



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК(11) **125790**(13) **C2**

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 08276	(73) Володілець (володільці): КАТХОЛІКЕ УНІВЕРСИТЕЙТ ЛЕВЕН, K.U. Leuven R&D, Waaistraat 6 - Box 5105, B-3000 Leuven, Belgium (BE)
(22) Дата подання заявки: 26.09.2012	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.06.2022	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/021878 A1, 25.02.2010 Pubchem, NCBI, (20050917), Database accession no. CID 4793342, XP002688023 [X] 2-8,14 * the whole document * Pubchem, NCBI, (20050917), Database accession no. CID4796066, XP002688024 [X] 2-8,14 * the whole document * Pubchem, NCBI, (20050917), Database accession no. CID4849237, XP002688025 [X] 2-8,14 * the whole document * Pubchem, NCBI, (20050917), Database accession no. CID4793878, XP002688026 [X] 2-8,14 * the whole document * WO 2010/091413 A1, 12.08.2010
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1116559.4, 61/626,410	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.09.2011, 26.09.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.12.2017, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.06.2022, Бюл.№ 23	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201404302, 26.09.2012	
(72) Винахідник(и): Бардіот Доротеє (BE), Карленс Гюнтер (BE), Даллмейер Кай (BE), Каптейн Сюзанне (BE), МкНаугтон Міхал (BE), Марханд Арнауд (BE), Нейтс Йохан (BE), Сметс Вім (BE), Коукні Мохамед (BE)	

(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСНОЇ РЕПЛІКАЦІЇ**(57)** Реферат:**UA 125790 C2**

Даний винахід належить до ряду нових сполук, способу профілактики або лікування вірусних інфекцій у тварин із застосуванням нових сполук і до зазначених нових сполук для застосування як лікарський засіб, більше переважно, для застосування як лікарський засіб для лікування або профілактики вірусних інфекцій, особливо РНК-вірусних інфекцій, більше конкретно, інфекцій вірусів, що належать сімейству Флавівірусів, і ще більш конкретно інфекцій вірусом Денге. Крім того, даний винахід належить до фармацевтичних композицій або комбінованих препаратів нових сполук, до композицій або препаратів для застосування як лікарський препарат, більше переважно для профілактики або лікування вірусних інфекцій. Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук.

Область техніки, до якої належить даний винахід

Даний винахід належить до ряду нових сполук, способу профілактики (попередження) або лікування вірусних інфекцій у тварин із застосуванням нових сполук і до зазначених нових сполук для застосування як лікарський засіб, більш переважно, для застосування як лікарський засіб для лікування або профілактики вірусних інфекцій, особливо РНК-вірусних інфекцій, більш конкретно, інфекцій вірусів, що належать сімейству Флавівірусів, і ще більш конкретно інфекцій вірусом Денге. Крім того, даний винахід належить до фармацевтичних композицій або комбінованих препаратів нових сполук, до композицій або препаратів для застосування як лікарський препарат, більш переважно для профілактики або лікування вірусних інфекцій. Даний винахід також належить до способів одержання сполук.

Попередній рівень техніки даного винаходу

Флавівіруси, які переносяться москітами або зуднями, викликають небезпечні для життя інфекції в людей, такі як енцефаліт та геморагічна лихоманка. Відомо чотири окремих, але тісно зв'язаних серотипів флавівіруса Денге (DENV-1, -2, -3 і -4). Денге є ендемічним у більшій частині тропічних і субтропічних регіонів по всьому світу, переважно в міських і напівміських областях. Відповідно до Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) 2,5 мільярди людей, з яких 1 мільярд дітей, піддані ризику інфекції DENV (WHO, 2002). Щороку в усьому світі відбувається приблизно від 50 до 100 мільйонів випадків лихоманки Денге [DF], півмільйона випадків гострого захворювання, викликаного Денге (тобто геморагічна форма лихоманки Денге [DHF] і шок при геморагічній лихоманці Денге [DSS]) і більше ніж 20000 смертей. DHF стало головною причиною госпіталізації та смерті серед дітей в епідемічних областях. У цілому Денге є найпоширенішою причиною арбовірусного захворювання. Через недавні великі спалахи в країнах, які розташовані у Латинській Америці, Південно-Східній Азії та західній частині Тихого океану (включаючи Бразилію, Пуерто-Ріко, Венесуелу, Камбоджу, Індонезію, В'єтнам, Таїланд), в останні роки кількість випадків Денге сильно збільшилося. Зростає не тільки кількість випадків Денге, оскільки захворювання поширюються на нові області, але і спалахи мають схильність бути більш серйозними.

Для профілактики та/або боротьби із захворюванням, яке викликане Денге, єдиними доступними способами в цей час є стратегії винищування москітів для боротьби з переносником. Хоча в розробці вакцин проти Денге робляться успіхи, також зустрічається багато складностей. Вони передбачають існування феномена, який називається залежне від антитіла посилення (ADE).

Лікування від інфекції, яка викликана одним серотипом, дає довічний імунітет проти такого серотипа, але забезпечує тільки частковий та тимчасовий захист від наступної інфекції, яка викликана одним із інших трьох серотипів. Після інфікування іншим серотипом попередні гетерологічні антитіла утворюють комплекси зі знову інфікуючим серотипом вірусу Денге, але не нейтралізують патоген. Замість цього думали, що полегшений вхід вірусу в клітини, що призводить до неконтрольованої реплікації вірусу та більш високому піку титрів вірусу. Як при первинних, так і вторинних інфекціях, більш високі титри вірусів пов'язані з більш серйозними захворюваннями, які викликані вірусом Денге. Оскільки материнські антитіла можуть легко переходити до дитини при годуванні груддю, це може бути однією з причин, через яку діти більше піддані серйозному захворюванню, яке викликане вірусом Денге, ніж дорослі.

У локалізаціях із двома або декількома серотипами, що поширюються одночасно, які також називають гіперендемічні області, ризик серйозного захворювання Денге істотно вище через підвищений ризик піддавання вторинної, більш важкої інфекції. Більше того, у ситуації гіперендемії ймовірність появи більш вірулентних штамів збільшена, що у свою чергу збільшує ймовірність геморагічної форми лихоманки Денге (DHF) або шоку при геморагічній лихоманці Денге.

Москіти, які переносять Денге, включаючи *Aedes aegypti* й *Aedes albopictus* (жовтолихоманковий комар), просуваються на північ. Згідно з даними Центра по контролю над захворюваннями і профілактики (CDC) у США обидва види москітів у цей час присутні у південному Техасі. Поширення на північ москітів, що переносять Денге, не обмежене США, вони також спостерігалися в Європі.

Незважаючи на більші зусилля протягом останніх 3 десятиліть, у цей час не існує вакцини, що підходить для захисту від захворювання, яке викликане вірусом Денге. Основна проблема полягає у розробці вакцини, яка пропонує захист від всіх чотирьох серотипів (чотиривалентна вакцина) однаковою мірою. Більше того, сьогодні недоступні конкретні противірусні лікарські засоби для лікування або профілактики вірусної інфекції лихоманки Денге. Очевидно, що все ще існує більша необхідність у терапії для профілактики або лікування вірусних інфекцій у тварин, більш конкретно, у людей, та особливо вірусних інфекцій, які викликані флавівірусами,

більш конкретно, вірусом Денге. Дуже заохочуються терапії з гарною ефективністю, без або з низькими рівнями невеликих побічних ефектів, із широким спектром активності проти багатьох серотипів вірусу Денге, з низькою токсичністю та/або гарними фармакокінетичними або динамічними властивостями. Даний винахід надає нові сполуки, які проявляють активність проти флавівірусів, включаючи вірус Денге. Відомий рівень техніки не приводить фахівця даного рівня техніки ні до сполук за даним винаходом, ні до їхнього застосування як протівірусні сполуки.

Коротке розкриття даного винаходу

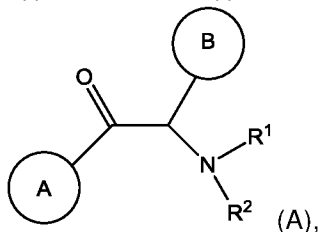
Даний винахід заснований на несподіваному відкритті, що щонайменше одна з вищезгаданих проблем може бути вирішена за допомогою нового класу сполук.

Даний винахід надає нові сполуки, які, як було показано, мали протівірусну активність. Більше того, у даному винаході представлено, що ці сполуки ефективно інгібують проліферацію вірусів, особливо флавівірусів, більш конкретно, вірусу Денге (DENV) та вірусу жовтої лихоманки (YFV). Отже, ці сполуки становлять корисний клас нових ефективних сполук, які можуть бути використані при лікуванні та/або профілактики вірусних інфекцій у тварин, ссавців і людей, більш конкретно для лікування та/або профілактики інфекцій вірусами, які належать до сімейства флавівірусів, і більш конкретно інфекцій вірусами Денге або вірусом жовтої лихоманки.

Крім того, даний винахід належить до застосування таких сполук як лікарські засоби і до їхнього застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування та/або профілактики вірусних інфекцій, більш конкретно, вірусами, які належать до сімейства флавівірусів, і ще більш конкретно інфекцій вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки, у тварин або ссавців, більш конкретно, у людей. Даний винахід також належить до способів одержання всіх таких сполук і до фармацевтичних композицій, які містять їх в ефективній кількості.

Даний винахід також належить до способу лікування або профілактики вірусних інфекцій у людей за допомогою введення однієї або декількох таких сполук необов'язково в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами пацієнту, що потребує цього. Зокрема, даний винахід також належить до способу лікування або профілактики вірусних інфекцій, особливо флавівірусних інфекцій, у людей за допомогою введення ефективної кількості однієї або декількох таких сполук або їх фармацевтично прийнятної солі необов'язково в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами пацієнту, що потребує цього. Більш конкретно, даний винахід також належить до способу лікування або профілактики інфекцій вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки у людей за допомогою введення ефективної кількості однієї або декількох таких сполук або їх фармацевтично прийнятної солі необов'язково в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами пацієнту, що потребує цього.

Одним аспектом даного винаходу є нові сполуки формули (A)



де

цикл A являє собою гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z¹;

цикл B вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1a};

R¹ вибраний з циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу, гетероциклгетероалкінілу,

та де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b};

R² вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу та гетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл і гетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1c} ;

кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(O)_2Z^2$, $-NZ^4C(O)Z^2$, $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, $-C(O)H$, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(O)OH$ або NH_2 ;

кожний Z^2 незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O$ -алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(O)OH$ або NH_2 ;

кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O$ -алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(O)OH$ або NH_2 ;

кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O$ -алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(O)OH$ або NH_2 ;

та де Z^4 і Z^5 можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилком, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O$ -алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(O)OH$ або $-NH_2$;

та їхні ізомери (зокрема, стереоізомери або таутомери), сольвати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки.

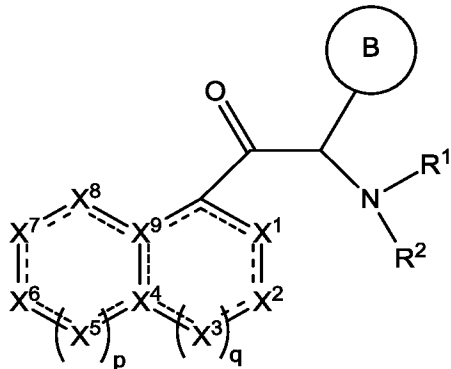
Докладне розкриття графічного матеріалу

Фігура 1: графік Капалана-Мейєра вірусу Денге, який викликає смертність/евтаназію в AG129 мишей та ефект лікування за допомогою Celgosivir і CPD-242. Червона пунктирна лінія означає закінчення лікування.

Докладне розкриття даного винаходу

5 Даний винахід буде описаний стосовно конкретних варіантів здійснення, але даний винахід ними не обмежений.

Перший варіант здійснення даного винаходу належить до сполуки формули (D)



(D),

де

10 кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;

кожний з X¹, X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно вибраний з CR³, NR⁴, O і S;

кожний з X⁴ і X⁹ незалежно вибраний з C, CH і N;

p дорівнює 0, 1 або 2;

15 q дорівнює 0, 1 або 2;

цикл B вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1a}; за умови, що цикл B являє собою незаміщений феніл;

20 R¹ вибраний з циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу, гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b};

R² вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу та гетероалкінілу;

30 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл і гетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1c};

кожний R³ незалежно вибраний з водню та Z¹;

35 кожний R⁴ незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, -S(O)Z², -S(O)₂Z³, -S(O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, -C(O)Z³, -C(O)OZ², -C(O)NZ⁴Z⁵, -C(O)H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

40 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

45 кожний Z¹, Z^{1a}, Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, -OZ², =O, -SZ², =S, -S(O)Z², -S(O)₂Z³, -S(O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, трифторметоксія, нітро, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(O)₂Z², -NZ⁴C(O)Z², -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵, ціано, -C(O)Z³, -C(O)OZ², -C(O)NZ⁴Z⁵, -C(O)H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу,

гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

5 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

10 кожний Z² незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

15 де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

20 кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

25 де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

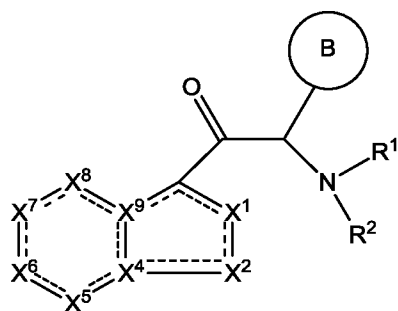
30 кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

35 де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

40 та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, що може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилем, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або -NH₂;

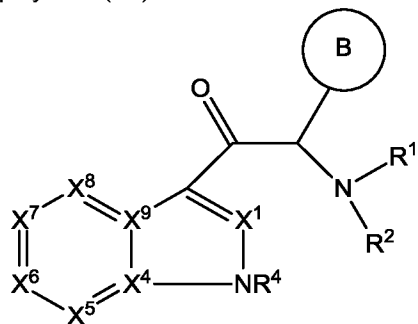
50 та її ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Відповідно до другого варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (D3)



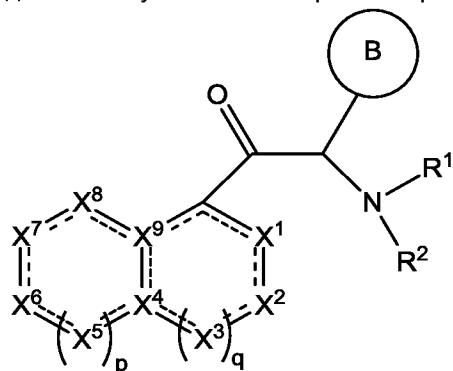
(D3).

Відповідно до третього варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (F1)



(F1).

