфаденопатия	Кумулятивный индекс активности
196	1	14	33	36	20	28	24	28
	3	30	41	55	22	35	37	42
	10	54	65	76	24	49	41	61
	30	84	67	82	51	73	59	76
209	1	44	36	46	13	10	35	42
	2	57	52	57	24	22	38	55
	5	67	54	61	18	36	50	61
	7.5	70	62	68	27	36	58	67

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где R₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(циклопропил) или тетрагидропиранил;

R₃ представляет собой:

(a) -L₁-A или

(b) H, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₃цианоалкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₁₋₃гидроксифторалкил, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃алкил), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃алкил), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃алкил), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃алкил), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄гидроксиалкил), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂NHC(O)(CR_xR_x)₁₋₄C≡CH, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆алкил), -C(O)(C₁₋₃гидроксиалкил), -C(O)(C₁₋₃фторалкил), -C(O)(C₁₋₃хлоралкил), -C(O)(C₁₋₃цианоалкил), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄алкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃алкил), -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃алкил), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃алкил), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃алкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃цианоалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆гидроксиалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃фторалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅гидроксифторалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃гидроксиалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂алкил)), -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃алкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃цианоалкил), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃фторалкил), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄гидроксиалкил), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃цианоалкил), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃алкил), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄-

алкил)(C₁₋₃гидроксиалкил), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}фторалкил)$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR_yR_y$ или $-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$;

L₁ представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)$ -, $-(CR_xR_x)_{1-2}O$ -, $-CR_xR_xC(O)$ -, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}$ -, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{0-2}$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N(C_{1-2}гидроксиалкил)(CR_xR_x)_{0-2}$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x$ -, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)$ -, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)N(C_{1-2}гидроксиалкил)(CR_xR_x)_{1-2}$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}O$ -, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NHS(O)_2$ -, $-C(O)CR_x(NH_2)CR_xR_x$ -, $-C(O)C(O)(CR_xR_x)_{0-2}$ -, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}$ или $-S(O)_2$;

A представляет собой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 4-оксаспиро[2.5]октан, 7-азаспиро[3.5]нонан, 8-азабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 9-азабицикло[3.3.1]нонан, адамантан, азапепан, азетидин, C₃₋₆циклоалкил, диазепан, дигидроинан, дигидропиримидинол, диоксидоизотиазолидин, диоксидотиазинан, диоксотетрагидротифенил, диоксотетрагидропиридин, диоксотетрагидропиридин, фуран, имидазол, имидазолидин, индол, изохинолин, изоксазол, морфолин, морфолинол, нафталин, октагидроциклопента[b]пиранил, оксазолинон, оксадиазол, оксетан, оксазол, фенил, пиперидин, пиперидинол, пиперазин, пиперазинол, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиридинол, пиридинил, пирролидин, пирролидинол, пирролил, хинолин, хинолинол, тетрагидрофуран, тетрагидропиранил, тетрагидропиридин, тиадиазол, тиазол или триазол, где каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b;

L₂ представляет собой связь или $-CR_xR_x$;

R_a представляет собой:

(a) H, F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-O(C_{1-3}фторалкил)$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}алкил)$, $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}алкил)$, $-NR_xC(O)(C_{1-4}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-5}алкил)$, $-C(O)(C_{1-3}фторалкил)$, $-C(O)CH_2N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)NH(C_{1-3}цианоалкил)$, $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ или $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}алкил)$;

(b) C₃₋₆циклоалкил или $-C(O)NH(C_{3-6}циклоалкил)$, где каждый циклоалкил замещен от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃фторалкила и $-C(O)O(C_{1-3}алкил)$; или

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, -NR_xA₁ или -C(O)NR_xA₁, где A₁ представляет собой фуран, имидазол, индол, изоксазол, морфолин, октагидропирроло[3.4-с]пиррол, оксазол, оксетан, фенил, пиперазин, пиперидин, пиразол, пиридин, пиримидин, пирролин, пирролидин, пирролил, тетрагидрофуран, тетрагидропиранил, тиадиазол, тиазол, тиофенил или триазол, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, $-C(O)(C_{1-2}алкил)$, $-C(O)O(C_{1-3}алкил)$, $-NR_xR_x$, фенила, трифторметилфенила, -CH₂(бромфенил) и -CH₂CH₂(пирролидинил);