- 5 Відповідно до четвертого варіанта здійснення даний винахід належить до сполуки формули (D) для застосування як лікарський препарат



(D),

де

- 10 кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;
кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно вибраний з CR^3 , NR^4 , O і S;
кожний з X^4 і X^9 незалежно вибраний з C, CH і N;
р дорівнює 0, 1 або 2;
q дорівнює 0, 1 або 2;

- 15 цикл B вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1a} ;

- 20 R^1 вибраний з циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероцикларалкілу, гетероцикларалкенілу, гетероцикларалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу, гетероциклгетероалкінілу;

- та де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероцикларалкіл, гетероцикларалкеніл, гетероцикларалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b} ;

- 25 R^2 вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу та гетероалкінілу;

і де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл і гетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1c} ;

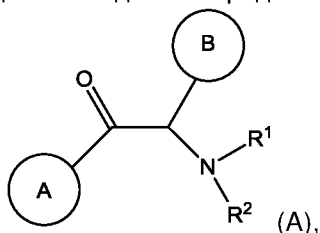
кожний R^3 незалежно вибраний з водню та Z^1 ;

гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

5 та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилем, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або -NH₂;

та її ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

10 П'ятий варіант здійснення належить до сполуки формули (A) для застосування як медикамент для попередження або лікування вірусної інфекції у тварини (включаючи людину)



де

цикл A являє собою гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z¹;

цикл B вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1a};

R¹ вибраний з циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу, гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b};

R² вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу та гетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл і гетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1c};

кожний Z¹, Z^{1a}, Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, -OZ², =O, -SZ², =S, -S(O)Z², -S(O)₂Z³, -S(O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, трифторметокси, нітро, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(O)₂Z², -NZ⁴C(O)Z², -NZ⁴C(O)NZ⁴Z⁵, ціано, -C(O)Z³, -C(O)OZ², -C(O)NZ⁴Z⁵, -C(O)H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

кожний Z² незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути

незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

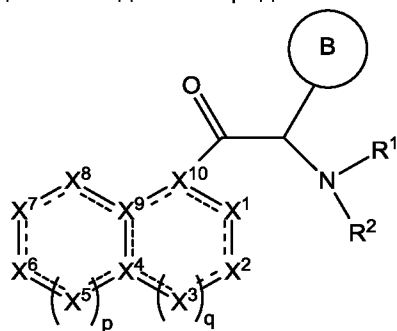
кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який може бути незаміщений або заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або -NH₂;

та її ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Шостий варіант здійснення належить до сполуки формули (B) для застосування як медикамент для попередження або лікування вірусної інфекції у тварини (включаючи людину)



(B),

де

кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;

кожний з X¹, X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно вибраний з CR³, NR⁴, O і S;

кожний з X⁴ і X⁹ незалежно вибраний з C, CH і N;

X¹⁰ вибраний з C, CH і N, при цьому мінімально 5 із X¹-X¹⁰ вибрані з CR³, C або CH;

p дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1 або 2;

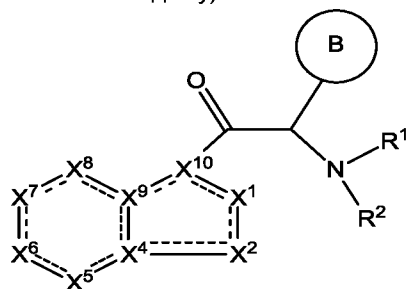
кожний R³ незалежно вибраний з водню та Z¹;

кожний R⁴ незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, -S(O)Z², -S(O)₂Z³, -S(O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, -C(O)Z³, -C(O)OZ², -C(O)NZ⁴Z⁵, -C(O)H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл можуть бути

незаміщені або заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂.

Відповідно до сьомого варіанта здійснення даний винахід належить до сполуки формули (C)



(C).

Відповідно до восьмого варіанта здійснення даний винахід належить до сполук й їхніх застосувань відповідно до попередніх варіантів здійснення, де R² являє собою водень.

Відповідно до дев'ятого варіанта здійснення даний винахід належить до сполук й їхніх застосувань відповідно до попередніх варіантів здійснення, де R¹ вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b}.

Крім того, даний винахід належить до сполук відповідно до попередніх варіантів здійснення для застосування як лікарський засіб для профілактики або лікування вірусної інфекції у тварини.

Відповідно до одного варіанта здійснення вірусна інфекція являє собою інфекцію флавівірусом.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення флавівірус являє собою вірус Денге.

Крім того, даний винахід належить до фармацевтичної композиції, що містить сполуки відповідно до четвертого-десятого варіантів здійснення в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Крім того, даний винахід належить до способу профілактики або лікування вірусної інфекції у тварин, який передбачає введення зазначеній тварині (включаючи людину), що потребує такої профілактики або лікування, ефективної дози сполук відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення.

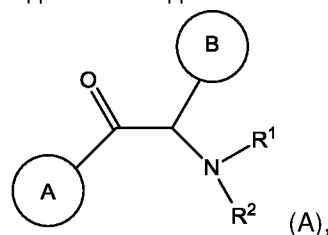
Крім того, даний винахід належить до способу одержання сполук відповідно до перших трьох варіантів здійснення, який включає стадії:

взаємодії гетероциклу при умовах Фріделя-Крафтса з одержанням похідної кетону, що містить метилен поряд із карбонілом;

взаємодії раніше одержаного кетону при умовах галогенування з одержанням альфа-галогенкетону;

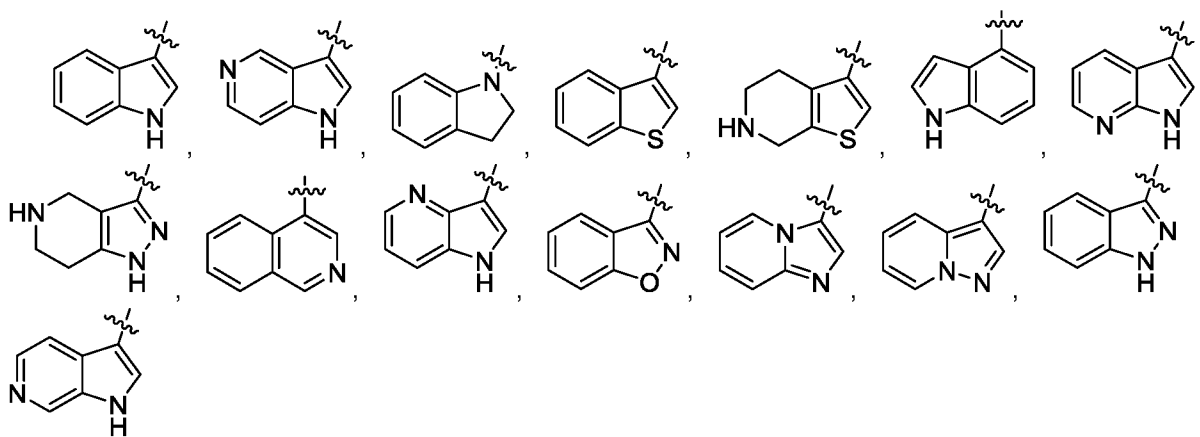
заміщення раніше одержаного альфа-галогенкетону амінами з одержанням бажаних сполук за даним винаходом.

Один аспект даного винаходу належить до сполук формули (A)

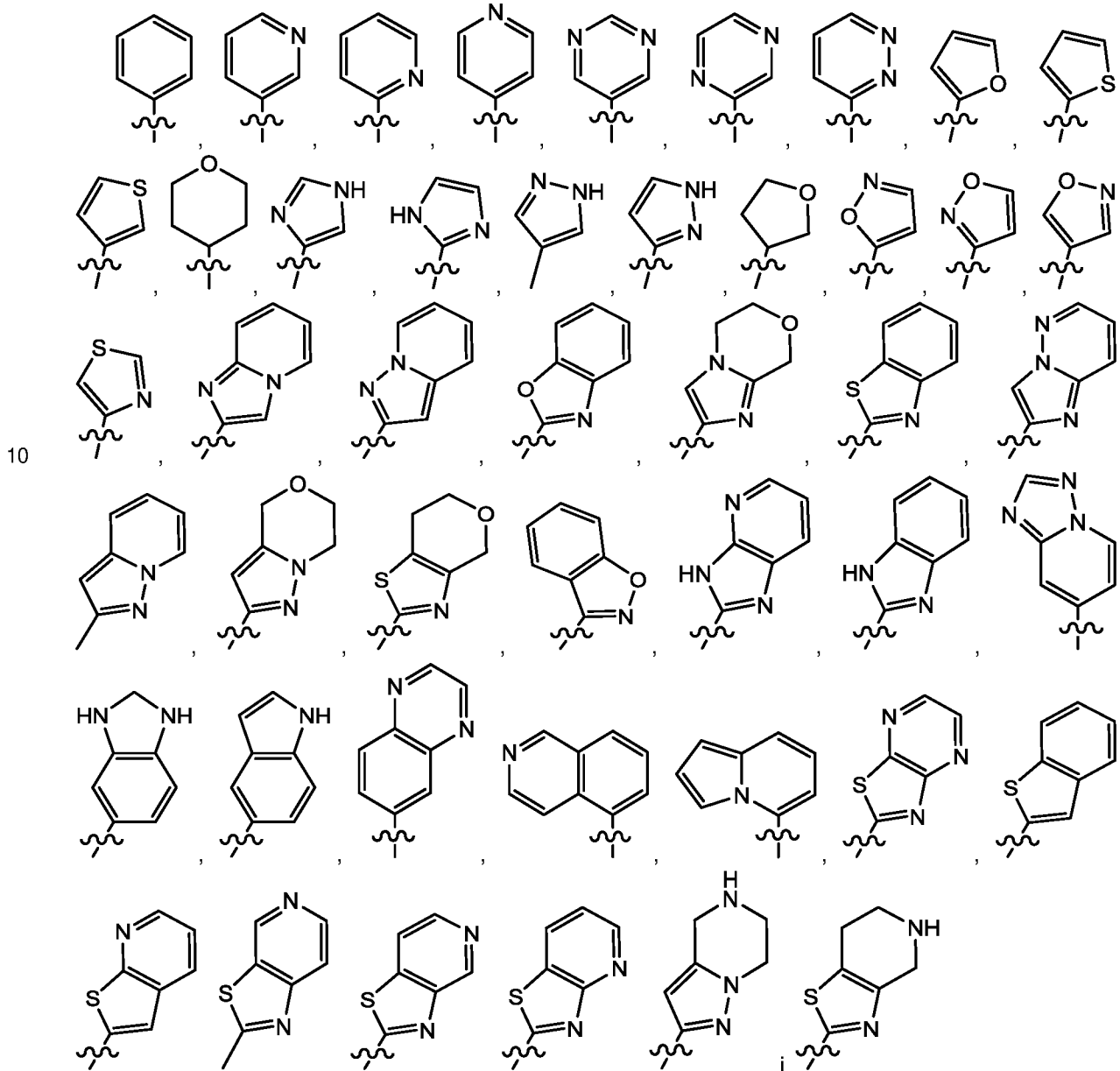


де

цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z¹; переважно, цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або двома Z¹; більш переважно, цикл А являє собою гетероцикл, вибраний з



- 5 де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до карбонілу основної формули (A), і де зображені гетероцикли можуть бути необов'язково заміщені одним або двома Z^1 ;
цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з



- 15 де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (A), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

R¹ вибраний з C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкенілу, C₃₋₇циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆алкілу, арилC₂₋₆алкенілу, арилC₂₋₆алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆алкілу, гетероцикл-C₂₋₆алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆алкінілу, арилгетероC₁₋₆алкілу, арилгетероC₂₋₆алкенілу, арилгетероC₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆алкінілу; переважно, R¹ вибраний з C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкеніл, С₃₋₇циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b}; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b};

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} галкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл і гетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c}; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c};

кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкілі, С₂₋₆алкенілі, гетероС₁₋₆алкілі, гетероС₂₋₆алкенілі, гетероС₂₋₆алкінілі, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкілі, арилС₂₋₆алкенілі, арилС₂₋₆алкінілі, арилгетероС₁₋₆алкілі, арилгетероС₂₋₆алкенілі, арилгетероС₂₋₆алкінілі, гетероцикл-С₁₋₆алкілі, гетероцикл-С₂₋₆алкенілі, гетероцикл-С₂₋₆алкінілі, гетероциклгетероС₁₋₆алкілі, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілі і гетероциклгетероС₂₋₆алкінілі необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілі, С₂₋₆алкенілі, С₂₋₆алкінілі, гетероС₁₋₆алкілі, гетероС₂₋₆алкенілі, гетероС₂₋₆алкінілі, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілі, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілі, морфолінілі, -S(O)₂C₁₋₄алкілі та -O-C₁₋₆алкілі; переважно, зазначені С₁₋₆алкілі, гетероС₁₋₆алкілі, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкілі необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілі, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілі, морфолінілі, -S(O)₂C₁₋₄алкілі та -O-C₁₋₆алкілі; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкілі, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, -O-C(O)Me, ціано, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілі, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілі, морфолінілі, -S(O)₂C₁₋₄алкілі та -O-C₁₋₆алкілі;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкенілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл,

гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -ОСF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂, -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -ОСF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂, -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂, -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆алкілу, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкілу, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу та гетероциклу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -ОСF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -NH₂ і -N(CH₃)₂; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂;

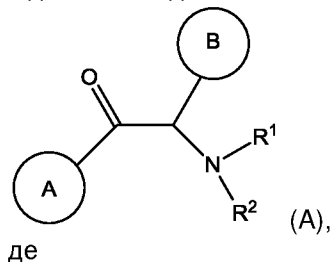
- кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆алкілу, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкілу, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу та С₃₋₇циклоалкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -ОСF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН або -NH₂;

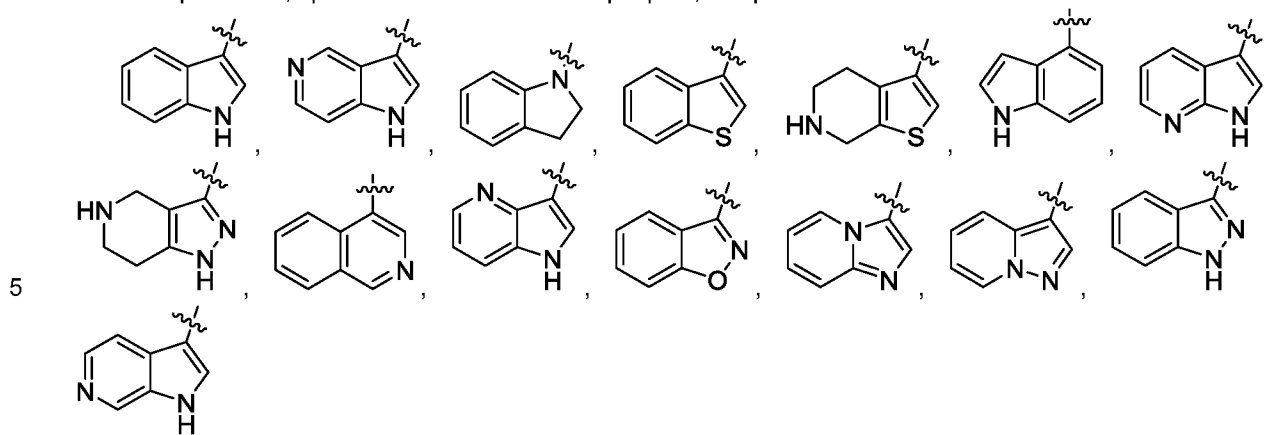
та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом, С₂₋₆алкенілом, С₂₋₆алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-С₁₋₆алкілом, -ОСF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН або -NH₂;

та їхніх ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Один аспект даного винаходу належить до сполук формули (A)

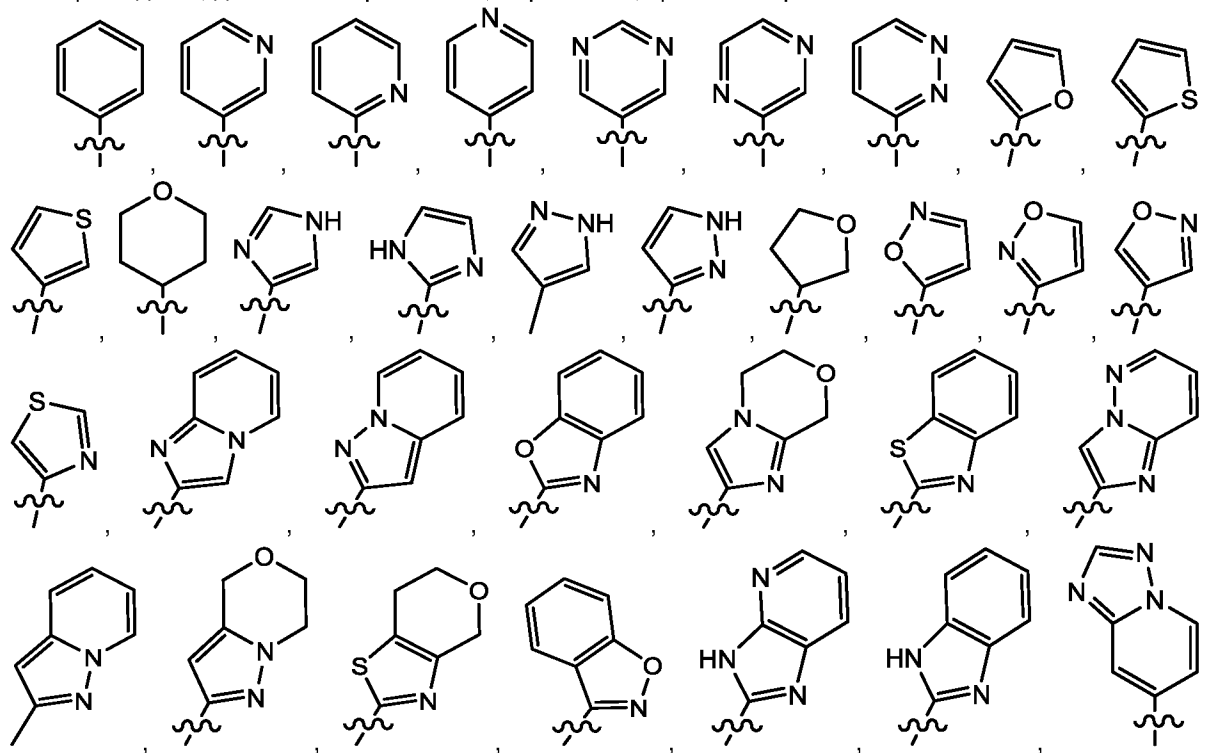


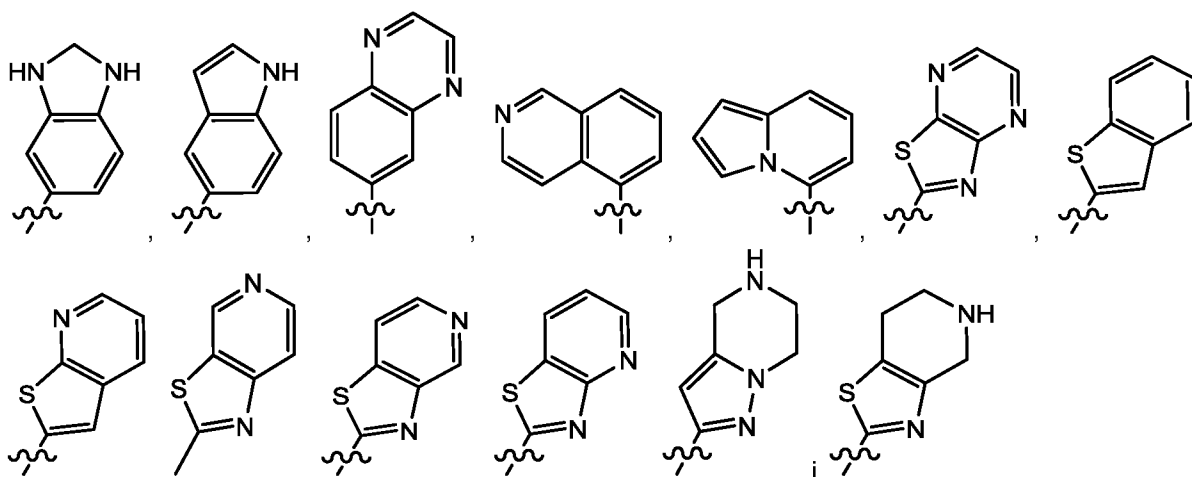
цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1} ; переважно, цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або двома Z^{1} ; більш переважно, цикл А являє собою гетероцикл, вибраний з



цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з

10





де хвиляста лінія (~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (A), і де зображені цикли можуть бути необов'язково замінені одним, двома або трьома Z^{1a}.

5 R¹ вибраний з C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкенілу, C₃₋₇ циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆алкілу, арилC₂₋₆алкенілу, арилC₂₋₆алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆алкілу, гетероцикл-C₂₋₆алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆алкінілу, арилгетеро C₁₋₆алкілу, арилгетероC₂₋₆алкенілу, арилгетероC₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆алкінілу; переважно, R¹ вибраний з C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкеніл, С₃₋₇циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b}; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b}:

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл і гетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c}; переважно, зазначений С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c};

кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, гетероС₁₋₆алкіл,

арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкенілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -O-С₁₋₆ алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)OH, -C(=O)O-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -O-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)OH, -C(=O)O-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, -O-С₁₋₆алкілу, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, -C(=O)OH, -C(=O)O-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, гетероC₁₋₆алкілу, гетероC₂₋₆алкенілу, гетероC₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆алкілу, арилC₂₋₆алкенілу, арилC₂₋₆алкінілу, арилгетероC₁₋₆алкілу, арилгетероC₂₋₆ алкенілу, арилгетероC₂₋₆алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆алкілу, гетероцикл-C₂₋₆алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆алкінілу; переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆ алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆алкілу та гетероциклу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -NH₂ і -N(CH₃)₂; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂;

кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково замінені одним, двома або трьома замісниками,

вибраними з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-C₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро або -NH₂;

та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений C₁₋₆алкілом, C₂₋₆алкенілом, C₂₋₆алкінілом, гідроксилу, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-C₁₋₆алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)OH або -NH₂;

та їхніх ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків;

за умови, що сполука формули (A) не являє собою:

N-(5-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід (CAS-номер 1294288-37-1);

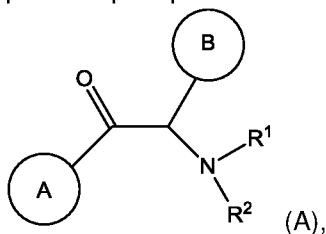
3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS-номер 1211427-21-2);

2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1090733-87-1);

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон (CAS-номер 875860-58-5) або

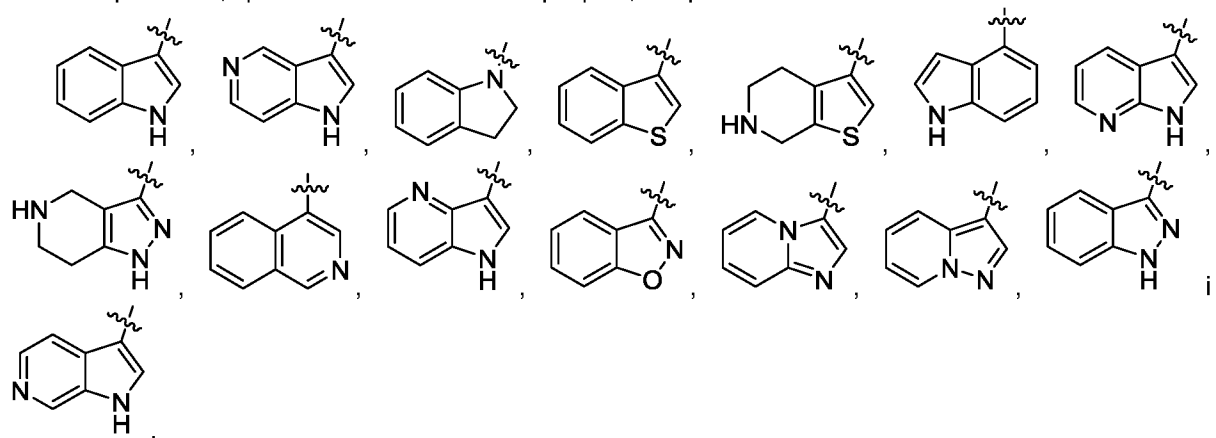
2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920816-95-1).

Один аспект даного винаходу належить до сполук формули (A) для застосування як лікарський препарат



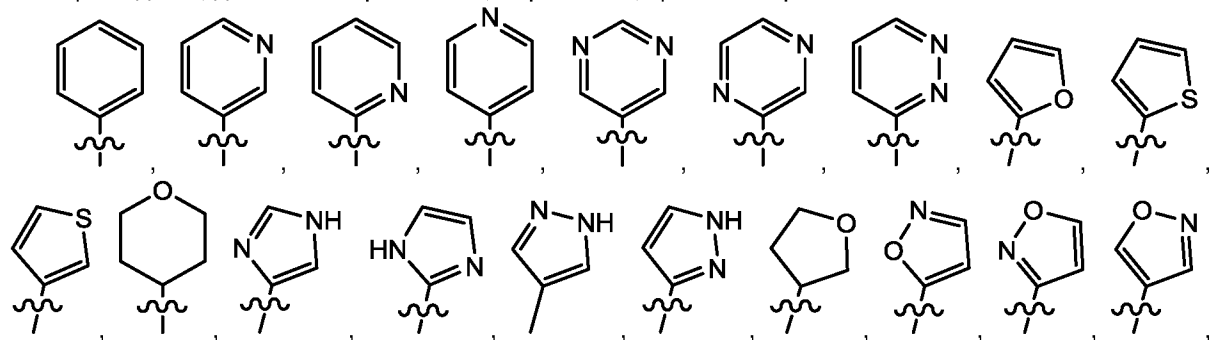
де

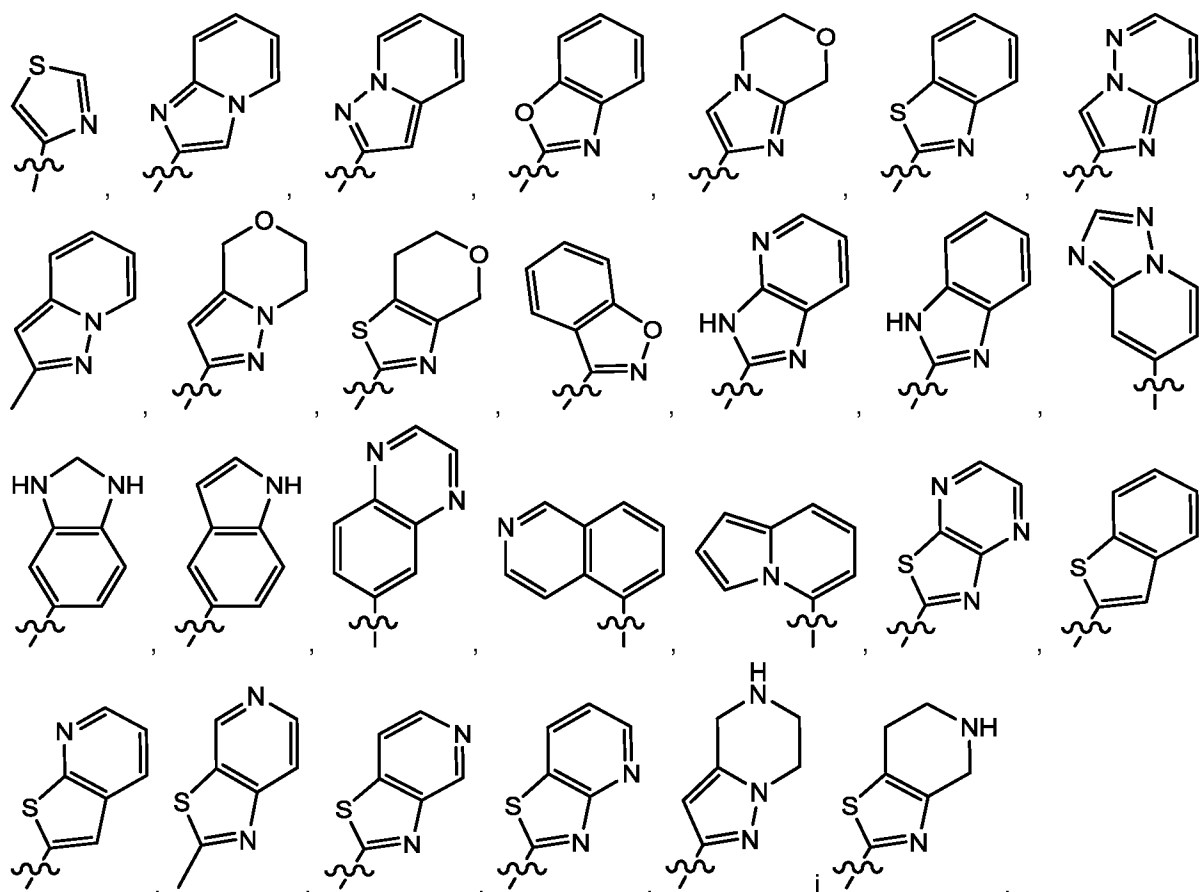
цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z¹; переважно, цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або двома Z¹; більш переважно, цикл А являє собою гетероцикл, вибраний з



де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до карбонілу основної формули (A), і де зображені гетероцикли можуть бути необов'язково заміщені одним або двома Z¹;

цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a}; переважно, цикл В вибраний з





5 де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (A), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

15 та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкеніл, C_{3-7} циклоалкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

20 R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл і гетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c} ;

25 кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу,

ари́лу, гетероци́клу та гетероци́кл- C_{1-6} алкі́лу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно ви́браний з групи, яка складається з гало́гену, гідро́ксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифто́рметилу, трифто́рметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано́, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкі́лу, гетеро C_{1-6} алкі́лу, ари́лу, гетероци́клу та гетероци́кл- C_{1-6} алкі́лу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, гетероС₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄ алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆ алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, -O-C(O)Me, ціано, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆ алкілу;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкенілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆ алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, гетероC₁₋₆алкілу, гетероC₂₋₆алкенілу, гетероC₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆алкілу, арилC₂₋₆алкенілу, арилC₂₋₆алкінілу, арилгетероC₁₋₆алкілу, арилгетероC₂₋₆алкенілу, арилгетероC₂₋₆алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆алкілу, гетероцикл-C₂₋₆алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆алкінілу; переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆ алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, C₁₋₆алкілу та гетероциклу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)OH, -NH₂ і -N(CH₃)₂; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл і

гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу та $-N(CH_3)_2$;

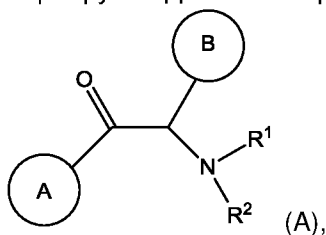
кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро або $-NH_2$;

та де Z^4 і Z^5 можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, гідроксилом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O-C_{1-6}$ алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$ або $-NH_2$;

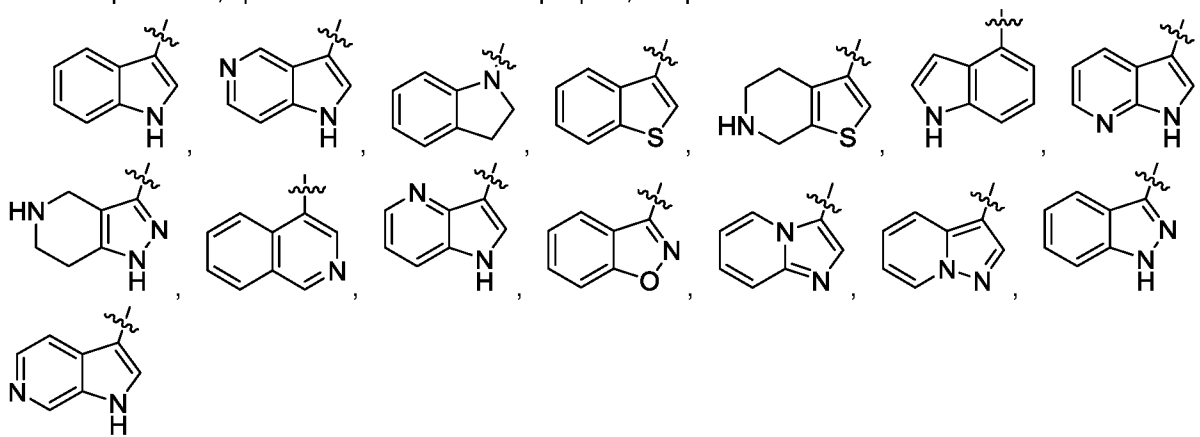
та їхніх ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Один аспект даного винаходу належить до сполук формули (A) для застосування при попередженні або лікуванні флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини, переважно інфекції вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки



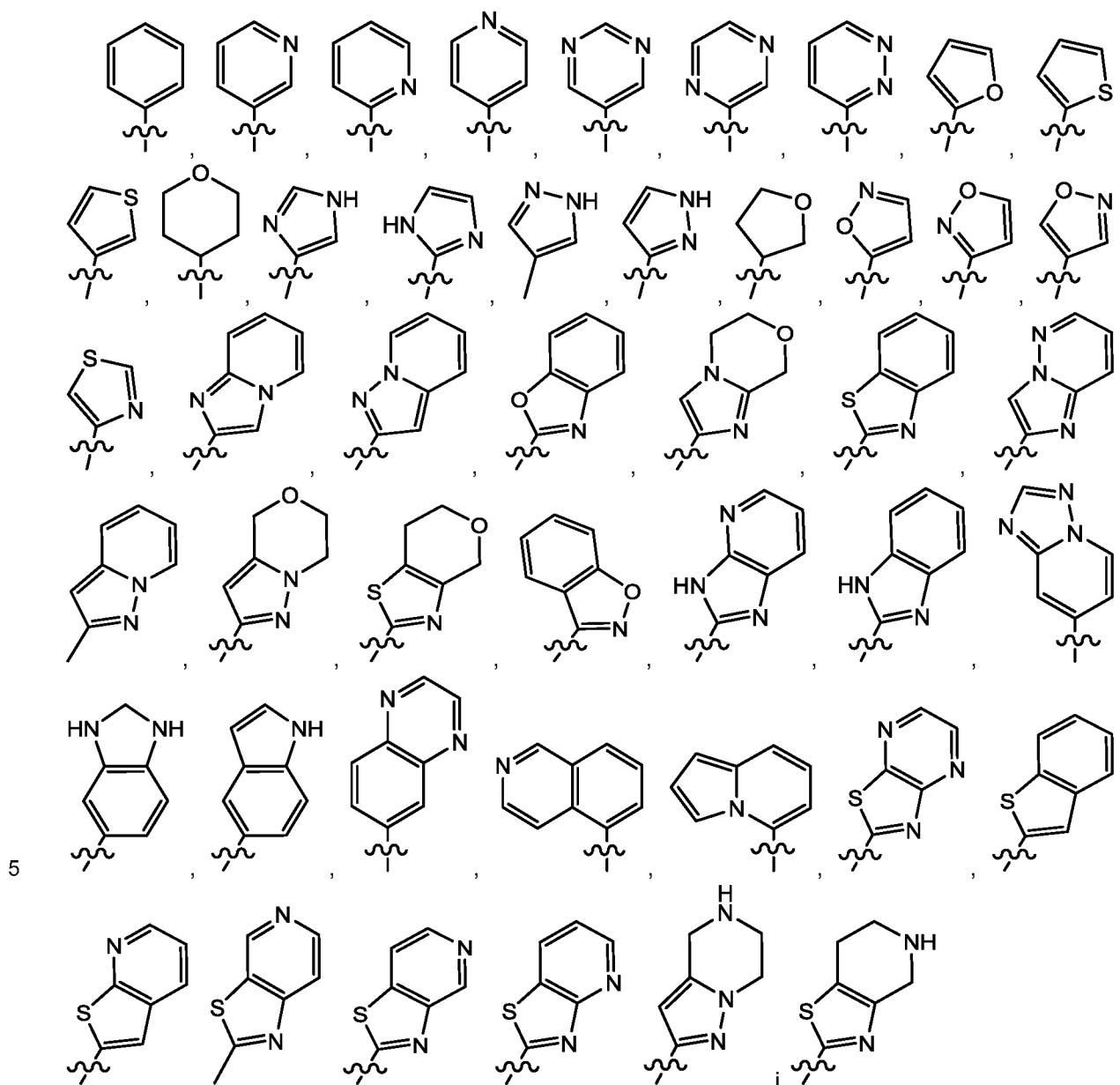
де

цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^1 ; переважно, цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або двома Z^1 ; більш переважно, цикл А являє собою гетероцикл, вибраний з



де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до карбонілу основної формули (A), і де зображені гетероцикли можуть бути необов'язково заміщені одним або двома Z^1 ;

цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з



де хвиляста лінія (~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (А), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

10 R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

15 та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкеніл, C_{3-7} циклоалкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

20 R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл і гетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c} ;

кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу,

сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, гетеро C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкенілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксил, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2

переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу та гетероциклу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу та $-N(CH_3)_2$; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу та $-N(CH_3)_2$;

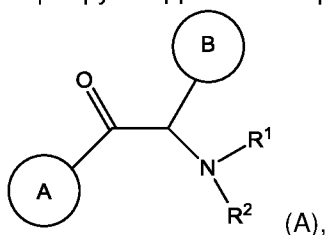
кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл та гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл; переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$ або $-NH_2$;

та де Z^4 і Z^5 можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, гідроксилом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O-C_{1-6}$ алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$ або $-NH_2$;

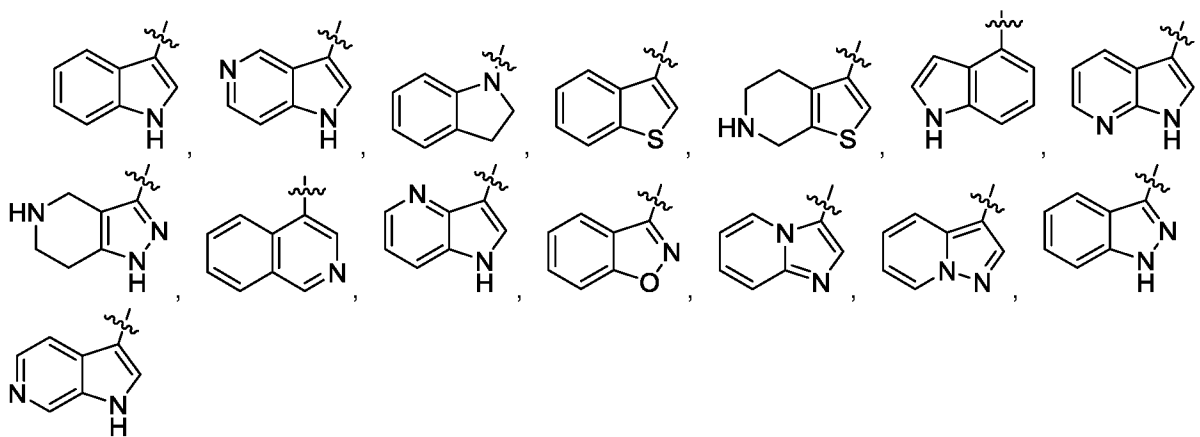
та їхніх ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Один аспект даного винаходу належить до сполук формули (A) для застосування при попередженні або лікуванні флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини, переважно, інфекції вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки

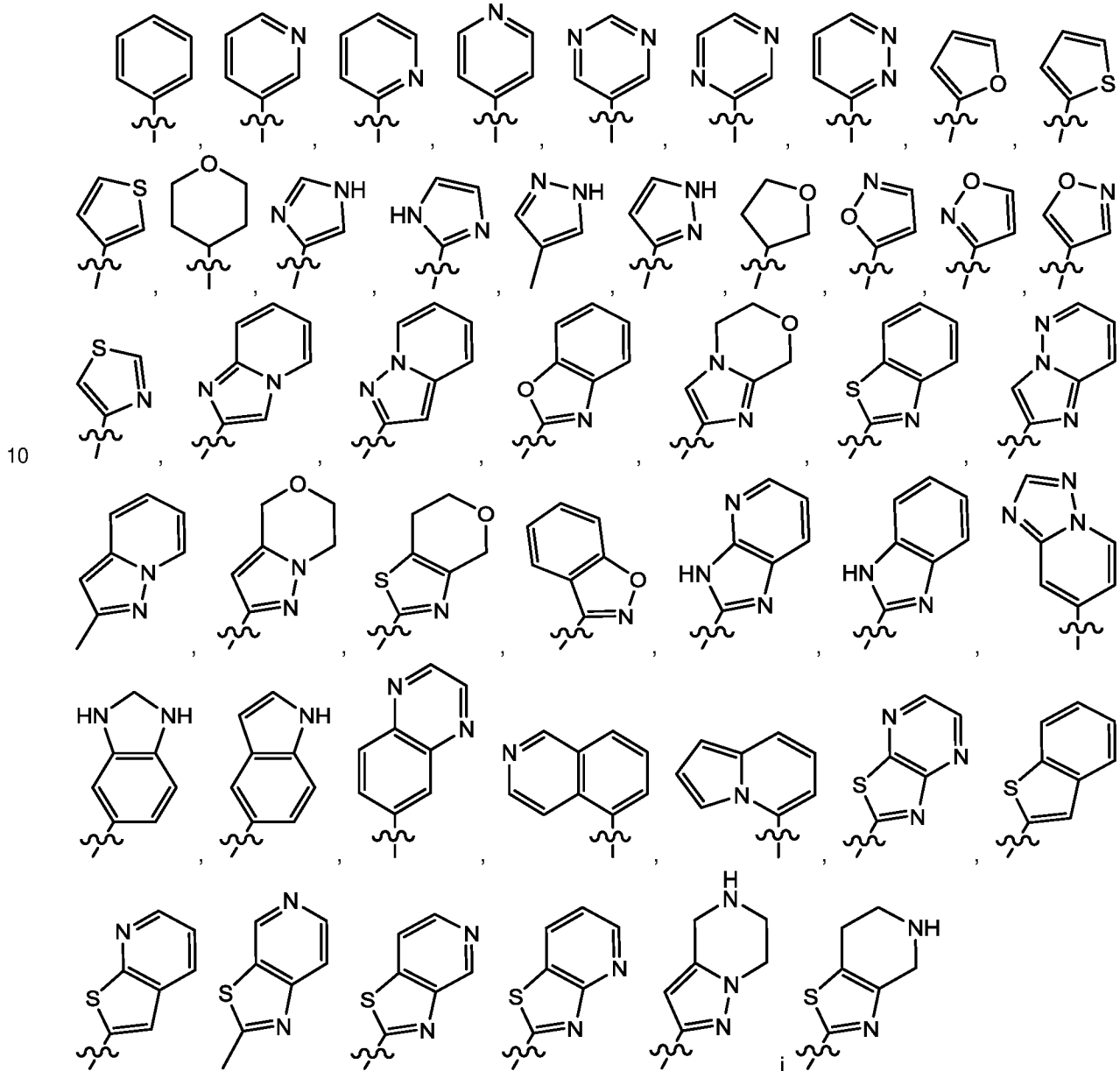


де

цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^1 ; переважно, цикл А являє собою гетероцикл, необов'язково заміщений одним або двома Z^1 ; більш переважно цикл А являє собою гетероцикл, вибраний з



- 5 де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до карбонілу основної формули (A), і де зображені гетероцикли можуть бути необов'язково заміщені одним або двома Z^1 ;
цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з



- 15 де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (A), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

R¹ вибраний з C₁-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-циклоалкенілу, C₃₋₇-циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁-алкілу, арилC₂₋₆-алкенілу, арилC₂₋₆-алкінілу, гетероцикл-C₁-алкілу, гетероцикл-C₂₋₆-алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆-алкінілу, арилгетероC₁₋₆-алкілу, арилгетероC₂₋₆-алкенілу, арилгетероC₂₋₆-алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆-алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆-алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆-алкінілу; переважно, R¹ вибраний з C₁-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкеніл, С₃₋₇циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆ алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b}; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b};

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆ алкеніл і гетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c}; переважно, зазначений С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c};

кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, гетероС₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄ алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆ алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, -O-C(O)Me, ціано, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆ алкілу;

кожний Z² незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, гетеро C₁₋₆алкілу, гетероC₂₋₆алкенілу, гетероC₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆алкілу, арилC₂₋₆алкенілу, арилC₂₋₆алкінілу, арилгетероC₁₋₆алкілу, арилгетероC₁₋₆алкенілу, арилгетероC₁₋₆алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆алкілу, гетероцикл-C₂₋₆алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆ алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆алкінілу; переважно, Z² незалежно вибраний з C₁₋₆алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл-C₁₋₆алкілу; більш переважно, Z² незалежно вибраний з C₁₋₆ алкілу, арилу та гетероцикл-C₁₋₆алкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл,

гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆ алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆ алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу та гетероциклу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -NH₂ і -N(CH₃)₂; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂;

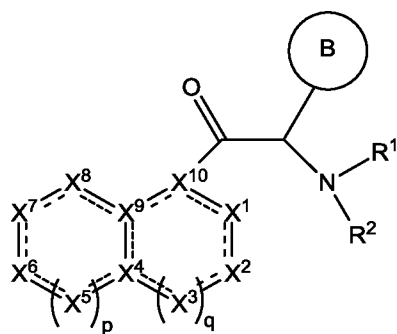
кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆ алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкілу, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу та С₃₋₇циклоалкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро або -NH₂;

та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом, С₂₋₆алкенілом, С₂₋₆алкінілом, гідроксилу, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-С₁₋₆алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН або -NH₂;

та їхніх ізомерів (зокрема, стереоізомерів або таутомерів), сольватів, солей (зокрема, фармацевтично прийнятних солей) або проліків.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення цього аспекту даного винаходу сполуки характеризуються структурною формулою (В)



(B),

де цикл B, R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴ і Z⁵ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A), і

кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;

кожний з X¹, X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно вибраний з CR³, NR⁴, O і S;

кожний з X⁴ і X⁹ незалежно вибраний з C, CH і N;

X¹⁰ вибраний з C, CH і N; при цьому мінімум 5 із X¹-X¹⁰ вибрані з CR³, C або CH;

p дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1 або 2;

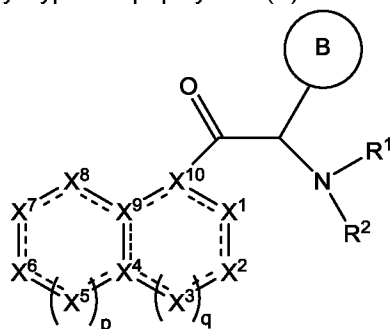
кожний R³ незалежно вибраний з водню та Z¹;

кожний R⁴ незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, -S(O)Z², -S(O)₂Z³, -S(O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, -C(O)Z³, -C(O)OZ², -C(O)NZ⁴Z⁵, -C(O)H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу або гетероциклгетероалкінілу;

та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл або гетероциклгетероалкініл може бути незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(O)OH або NH₂;

та їхні ізомери (зокрема, стереоізомери або таутомери), сольвати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення цього аспекту даного винаходу сполуки для застосування при попередженні або лікуванні флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини для застосування як лікарський препарат або самі по собі характеризуються структурною формулою (B)



(B),

де

кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;

кожний з X¹, X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно вибраний з CR³, N, NR⁴, O і S;