каждый R_b независимо представляет собой F, -CH₃, -CF₃ или -OCH₃;

каждый R_x независимо представляет собой H или -CH₃;

каждый R_y независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R_z представляет собой H, C₁₋₂алкил или C₁₋₂фторалкил;

каждый R₄ независимо представляет собой F или -OH или два R₄, присоединенных к одному и тому же атому углерода, образуют =O;

R₅ представляет собой F, Cl, -CN, C₁₋₂алкил, C₁₋₂фторалкил или -OCH₃;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(циклопропил) или тетрагидропиранил;

R₃ представляет собой:

(a) -L₁-A или

(b) H, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}алкил)$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}алкил)$, $-(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}алкил)$, $-(CR_xR_x)_{1-2}NHC(O)(CH_2)_{1-4}C\equiv CH$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-C(O)(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)(C_{1-3}фторалкил)$, $-C(O)(C_{1-3}хлоралкил)$, $-C(O)CH_2O(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)(C_{1-3}гидроксиалкил)$, $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)(тетрагидрофуран)$, $-C(O)(тетрагидропиранил)$, $-C(O)(пиперидин)$, $-C(O)(этоксипиперидин)$, $-C(O)NR_x(C_{1-3}цианоалкил)$, $-C(O)NR_x(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}алкил)$, $-C(O)N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}цианоалкил)$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}алкил)$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}гидроксиалкил)$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}фторалкил)$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3}гидроксиалкил)$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2}алкил)_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4}алкил))$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}алкил)$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}гидроксифторалкил)$,

-C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆гидроксиалкил), -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_x(C₁₋₃алкил),
 -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃цианоалкил),
 -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃гидроксиалкил), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH,
 -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₃алкил), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃алкил),
 -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅алкил), -C(O)CH₂NR_xC(O)(C₁₋₃цианоалкил) или
 -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃алкил);

L₁ представляет собой связь, -CR_xR_x-, -CR_xR_xC(O)-, -(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁-,
 -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃-, -C(O)CR_xR_xNR_x-, -C(O)CR_xR_xO- или -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂-;

А представляет собой кольцо, выбранное из адамантанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, азепанила, C₃₋₆циклоалкила, диазепанила, фурианила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафта-
 ленила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиазанила, пиазолила, пиридинила, пирро-
 лидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиадиазолила и
 тиазолила, каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b;

L₂ представляет собой связь или -CR_xR_x-;

R_a представляет собой:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃алкил),
 -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃алкил), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄алкил), -(CR_xR_x)₁₋₃NH₂, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C₁₋₄алкил),
 -O(C₁₋₃фторалкил), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄алкил),
 -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)OH, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NH(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₄алкил), -C(O)CH₂N(C₁₋₃алкил)₂,
 -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)NH(C₁₋₃цианоалкил), -C(O)NR_x(C₁₋₄алкил), -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂,
 -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_x или -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃алкил);

(b) C₃₋₆циклоалкил или -C(O)NH(C₃₋₆циклоалкил), где каждый циклоалкил замещен от 0 до
 2 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃фторалкила и
 -C(O)O(C₁₋₃алкил); или

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁ или -C(O)NHA₁, где A₁ представляет собой фуранил, имидазолил, индолил,
 изоксазолил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пипериди-
 нил, пиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропи-
 ранил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, неза-
 зависимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, -C(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)O(C₁₋₃алкил),
 -NR_xR_x, фенила, трифторметилфенила, -CH₂(бромфенил) и -CH₂CH₂(пирролидинил);

каждый R₄ независимо представляет собой F или -OH или два R₄, присоединенных к одному и тому
 же атому углерода, образуют =O;

R₅ представляет собой F, -CH₃ или -OCH₃;

R_b представляет собой -CH₃;

каждый R_x независимо представляет собой H или -CH₃;

m равно 0, 1 или 2;

n равно 0 или 1.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH,
 -CH₂(циклопропил) или тетрагидропиранил;

R₃ представляет собой:

(a) -L₁-A или

(b) H, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃,
 -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NR_xR_x, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃),
 -(CH₂)₁₋₂NHC(O)(CH₂)₁₋₄C≡CH, -S(O)₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)(C₁₋₃гидрокси-
 алкил), -C(O)(C₁₋₂хлоралкил), -C(O)(C₁₋₃фторалкил), -C(O)CH₂O(C₁₋₃алкил), -C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂алкил),
 -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)(тетрагидрофуранил), -C(O)(этоксипиперидинил), -C(O)NR_xCH₂CN,
 -C(O)NH(C₁₋₃алкил), -C(O)NR_xCH₂C(O)NH₂, -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂,
 -C(O)NR_xC(R_x)₃, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_xCH₂CN, -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)(C₁₋₂алкил),
 -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂алкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OH,
 -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂фторалкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂C(O)N(C₁₋₂-
 алкил)₂, -C(O)CH₂NR_x(CH(CH₂OH)(C₁₋₄алкил)), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₄гидроксиалкил), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅-
 алкил), -C(O)CH₂NR_xCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆гидроксиалкил), -C(O)CH₂CH₂NR_xR_x,
 -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_x(C₁₋₃алкил), -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x,
 -C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CN, -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x,
 -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃гидроксиалкил), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xR_x,
 -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂алкил), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃алкил),
 -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅алкил), -C(O)CH₂NR_xC(O)CH₂CH₂CH₂CN или
 -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂алкил);

L₁ представляет собой связь, -CHR_x-, -CHR_xC(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-,
 -C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NR_x-, -C(O)CH₂O- или -C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂-;

А представляет собой кольцо, выбранное из адамантанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азепанила,

С₃₋₆циклоалкила, diaзепанила, фуранила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафта-
ленила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиазинила, пиазолила, пиридинила, пирро-
лидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиадиазолила и
тиазолила, каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b; и

R_a представляет собой:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₃фторалкил, C₁₋₅гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃,
-CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -OCF₃,
-S(O)₂NR_xR_x, -OCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₂алкил), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄алкил), -CH₂CH₂CH₂C(O)OH,
-CH₂C(O)NH(C₁₋₃алкил), -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₃алкил), -C(O)CH₂N(C₁₋₃алкил)₂, -C(O)O(C₁₋₃алкил),
-C(O)NHCH₂CN, -C(O)NR_x(C₁₋₄алкил), -C(O)N(C₁₋₃алкил)₂, -C(O)NHCH₂C(O)NR_xR_x или
-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃алкил);

(b) C₃₋₆циклоалкил или -C(O)NH(C₃₋₆циклоалкил), где каждый циклоалкил замещен от 0 до 1 заместителем, выбранным из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₂фторалкила и -C(O)O(C₁₋₃алкил); или

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁ или -C(O)NHA₁, где A₁ представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазолил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из -OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃гидроксиалкила, -C(O)(C₁₋₂алкил), -C(O)O(C₁₋₃алкил), -NR_xR_x, фенила, трифторметилфенила, -CH₂(бромфенил) и -CH₂CH₂(пирролидинил).

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R₁ представляет собой -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(циклопропил) или тетрагидропиранил;

R₃ представляет собой:

(a) -L₁-A или

(b) H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHC(O)(CH₂)₄OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CH₂CF₃, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₃, -C(O)CH₂NHCH₂CN, -C(O)CH₂NHCH₂C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CF₃, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂NHCH₂CH(OH)CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂NH(CH₂OH)(CH₂CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH(CH₃)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHC(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CN, -CH₂C(O)NHCH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)NHCH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CH₂NHC(O)CH₃ или -CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂C≡CH;

L₁ представляет собой связь, -CHR_x-, -CH₂C(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NH-, -C(O)CH₂O- или -C(O)NH(CH₂)₁₋₂;

A представляет собой кольцо, выбранное из адамантанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азепанила, циклогексила, циклопентила, циклопропила, diaзепанила, фуранила, имидазолила, индолила, изохинолинила, морфолинила, нафта-
ленила, оксетанила, фенила, пиперазинила, пиперидинила, пиазинила, пиазолила, пиридинила, пирролидинонила, пирролидинила, пирролила, хинолинила, тетрагидропиранила, тетразолила, тиадиазолила и тиазолила, каждый замещен -L₂-R_a и от 0 до 4 R_b;

L₂ представляет собой связь или -CHR_x-;

R_a представляет собой:

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆алкил, -CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH(OH)CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)OH, -OCF₃, -OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -NH(CH₂CH(CH₃)₂), -S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CN, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, -C(O)N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂C(O)NH₂ или -C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃;