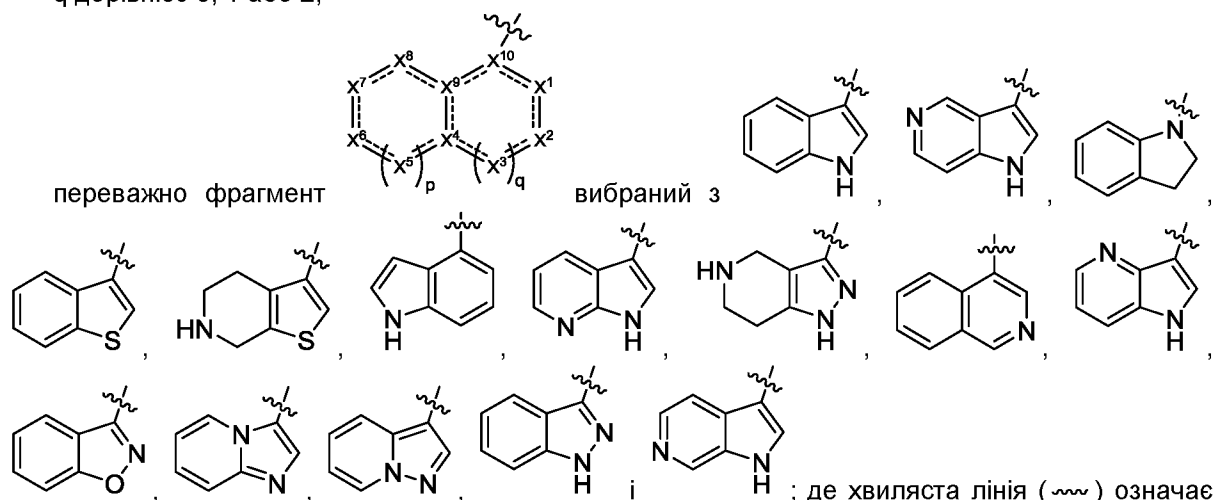
кожний з X⁴ і X⁹ незалежно вибраний з C, CH і N;

X¹⁰ вибраний з C, CH і N;

при цьому щонайменше п'ять з X¹-X¹⁰ вибрані з CR³, C і CH; і щонайменше один із X¹-X¹⁰ являє собою гетероатом;

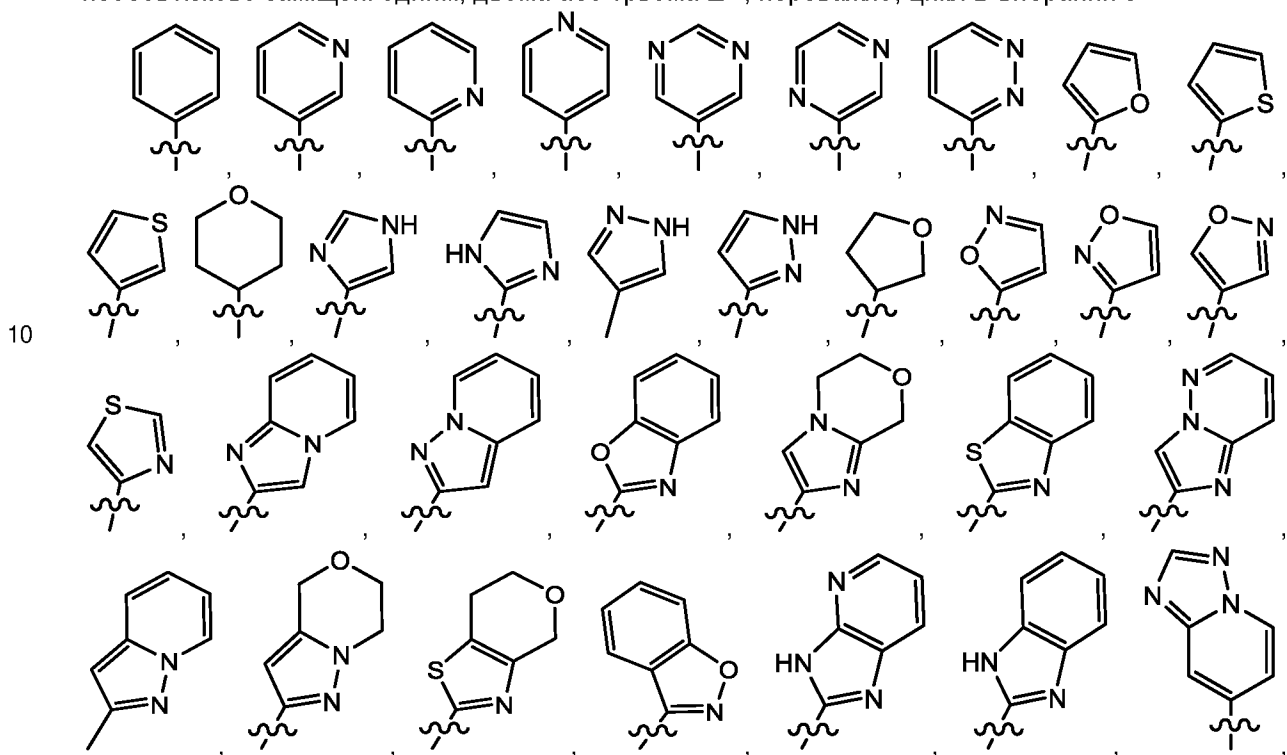
p дорівнює 0, 1 або 2;

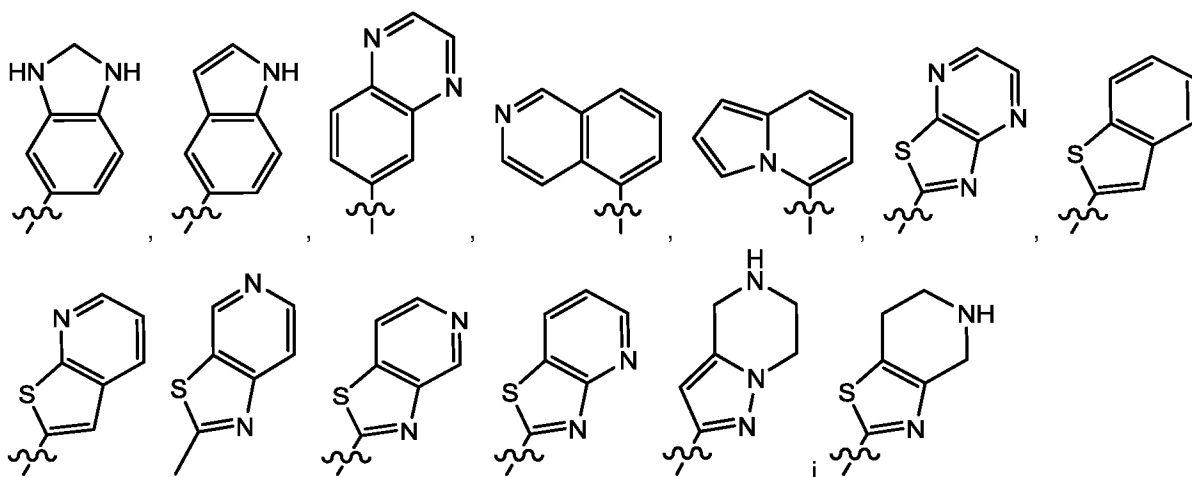
q дорівнює 0, 1 або 2;



5 точку приєднання до карбонілу основної формули (B), де зазначений фрагмент необов'язково заміщений одним або двома Z^1 ;

- цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з





де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (В), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

5 R^1 вибраний з алкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та гетероциклгетероалкінілу; переважно, R^1 вибраний з алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

10 та де зазначені алкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ; переважно, зазначені алкіл, циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу та гетероалкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ й алкілу;

20 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл і гетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c} ; переважно, зазначений алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c} ;

кожний R^3 незалежно вибраний з водню та Z^1 ;

25 кожний R^4 незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та гетероциклгетероалкінілу; переважно, R^4 незалежно вибраний з водню, $-S(=O)_2Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, алкілу та гетероалкілу;

30 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(O)O$ алкілу та $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-O$ -алкілу;

35 кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та гетероциклгетероалкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, алкілу, гетероалкілу, арилу, гетероциклу та гетероциклалкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} ,

Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, алкілу, гетероалкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикпалкілу;

5 та де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, ариалкіл, ариалкеніл, ариалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероцикпалкіл, гетероцикпалкеніл, гетероцикпалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)Oалкілу$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}алкілу$ та $-O-алкілу$; переважно, зазначені алкіл, гетероалкіл, арил, гетероцикл і гетероцикпалкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$,
10 ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)Oалкілу$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}алкілу$ та $-O-алкілу$; більш переважно, зазначені алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)Oалкілу$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}алкілу$ та $-O-алкілу$;

20 кожний Z^2 незалежно вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, ариалкілу, ариалкенілу, ариалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероцикпалкілу, гетероцикпалкенілу, гетероцикпалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та гетероциклгетероалкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикпалкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з алкілу, арилу та гетероцикпалкілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, ариалкіл, ариалкеніл, ариалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероцикпалкіл, гетероцикпалкеніл, гетероцикпалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-алкілу$, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}алкілу$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідінілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикпалкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-алкілу$, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4} алкілу$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідінілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-алкілу$, $-S(=O)_2C_{1-4}алкілу$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}алкілу$, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідінілу, піперидинілу та піперазинілу;

40 кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, ариалкілу, ариалкенілу, ариалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероцикпалкілу, гетероцикпалкенілу, гетероцикпалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та гетероциклгетероалкінілу; переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, алкілу та гетероциклу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, ариалкіл, ариалкеніл, ариалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероцикпалкіл, гетероцикпалкеніл, гетероцикпалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O-алкілу$, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$; переважно, зазначені алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу та $-N(CH_3)_2$; більш переважно, зазначені алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу та $-N(CH_3)_2$;

60 кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклу, ариалкілу, ариалкенілу, ариалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероцикпалкілу, гетероцикпалкенілу, гетероцикпалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу та

гетероциклгетероалкінілу; переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, алкілу, арилу, циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, алкілу та циклоалкілу;

де зазначені алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -O-алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)OH або -NH₂;

та де Z^4 і Z^5 можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)OH або -NH₂;

та їхні ізомери (зокрема, стереоізомери або таутомери), сольвати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки;

за умови, що сама по собі сполука формули (B) не являє собою:

N-(5-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід (CAS-номер 1294288-37-1);

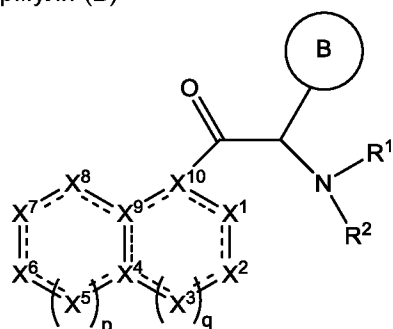
3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS-номер 1211427-21-2);

2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1090733-87-1);

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон (CAS-номер 875860-58-5) або

2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920816-95-1).

Відповідно до конкретного варіанта здійснення цього аспекту даного винаходу сполуки для застосування при попередженні або лікуванні флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини для застосування як лікарський препарат або самі по собі характеризуються структурою формули (B)



(B),

де

кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;

кожний з X^1 , X^2 , X^3 , X^5 , X^6 , X^7 і X^8 незалежно вибраний з CR³, N, NR⁴, O і S;

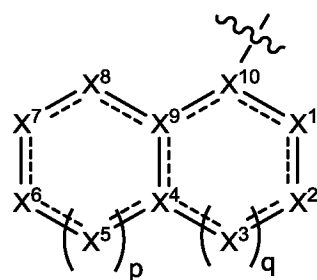
кожний з X^4 і X^9 незалежно вибраний з C, CH і N;

X^{10} вибраний з C, CH і N;

при цьому щонайменше п'ять з X^1 - X^{10} вибрані з CR³, C і CH; і щонайменше один із X^1 - X^{10} являє собою гетероатом;

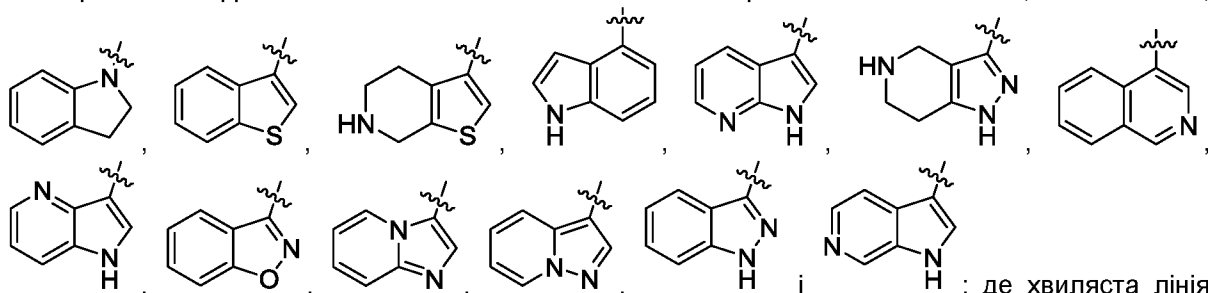
p дорівнює 0, 1 або 2;

q дорівнює 0, 1 або 2;



переважно фрагмент

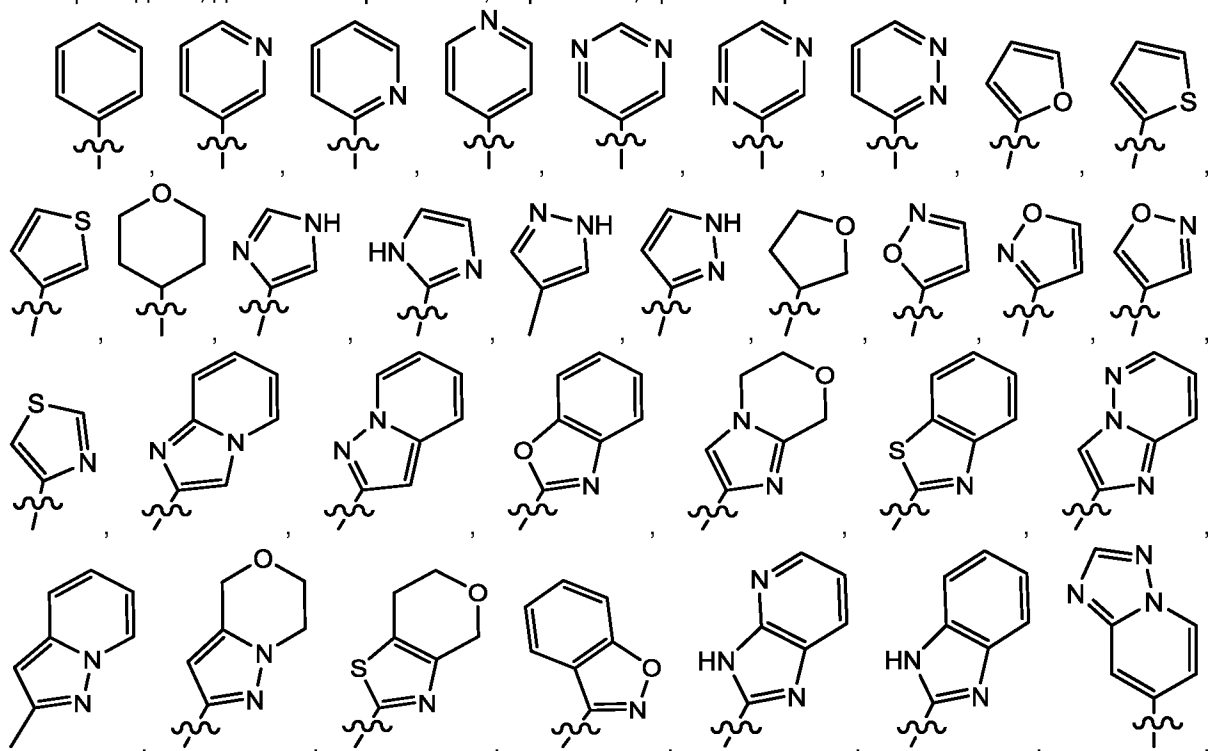
вибраний з



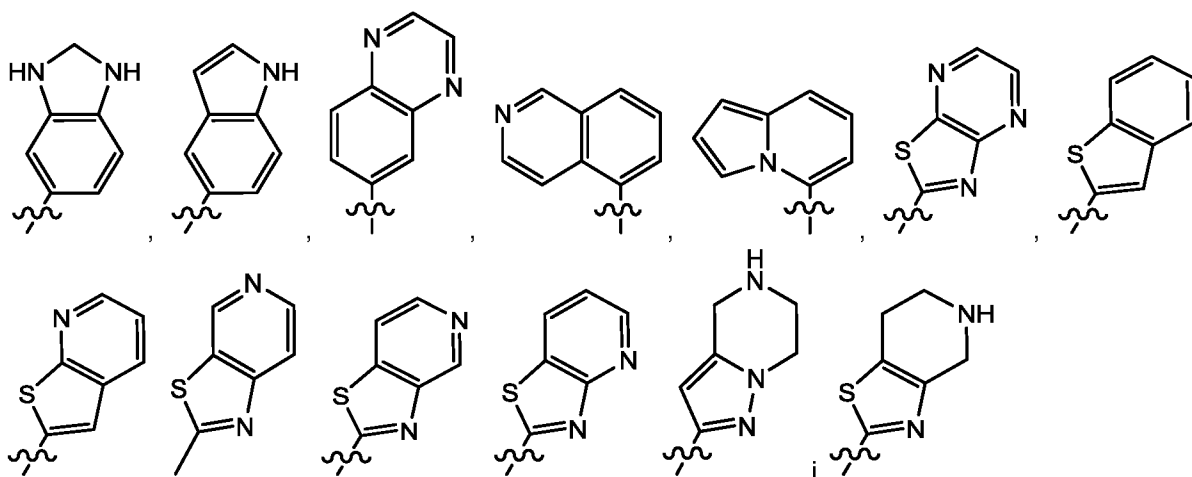
5

(~) означає точку приєднання до карбонілу основної формули (B), де зазначений фрагмент необов'язково заміщений одним або двома Z¹;

цикл B вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a}; переважно, цикл B вибраний з



10



де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (В), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

5 R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

10 та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкеніл, C_{3-7} циклоалкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

20 та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл і гетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c} ;

кожний R^3 незалежно вибраний з водню та Z^1 ;

25 кожний R^4 незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^4 незалежно вибраний з водню, $-S(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6} алкілу та гетеро C_{1-6} алкілу;

30 та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу та $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу;

40 кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену,

гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} , Z^{1b} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, гетеро C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені C_{1-6} алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу та гетероциклу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгет

зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу та $-N(CH_3)_2$; більш переважно, зазначений C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу та $-N(CH_3)_2$;

5 кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл, гетеро C_{2-6} алкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$ або $-NH_2$;

20 та де Z^4 і Z^5 можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений C_{1-6} алкілом, C_{2-6} алкенілом, C_{2-6} алкінілом, гідроксилом, галогеном, $-SH$, трифторметилом, $-O-C_{1-6}$ алкілом, $-OCF_3$, ціано, нітро, $-C(=O)OH$ або $-NH_2$;

та їхні ізомери (зокрема, стереоізомери або таутомери), сольвати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки;

25 за умови, що сама по собі сполука формули (B) не являє собою:

N-(5-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід (CAS-номер 1294288-37-1);

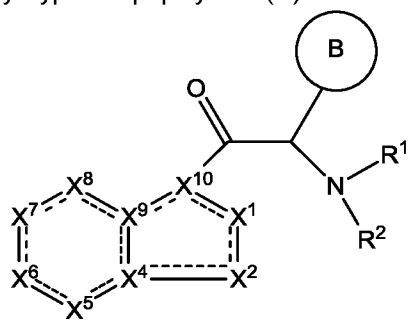
3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS-номер 1211427-21-2);

30 2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1090733-87-1);

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон (CAS-номер 875860-58-5) або

2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920816-95-1).

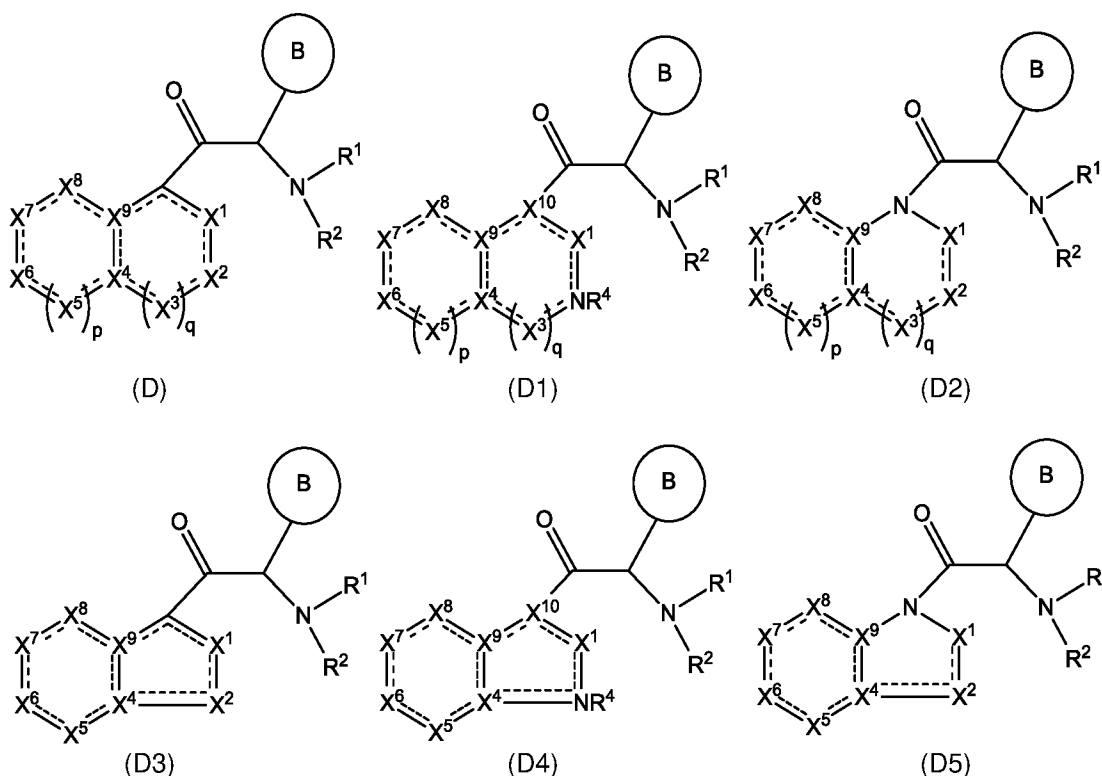
35 Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (C)



(C),

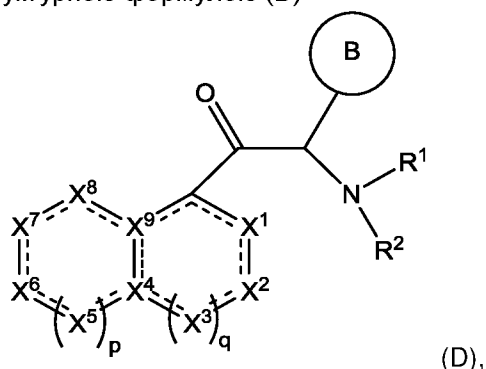
де цикл B, R¹, R², пунктирні лінії, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ і X¹⁰ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A) і (B).

40 Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (D), (D1), (D2), (D3), (D4) або (D5)

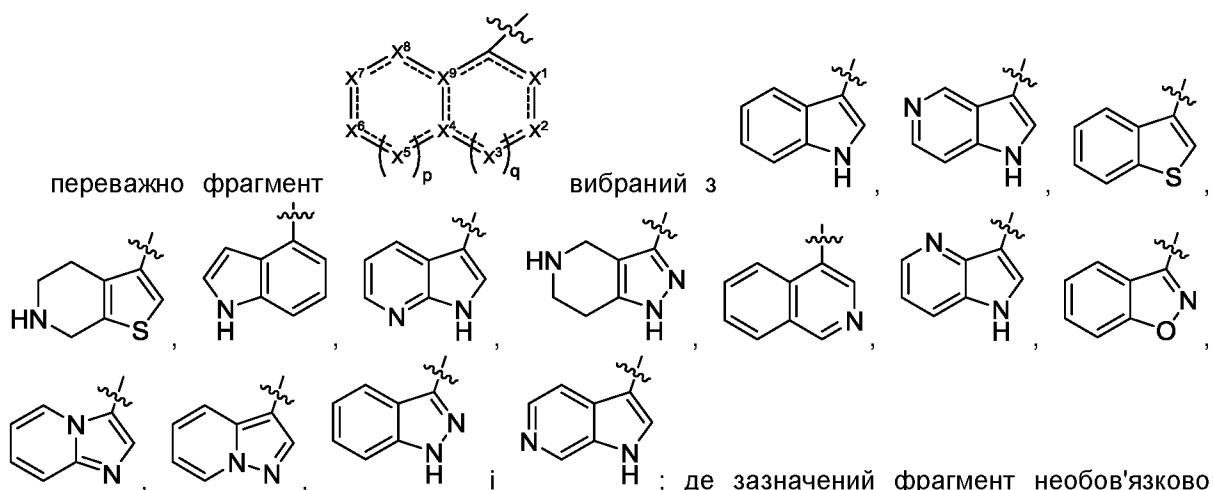


де цикл B, R¹, R², пунктирні лінії, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ і X¹⁰ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A) і (B).

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (D)

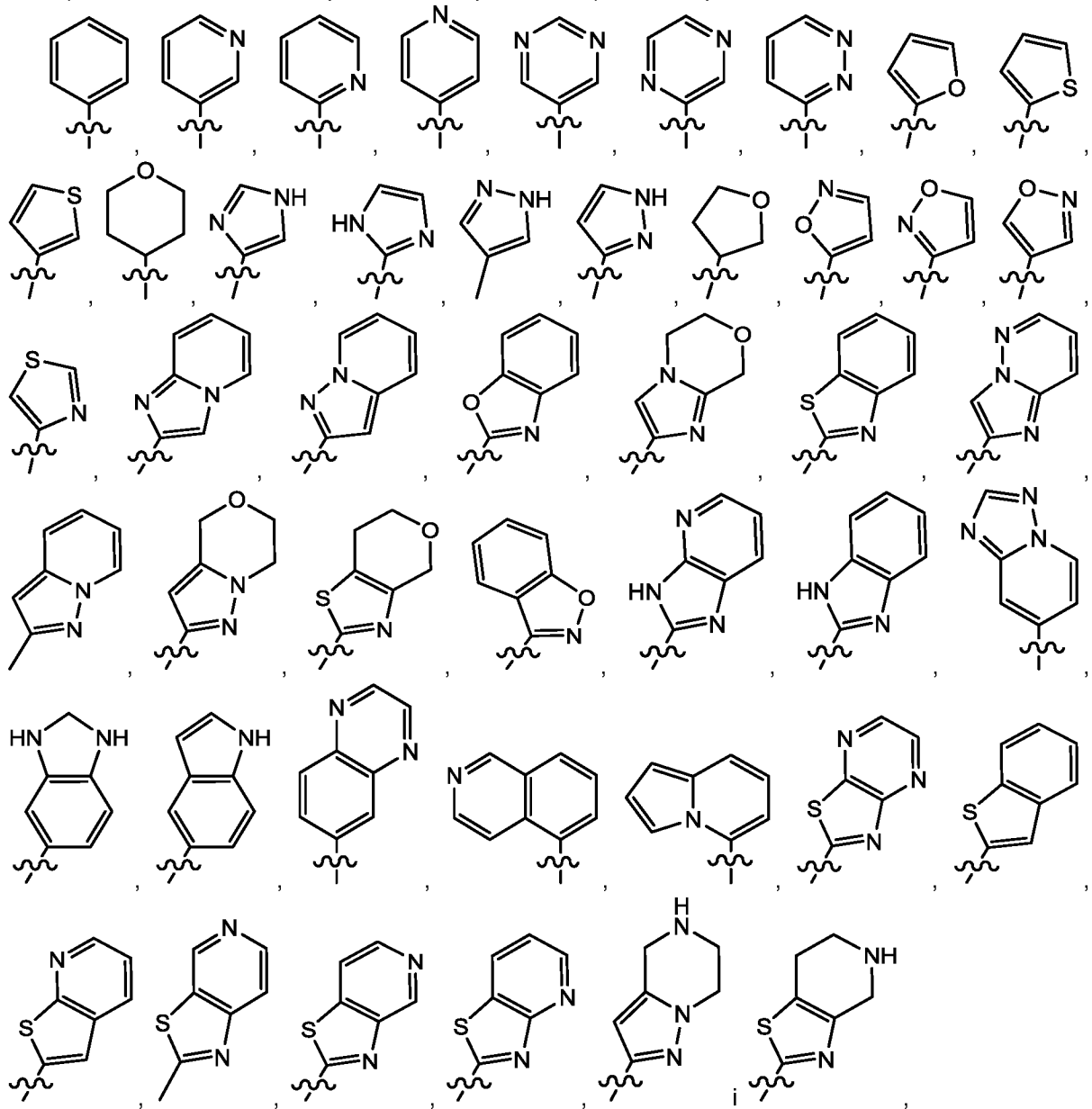


де
кожна пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок, при цьому
максимально 6 несуміжних пунктирних ліній можуть утворювати подвійний зв'язок;
кожний з X¹, X², X³, X⁵, X⁶, X⁷ і X⁸ незалежно вибраний з CR³, N, NR⁴, O і S;
кожний з X⁴ і X⁹ незалежно вибраний з C, CH і N;
при цьому щонайменше п'ять з X¹-X⁹ вибрані з CR³, C і CH; і щонайменше один із X¹-X⁹
являє собою гетероатом;
р дорівнює 0, 1 або 2;
q дорівнює 0, 1 або 2;



де зазначений фрагмент необов'язково заміщений одним або двома Z^1 ;

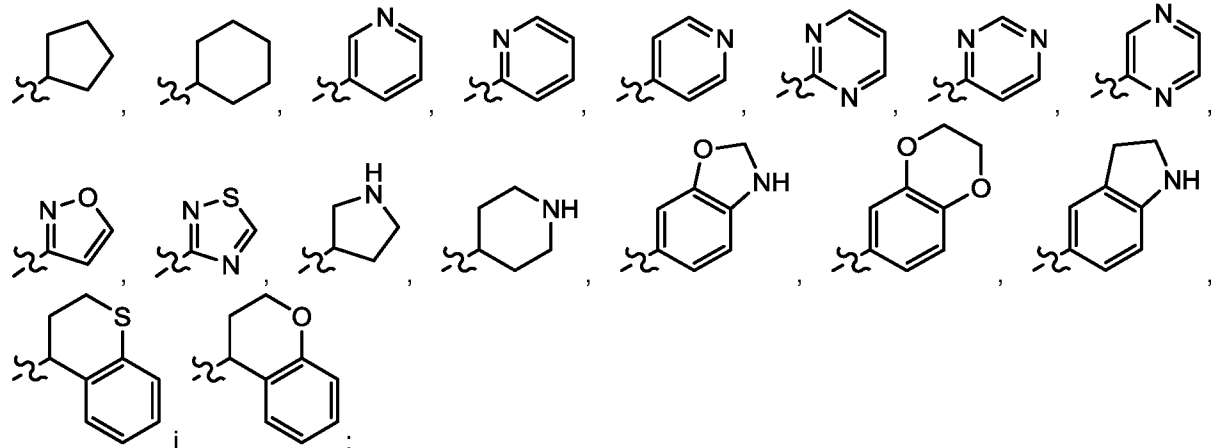
5 цикл В вибраний з арилу та гетероциклу, причому зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ; переважно, цикл В вибраний з



де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (А), і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

5 R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-7} циклоалкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^1 вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, арилу,

гетероциклу; більш переважно, R^1 являє собою C_{1-6} алкіл або фрагмент, вибраний з