(b) C₃₋₆циклоалкил или -C(O)NH(C₃₋₆циклоалкил), где каждый циклоалкил замещен от 0 до 1 заместителем;

тителем, выбранным из -ОН, -CH₃, -CH₂ОН, -CF₃ и -C(O)OCH₂CH₃; или

(с) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁ или -C(O)NHA₁, где A₁ представляет собой фуранил, имидазолил, индолил, изоксазолил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, оксазолил, оксетанил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил или триазолил, каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из -ОН, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂ОН, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, фенила, трифторметилфенила, -CH₂(бромфенил) и -CH₂CH₂(пирролидинил); и

каждый R₄ независимо представляет собой F или -ОН или два R₄, присоединенных к одному и тому же атому углерода, образуют =О.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₃ представляет собой -L₁-A.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₃ представляет собой H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂CH₂ОН, -CH(CH₃)CH₂ОН, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂ОН, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CH₂CF₃, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)ОН, -C(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₃, -C(O)CH₂NHCH₂CN, -C(O)CH₂NHCH₂C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂ОН, -C(O)CH₂NHCH₂CF₃, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂ОН, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH₂ОН)CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₂ОН)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂ОН, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)ОН, -C(O)CH₂NHCH₂CH(ОН)CH₂ОН, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH(CH₃)ОН, -C(O)CH₂NH(CH₂ОН)(CH₂CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂ОН)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CHFC(CH₃)₂ОН, -C(O)CH₂NHCH₂C(CH₃)₂CH₂ОН, -C(O)CH₂NHCH(CH₂ОН)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH(CH₃)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CN, -CH₂C(O)NHCH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂ОН, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂S(O)₂ОН, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂ОН, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)NHCH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂CN или -C(O)CH₂CH₂CH₂NHC(O)CH₃;

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-пропил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (121);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола гидрохлорида (194);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (196);

5-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола дигидрохлорида (197);

5-(1'-(циклопропилметил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (198);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (199);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (200);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1Н-индола (201);

5-(1'-циклопентил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (202);

2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)-амино)-N,N-диэтилацетамида, TFA (203);

3-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)-амино)-N,N-диэтилпропанамида (204);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-6-метил-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (205);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (206);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6-метил-1Н-индола ди-трифторуксусной кислоты (207);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-6-фтор-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (208);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (209);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксипропил)-амино)этан-1-он (210);

2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (211);

- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)-амино)этан-1-она (212);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-(гидроксиметил)-циклопентил)амино)этан-1-она (213);
- 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-ацетонитрила (214);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-(диметиламино)-циклогексил)амино)этан-1-она (215);
- 2-((3-(трет-бутил)-1Н-пиразол-5-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (216);
- 2-(((3s,5s,7s)-адамантан-1-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (217);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)амино)этан-1-она (218);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)этан-1-она (219);
- 2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (220);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2,2-трифторэтил)-амино)этан-1-она (221);
- 2-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (222);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-она (223);
- 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (224);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (225);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (226);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(изопропил(метил)-амино)этан-1-она (227);
- 2-((2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-ацетамида (228);
- 2-(4-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-пиперазин-1-ил)-N-изопропилацетамида (229);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-(2-гидрокси-этокс)этил)амино)этан-1-она (230);
- (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино)этан-1-она (231);
- 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (232);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидроксибутан-2-ил)амино)этан-1-она (233);
- (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)амино)этан-1-она (234);
- (S)-2-((2,3-дигидроксипропил)амино)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (235);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксициклопентил)амино)этан-1-она (236);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-гидроксибутил)-амино)этан-1-она (237);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)этан-1-она (238);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)этан-1-она (239);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-изопропил-пиперазин-1-ил)этан-1-она (240);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(4-метил-пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (241);
- 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)-(метил)амино)этан-1-она (242);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (243);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диметиламино)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (244);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)этан-1-она (245);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((4-гидроксициклогексил)амино)этан-1-она (246);

1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (247 и 248);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (249 и 250);

(R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)этан-1-она (251);

N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)гекс-5-инамида (252);

(S)-3-амино-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1-она (253);

(S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (254 и 255);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (256);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(изопропиламино)-бутан-1-она (257);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (258);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (259);

N-(3-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамида (260);

2-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)тиазола (261);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((1-метил-1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (262);

5-(1-(4-(1Н-имидазол-1-ил)бензил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (263);

3-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)бензонитрила (264);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-(2-этилбутил)пиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (265);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((2-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (266);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-((4-метил-1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (267);

5-(1-((1Н-имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (268);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (269);

4-((4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилина (270);

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1-(4-(трифторметокси)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-индола (271);

1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (272);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(1-изопропил-пиперидин-4-ил)ацетамида (273);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (274);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (275);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-ацетамида (276);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)-ацетамида (277);

[illegible]

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3R)-3-(2,5-диметилпирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (311);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (312);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанона (313);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-она (314);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)этан-1-она (315);

трет-бутил 5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилата (316);

4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-3-ол-2,2,2-трифторацетата (317 и 318);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (319 и 320);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индола (321, 322, 323 и 324);

5-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (325);

4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-2-она (326);

3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (328);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (329);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она (330);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(1Н-имидазол-1-ил)бутан-1-она (331);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-индол-3-ил)этан-1-она (332);

4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутанамида (333);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-имидазол-4-ил)этан-1-она (334);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этан-1-она (335);

(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-пирролидин-1-ил)этан-1-она (336);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(1Н-индол-1-ил)пропан-1-она (337);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(диметил-амино)фенил)этан-1-она (338);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-она (339);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(диметил-амино)пропан-1-она (340);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(1Н-тетразол-5-ил)этан-1-она (341);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиразин-2-ил)этан-1-она (342);

N-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутил)ацетамида (343);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(1Н-пиррол-1-ил)пропан-1-она (344);

1-(4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-карбонил)-пиперидин-1-ил)этан-1-она (345);

4-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметил-4-оксобутанамида (346);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метил-сульфонил)этан-1-она (347);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)пропан-1-она (348);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-илокси)этан-1-она (349);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (350);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-4-(диметил-амино)бутан-1-она (351);
 (S)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (352);
 (R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипутан-1-она (353);
 1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметил-амино)этан-1-она (354);
 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индола (355);
 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-этилпиперидин-1-карбоксамида (356);
 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-фенэтилпиперидин-1-карбоксамида (357);
 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-N-(фуран-2-илметил)пиперидин-1-карбоксамида (358);
 1-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (359);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)ацетамида (360);
 1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (361);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-изопропилпиперазин-1-ил)этан-1-она (362);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (363);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этан-1-она (364);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)-N-метилацетамида (365);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (366);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилацетамида (367);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-она (368);
 1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетил)-пиперидин-4-карбоксамида (369);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)ацетамида (370);
 (R)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(2-(гидроксиэтил)пирролидин-1-ил)этан-1-она (371);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-этилацетамида (372);
 (R)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (373);
 (S)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (374);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)ацетамида (375);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)ацетамида (376);
 N-(втор-бутил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (377);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(пентан-3-ил)ацетамида (378);
 N-(2-ацетамидоэтил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)-пиперидин-1-ил)ацетамида (379);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (380);
 N-(цианометил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (381);
 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-

(диметиламино)пропил)ацетамида (382);

N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (383);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(4-сульфамоилфенэтил)ацетамида (384);

N-(2-амино-2-оксоэтил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)-пиперидин-1-ил)ацетамида (385);

2-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-этан-1-сульфокислоты (386);

N-(5-(трет-бутил)-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида (387);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-(4-(пирролидин-1-ил)бутил)ацетамида (388);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(пиперидин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индола (389);

1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (391 и 392);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (393);

(R)-1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-((3-метилбутан-2-ил)амино)этан-1-она (394);

1-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (395);

1-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметил-амино)этан-1-она (399);

2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметил-ацетамида (400);

2-(4-(3-(2,2-дифторэтил)-2-(3,4-диметоксифенил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-ацетамида (401);

N-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)гепт-6-инамида (411);

2-(3,4-диметоксифенил)-5-(1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индола (412);

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-этанамин (413);

трет-бутил 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил(метил)карбамата (414);

1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамида (418, 420, 421) и

1-(2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-индол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-N,N-диметилпиперидин-3-карбоксамида (419).

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

10. Применение по п.9, где указанное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.

11. Применение фармацевтической композиции по п.8 для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

12. Применение по п.11, где указанное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2