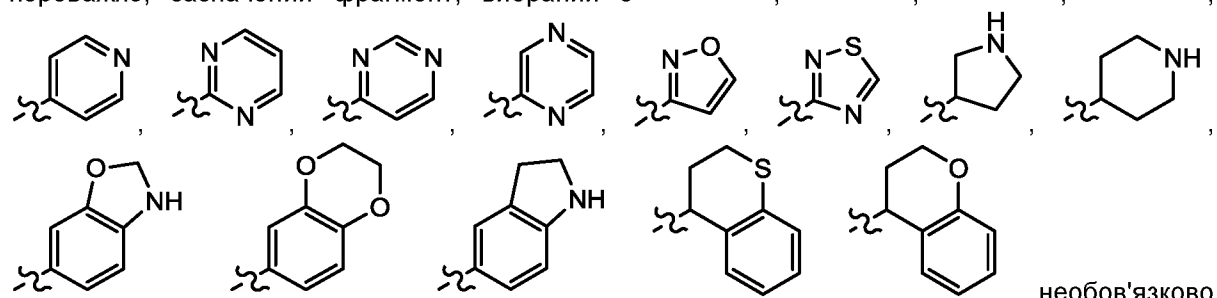


10

і де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкеніл, C_{3-7} циклоалкініл, арил, гетероцикл, арил C_{1-6} алкіл, арил C_{2-6} алкеніл, арил C_{2-6} алкініл, гетероцикл- C_{1-6} алкіл, гетероцикл- C_{2-6} алкеніл, гетероцикл- C_{2-6} алкініл, арилгетеро C_{1-6} алкіл, арилгетеро C_{2-6} алкеніл, арилгетеро C_{2-6} алкініл, гетероциклгетеро C_{1-6} алкіл, гетероциклгетеро C_{2-6} алкеніл і гетероциклгетеро C_{2-6} алкініл

15

необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;



20

заміщений одним, двома або трьома Z^{1b} ;

Z^{1b} вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, арилу та гетероциклу;

25

та де зазначений C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу;

R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу та гетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, R^2 вибраний з водню, $-C(O)Z^3$ і C_{1-6} алкілу;

30

та де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, гетеро C_{1-6} алкіл, гетеро C_{2-6} алкеніл і гетеро C_{2-6} алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1c} ; переважно, зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1c} ;

кожний R^3 незалежно вибраний з водню та Z^1 ;

35

кожний R^4 незалежно вибраний з водню, гідроксилу, сульфгідрилу, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6}

6-алкенілу, C₂-6-алкінілу, гетероC₁₋₆-алкілу, гетероC₂₋₆-алкенілу, гетероC₂₋₆-алкінілу, арилу, гетероциклу, арилC₁₋₆-алкілу, арилC₂₋₆-алкенілу, арилC₂₋₆-алкінілу, арилгетероC₁₋₆-алкілу, арилгетероC₂₋₆-алкенілу, арилгетероC₂₋₆-алкінілу, гетероцикл-C₁₋₆-алкілу, гетероцикл-C₂₋₆-алкенілу, гетероцикл-C₂₋₆-алкінілу, гетероциклгетероC₁₋₆-алкілу, гетероциклгетероC₂₋₆-алкенілу та гетероциклгетероC₂₋₆-алкінілу; переважно, R⁴ незалежно вибраний з водню, -S(=O)₂Z³, -C(=O)OZ², C₁₋₆-алкілу та гетероC₁₋₆-алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(O)OC₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂, -NH₂, -NH-C(=O)O-С₁₋₄алкілу, -O-С₁₋₆алкілу; переважно, зазначений С₁₋₆алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з -C(=O)ОН, -C(O)OC₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂, -NH₂, -NH-C(=O)O-С₁₋₄алкілу, -O-С₁₋₆алкілу;

кожний Z^1 , Z^{1a} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$ ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{2-6} алкенілу, арилгетеро C_{2-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, кожний Z^1 , Z^{1a} і Z^{1c} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

та де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, гетероС₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄ алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆алкілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆ алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, -O-C(O)Me, ціано, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу та -O-C₁₋₆ алкілу;

кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, гетеро C_{1-6} алкілу, гетеро C_{2-6} алкенілу, гетеро C_{2-6} алкінілу, арилу, гетероциклу, арил C_{1-6} алкілу, арил C_{2-6} алкенілу, арил C_{2-6} алкінілу, арилгетеро C_{1-6} алкілу, арилгетеро C_{1-6} алкенілу, арилгетеро C_{1-6} алкінілу, гетероцикл- C_{1-6} алкілу, гетероцикл- C_{2-6} алкенілу, гетероцикл- C_{2-6} алкінілу, гетероциклгетеро C_{1-6} алкілу, гетероциклгетеро C_{2-6} алкенілу та гетероциклгетеро C_{2-6} алкінілу; переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу; більш переважно, Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу та гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл,

гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆ алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-С₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл й арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -S(=O)₂С₁₋₄алкілу, -C(=O)ОН, -C(=O)О-С₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу та піперазинілу;

кожний Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆алкілу, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкілу, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆ алкілу, арилу та гетероциклу; більш переважно, Z³ незалежно вибраний з гідроксилу, С₁₋₆алкілу та гетероциклу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН, -NH₂ і -N(CH₃)₂; переважно, зазначені С₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂; більш переважно, зазначені С₁₋₆алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу та -N(CH₃)₂;

кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, гетероС₁₋₆алкілу, гетероС₂₋₆алкенілу, гетероС₂₋₆алкінілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу, гетероциклу, арилС₁₋₆алкілу, арилС₂₋₆алкенілу, арилС₂₋₆алкінілу, арилгетероС₁₋₆алкілу, арилгетероС₂₋₆алкенілу, арилгетероС₂₋₆алкінілу, гетероцикл-С₁₋₆ алкілу, гетероцикл-С₂₋₆алкенілу, гетероцикл-С₂₋₆алкінілу, гетероциклгетероС₁₋₆алкілу, гетероциклгетероС₂₋₆алкенілу та гетероциклгетероС₂₋₆алкінілу; переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу, арилу, С₃₋₇циклоалкілу та гетероциклу; більш переважно, кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, С₁₋₆алкілу та С₃₋₇циклоалкілу;

де зазначені С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, гетероС₁₋₆алкіл, гетероС₂₋₆алкеніл, гетероС₂₋₆алкініл, арил, гетероцикл, арилС₁₋₆алкіл, арилС₂₋₆алкеніл, арилС₂₋₆алкініл, арилгетероС₁₋₆алкіл, арилгетероС₂₋₆алкеніл, арилгетероС₂₋₆алкініл, гетероцикл-С₁₋₆алкіл, гетероцикл-С₂₋₆алкеніл, гетероцикл-С₂₋₆алкініл, гетероциклгетероС₁₋₆алкіл, гетероциклгетероС₂₋₆алкеніл і гетероциклгетероС₂₋₆алкініл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆ алкінілу, гідроксилу, =О, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -О-С₁₋₆алкілу, -OCF₃, ціано, нітро або -NH₂;

та де Z⁴ і Z⁵ можуть бути взяті разом із утворенням (5-, 6- або 7-членного) гетероциклу, який необов'язково заміщений С₁₋₆алкілом, С₂₋₆алкенілом, С₂₋₆алкінілом, гідроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-С₁₋₆алкілом, -OCF₃, ціано, нітро, -C(=O)ОН або -NH₂;

та їхні ізомери (зокрема, стереоізомери або таутомери), сольвати, солі (зокрема, фармацевтично прийнятні солі) або проліки;

за умови, що сполука формули (D) не являє собою:

N-(5-(2-(7-етил-1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід (CAS-номер 1294288-37-1);

3-(2-(1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS-номер 1211427-21-2);

2-(3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1090733-87-1);

1-(1Н-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон (CAS-номер 875860-58-5) або

2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920816-95-1).

Відповідно до одного варіанта здійснення сама по собі сполука за даним винаходом не є однією з наступних:

N-(5-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід (CAS-номер 1294288-37-1);

5 3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS-номер 1211427-21-2);

2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1090733-87-1);

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон (CAS-номер 875860-58-5) або

10 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920816-95-1).

Відповідно до іншого варіанта здійснення сама по собі сполука за даним винаходом не є однією з наступних:

15 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 1296377-78-0);

N-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-2-метил-пропанамід (CAS-номер 1294813-77-6);

N-[4-[[2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метоксифеніл]-ацетамід (CAS-номер 1287503-18-7);

20 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-етанон (CAS-номер 1287040-60-1);

2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)аміно]-1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1286579-37-0);

25 3,4-дигідро-6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2(1H)-хінолінон (CAS-номер 1277962-26-1);

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(мета-толіламіно)етанон (CAS-номер 1252467-88-1);

2-(4-етокси-3-(гідроксиметил)феніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1241127-58-1);

30 2-[(1-ацетил-4-піперидиніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1210169-39-3);

1-(1H-індол-3-іл)-2-[(6-метокси-3-піридиніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 1181884-55-8);

1-(1H-індол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 1134766-19-0);

3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-бензамід (CAS-номер 1062257-51-5);

35 N-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-2,2-диметил-пропанамід (CAS-номер 1062132-16-4);

N-[3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-ацетамід (CAS-номер 1030735-63-7);

2-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1030232-46-2);

40 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(феніламіно)-етанон (CAS-номер 1030214-83-5);

1-(1H-індол-3-іл)-2-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 1030212-41-9);

2-(3-(дифторметокси)-4-метоксифеніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1015662-06-2);

45 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-етанон (CAS-номер 1014535-82-0);

2-[(4-фторфеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1014493-63-0);

2-[(4-етокси-3-метоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 1014422-80-0);

50 N-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-ацетамід (CAS-номер 1013712-88-3);

1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[[3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 1012956-97-6);

55 N-[2-хлор-4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-ацетамід (CAS-номер 1011120-58-3);

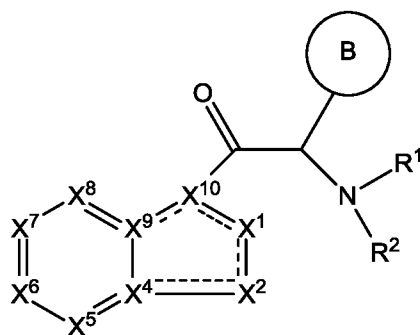
1-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метоксифеніл]-2-піролідинон (CAS-номер 1011119-79-1);

N-циклопропіл-4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-бензамід (CAS-номер 1011113-94-2);

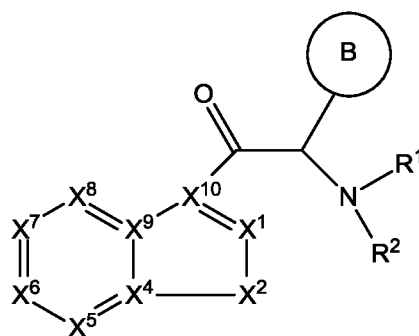
- 2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 949443-90-7);
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(1-пропіл-4-піперидиніл)аміно]-етанон (CAS-номер 941047-24-1);
- 2-(циклопентиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 931079-25-3);
- 5 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метилфеніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 931016-79-4);
- 2-(циклопропіламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 931000-99-6);
- 1-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-2-піролідинон (CAS-номер 924713-83-7);
- 2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензотіопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 924713-60-0);
- 10 2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 924712-67-4);
- 1-[3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-2-піролідинон (CAS-номер 920952-63-2);
- 2-етокси-5-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N, N-диметил-бензолсульфонамід (CAS-номер 920883-17-6);
- 15 6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (CAS-номер 920834-07-7);
- 2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 920819-87-0);
- 20 3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N-метил-бензамід (CAS-номер 920672-79-3);
- 4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-бензолацетонітрил (CAS-номер 920669-36-9);
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метоксифеніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS-номер 920601-77-0);
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іламіно)етанон (CAS-номер 878619-92-2);
- 25 N-циклопропіл-3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-бензамід (CAS-номер 878577-28-7);
- 2-[[3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 875166-36-2);
- 2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS-номер 874669-99-5);
- 30 1-(1H-індол-3-іл)-2-(метил((тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно)-2-фенілетанон;
- N-(4-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)феніл)ізобутирамід;
- 2-((бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметил)(метил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 3-(3-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)пропіл)-1,3-діазаспіро[4,4]нонан-2,4-діон;
- 35 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-3-іл)метиламіно)-2-фенілетанон;
- 3-(3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)пропіл)-1,3-діазаспіро[4,4]нонан-2,4-діон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(метил(2,3,4-триметоксибензил)аміно)-2-фенілетанон;
- 2-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-N-(3,4-дифторфеніл)-ацетамід;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(морфоліно(феніл)метиламіно)-2-фенілетанон;
- 40 2-(4-(диметиламіно)бензиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 2-(2-(фуран-2-іл)етиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он;
- 2-(1-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)етиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 2-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)(метил)аміно)-N-(4-метоксифеніл)ацетамід;
- 45 2-(2-(2-фторфеноксі)етиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 2-((2,3-диметоксибензил)(метил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 2-((3,4-диметоксибензил)(метил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(2-(тіофен-2-іл)етиламіно)етанон;
- 2-(1-(фуран-2-іл)етиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 50 1-(1H-індол-3-іл)-2-(2-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(метил(тіофен-2-ілметил)аміно)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метиламіно)етанон;
- 2-(бензо[d][1,3]діоксол-5-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;
- 55 2-(2-(диметиламіно)-1-фенілетиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(метил(тіофен-3-ілметил)аміно)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(1-(тіофен-2-іл)етиламіно)етанон;
- 2-(3,4-диметоксифенетиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-(1-(2-метоксифеніл)етиламіно)-2-фенілетанон;
- 60 1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-2-ілметиламіно)етанон;
 2-(бензиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-(фуран-2-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл) ацетамід;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-ілметиламіно)етанон;
 2-((2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-2-іл)метиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(тіофен-2-ілметиламіно)етанон; або
 2-(фуран-2-ілметиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон.

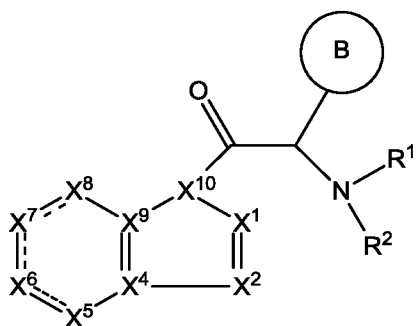
Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (E), (E1) або (E2)



(E)



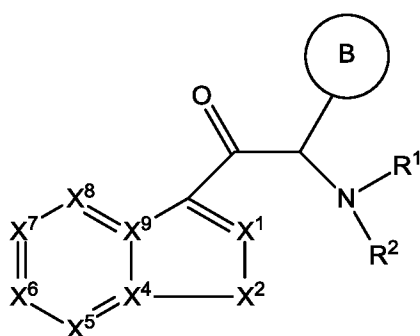
(E1)



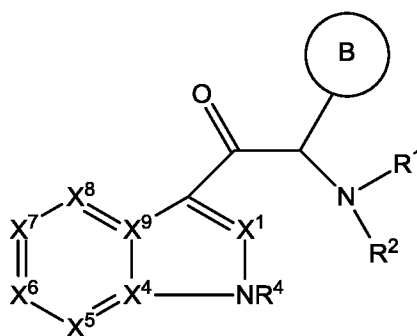
(E2),

де цикл B, R¹, R², пунктирні лінії, X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ і X¹⁰ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A) і (B).

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (F) або (F1)



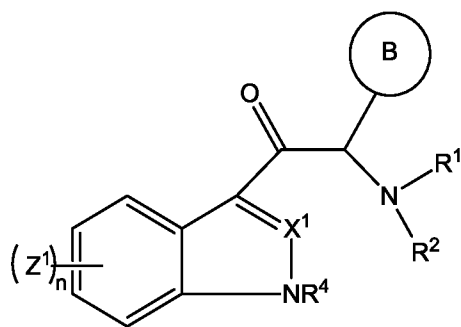
(F)



(F1)

де цикл B, R¹, R², пунктирні лінії, X¹, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹ і X⁴ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A) і (B).

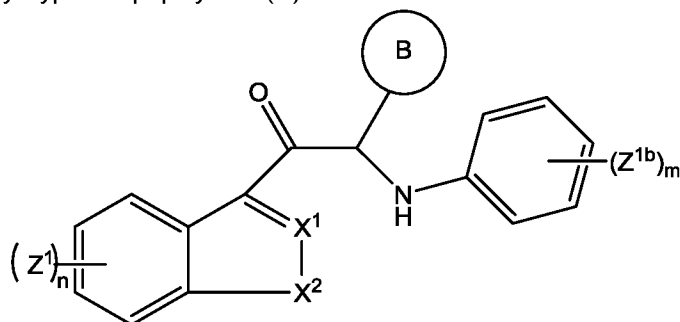
Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (G)



(G),

де цикл В, R¹, R², X¹, Z¹ і R⁴ такі самі, як визначені у будь-якому з варіантів здійснення з формулою (A) і (B), і де N вибраний з 0, 1, 2 і 3.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (H)



(H),

де

цикл В, незалежно кожний Z¹ і незалежно кожний Z¹ᵇ такі самі, як описані у будь-якому з варіантів здійснення, з формулою (A); переважно, Z¹ᵇ розташований у мета- або пара-

положенні; переважно, цикл В не являє собою незаміщений феніл;

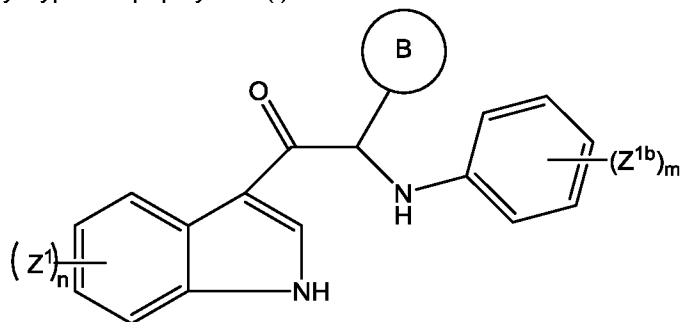
m вибраний з 0, 1, 2 і 3;

N вибраний з 0, 1, 2 і 3; і

X¹ і X², такі, як описано у будь-якому з варіантів здійснення, з формулою (B).

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються

структурною формулою (I)

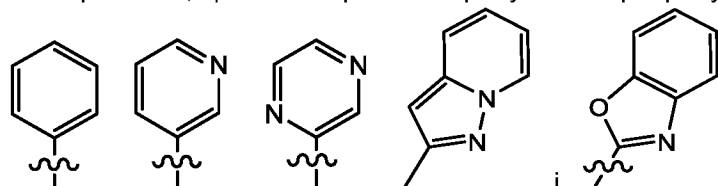


(I),

де

цикл В, незалежно кожний Z¹ і незалежно кожний Z¹ᵇ, такі самі, як описані у будь-якому з варіантів здійснення, з формулою (A);

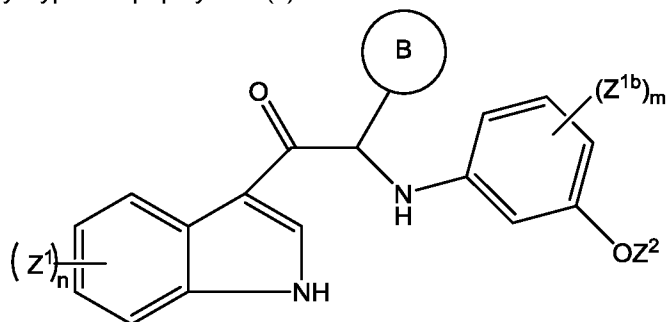
переважно, цикл В вибраний з арилу та гетероарилу; більш переважно, цикл В вибраний з



зображені цикли необов'язково можуть бути заміщені галогеном, C₁-4 алкілом або C₁-4 алкокси; більш переважно, зазначений арил заміщений галогеном, C₁-4 алкілом або C₁-4 алкокси;

переважно, Z^1 являє собою водень, галоген або C_{1-4} алкіл;
 переважно, Z^{1b} являє собою C_{1-4} алкокси, $-OCH_2CH_2OH$, водень, $-CH_2-OH$;
 m вибраний з 0, 1, 2 і 3; переважно, m вибраний з 1 і 2;
 N вибраний з 0, 1, 2 і 3; переважно, N вибраний з 0 і 1.

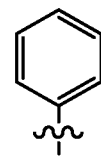
5 Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення сполуки характеризуються структурною формулою (J)



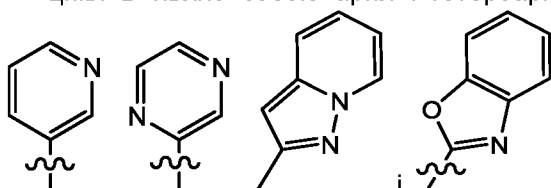
(J),

де
 Z^1 являє собою водень, галоген або C_{1-4} алкіл;
 N вибраний з 0 і 1;

10



цикл В являє собою арил і гетероарил; більш переважно цикл В вибраний з



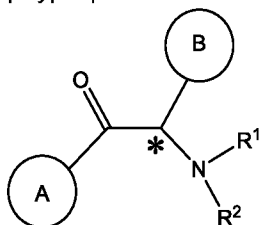
; де зазначений арил, гетероарил і зображені цикли
 необов'язково можуть бути заміщені галогеном, C_{1-4} алкілом або C_{1-4} алкокси; більш переважно,
 зазначений арил заміщений галогеном, C_{1-4} алкілом або C_{1-4} алкокси;

15

Z^{1b} являє собою C_{1-4} алкокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2-OH$;
 m вибраний з 0 і 1; i
 Z^2 являє собою C_{1-4} алкіл.

Сполуки за даним винаходом мають щонайменше один центр асиметрії при атомі вуглецю,
 заміщеному циклом В, як показано нижче за допомогою зірочки у формулі (A). Цей центр
 асиметрії може виникати в його R або S конфігурації. Відповідно до одного переважного
 варіанта здійснення зазначений центр асиметрії перебуває в R конфігурації. Відповідно до
 іншого переважного варіанта здійснення зазначений центр асиметрії перебуває в S
 конфігурації.

20



25

Відповідно до конкретного варіанта здійснення цикл А являє собою гетероарил, який може
 бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^1 . Відповідно до іншого конкретного
 варіанта здійснення цикл А вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^1
 індолілу, бензотієнілу, піролопиридинілу, пиридинімідазолілу, індазолілу,
 тетрагідропіридинтієнілу, піразолепіридинілу та індолінілу. Відповідно до більше конкретного
 варіанта здійснення цикл А вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^1
 індолілу та індолінілу. Ще більш конкретно, цикл А вибраний з незаміщеного або заміщеного
 одним або декількома Z^1 індол-3-ілу та індолін-1-ілу.

30

Відповідно до конкретного варіанта здійснення даного винаходу цикл А не вибраний з індоліл-1-ілу.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення цикл В вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1a} фенілу, піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, оксазолілу, імідазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, ізотіазолілу, фуралу, тієнілу, піролілу, бензофуранілу, індолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, бензімідазолілу, піридинімідазолілу, піридинпіролілу, піразолепіридинілу, бензпіролілу, триазинілу, пуринілу, хіноксалінілу, хіназолінілу, дигідрімідазооксазинілу та птеридинілу. Відповідно до ще одного конкретного варіанта здійснення цикл В вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1a} фенілу та піридилу.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення цикл В являє собою гетероцикл, який може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1a} . Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення цикл В вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1a} арилу та гетероарилу. Відповідно до більш конкретного варіанта здійснення цикл В являє собою гетероарил, який може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1a} .

Відповідно до ще одного більш конкретного варіанта здійснення цикл В вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1a} піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, оксазолілу, імідазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, ізотіазолілу, фуралу, тієнілу, піролілу, бензофуранілу, індолілу, хінолінілу, ізохінолінілу, бензімідазолілу, піридинімідазолілу, піридинпіролілу, піразолепіридинілу, бензпіролілу, триазинілу, пуринілу, хіноксалінілу, хіназолінілу та птеридинілу.

Відповідно до більш конкретного варіанта здійснення цикл В вибраний з незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1a} піридилу, піразинілу, піримідилу, імідазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, фуралу, тієнілу, ізохінолінілу, бензімідазолілу, піридинімідазолілу, бензопіролілу, піразолепіридинілу та хіноксалінілу.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, цикл В не являє собою ненасичений феніл.

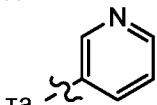
Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення R^2 вибраний з водню та незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1c} алкілу. Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення R^2 вибраний з водню й алкілу (більш конкретно C_{1-3} алкілу). Відповідно до ще одного конкретного варіанта здійснення R^2 вибраний з водню, метилу, етилу та пропілу.

Відповідно до іншого варіанта здійснення R^1 вибраний з арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу, гетероциклалкінілу, арилгетероалкілу, арилгетероалкенілу, арилгетероалкінілу, гетероциклгетероалкілу, гетероциклгетероалкенілу, гетероциклгетероалкінілу, та де зазначений арил, гетероцикл, арилалкіл, арилалкеніл, арилалкініл, гетероциклалкіл, гетероциклалкеніл, гетероциклалкініл, арилгетероалкіл, арилгетероалкеніл, арилгетероалкініл, гетероциклгетероалкіл, гетероциклгетероалкеніл і гетероциклгетероалкініл може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1b} .

Відповідно до іншого варіанта здійснення R^1 вибраний з арилу, гетероциклу, W-арилу і W-гетероциклу, де зазначений арил, гетероцикл, W-арил і W-гетероцикл може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1b} , і де W вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкенілу, C_{1-3} алкінілу, C_{1-3} гетероалкілу, C_{1-3} гетероалкенілу та C_{1-3} гетероалкінілу.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення R^1 вибраний з арилу, гетероциклу, W-арилу і W-гетероциклу, де зазначений арил, гетероцикл, W-арил і W-гетероцикл може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1b} , і де W вибраний з C_{1-3} алкілу.

Відповідно до ще одного конкретного варіанта здійснення R^1 вибраний з арилу, гетероциклу, $-CH_2$ -арилу та $-CH_2$ -гетероциклу, де зазначений арил, гетероцикл, $-CH_2$ -арил і $-CH_2$ -гетероцикл може бути незаміщений або заміщений одним або декількома Z^{1b} . Відповідно до іншого варіанта здійснення R^1 вибраний з арилу та гетероциклу, де зазначені арил і гетероцикл можуть бути незаміщені або заміщені одним або декількома Z^{1b} . Відповідно до ще одного більш конкретного варіанта здійснення R^1 вибраний з фенілу та піридину, незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1b} . Відповідно до ще більш конкретного варіанта здійснення R^1 вибраний з фенілу



та Z^{1b} , незаміщеного або заміщеного одним або декількома Z^{1b} .

Особливо конкретний варіант здійснення даного винаходу належить до сполук, вибраних із:
 2-((3-етоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((4-хлор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметокси)феніл)аміно)етанону;

- 2-((3-хлорфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((3,4-дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((3-фторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметил)феніл)аміно)етанону;
 5 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3,5-дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(2-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)феніл)аміно)-2-фенілетанону;
 10 2-((3-фтор-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-іламіно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-4-іламіно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)(метил)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
 15 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-4-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метилізоксазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-(фуран-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-2-іл)етанону;
 20 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-3-іл)етанону;
 2-(1H-імідазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піримідин-5-іл)етанону;
 25 2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 2-((2-гідроксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((піридин-2-ілметил)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((тіофен-2-ілметил)аміно)етанону;
 2-((фуран-2-ілметил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 30 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензонітрилу;
 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(хіноксалін-6-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((2,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 35 2-((2,3-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 3-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-7-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(метилсульфоніл)феніл)аміно)-2-фенілетанону;
 40 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3-етилфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-(ізохінолін-5-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(піримідин-5-іл)феніл)етанону;
 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 45 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(хіноксалін-6-іламіно)етанону;
 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N, N-диметилбензаміду;
 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N-метилбензолсульфон аміду;
 1-(4-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)етанону;
 50 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
 6-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону;
 2-((3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(оксазол-5-іл)феніл)аміно)-2-фенілетанону;
 5-((2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-
 55 2(3H)-ону;
 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 60 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензаміду;

- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 етил-3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензоату;
 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензойної кислоти;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіримідин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 метил-3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилату;
 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 2-(5-фторімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(тіазол-4-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону;
 1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилату;
 1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((2,6-диметоксипіримідин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(8-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 2-(3-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрилу;
 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрилу;
 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(7-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-(1H-індол-5-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етанону;
 1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-метилізоксазол-5-іл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етанону;
 1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)оцтової кислоти;
 2-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону;
 2-(5-фторімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 2-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-(4-(2-(диметиламіно)етокси)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
 етил-2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетату;
 1-(1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 N-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)-2-(диметиламіно)-N-(3-метоксифеніл)ацетаміду;
 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону;
 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону;
 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 4-(2-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу;
 2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;

- 2-((3-метоксибеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-(4-((диметиламіно)метил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)етанону;
 5 3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбонітрилу;
 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону;
 1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-N, N-диметил-1H-індол-5-сульфонамід;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-1-(5-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 10 2-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксибеніл)аміно)-2-оксоетил)-2-фторбензо нітрилу;
 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксибеніл)аміно)-2-оксоетил)-3,5-дифторбензонітрилу;
 1-(6-гідроксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонової кислоти;
 15 1-(1-(2-метоксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(5-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(мета-толіл)етанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(пара-толіл)етанону;
 1-(6-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 20 1-(6-(2-гідроксіетоксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 метил-3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилату;
 3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбонової кислоти;
 2-(2-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону;
 1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-
 25 фенілетанону;
 1-(5-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону;
 30 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону;
 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)етанону;
 35 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)етанону;
 2-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-1-(5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)етанону;
 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу;
 40 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)етанону;
 1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(піразоло[1,5-a]піридин-3-іл)етанону;
 45 1-(1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-2-((2-метоксіпіридин-4-
 іл)аміно)етанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-c]піридин-3-іл)етанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-c]піридин-3-іл)етанону;
 50 2-((3-метоксибеніл)аміно)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-c]піридин-3-іл)-2-
 фенілетанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
 1-(індолін-1-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 трет-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамату;
 55 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону;
 2-((3,5-диметоксибеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)етанону;
 2-((2-фторпіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
 2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-((тетрагідрофуран-3-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-
 іл)етанону;

- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1-(етилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 5 1-(5-фтор-1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 2-(6-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-морфоліноетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 10 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-(піперидин-4-ілсульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанону;
- 4-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-2-метоксибензонітрилу;
- 1-(5-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- трет-бутил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату;
- 15 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанону гідрохлориду;
- 1-(7-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 20 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону;
- 1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(5-((диметиламіно)метил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 25 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(5-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(4-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(4-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону;
- 4-(1-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)бензонітрилу;
- 30 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-морфолін-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-(імідазо[1,2-b]піридазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 35 2-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіримідин-5-іл)етанону;
- 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 2-((3-(2-(диметиламіно)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 40 1-(1-(2-(трет-бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(6-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((5-етоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-ізопропоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((5-етилпіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 45 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 2-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(4-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 50 2-((3-етокси-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((5,6-диметоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((6-(диметиламіно)-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((6-етокси-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 55 2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 4-(1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-оксоетил)бензонітрилу;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-6-(метиламіно)піридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-((диметиламіно)метил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 60 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанону;

- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(6-метокси-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 5 2-((5-(дифторметокси)піридин-3-іл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(5-фтор-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 10 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразин-2-іл)етанону;
- 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
- 2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 15 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 1-(6-фтор-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 20 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1Н-індазол-6-карбонітрилу;
- 25 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 30 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 35 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а] піридин-2-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 1-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 1-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону;
- 40 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-фенілетанону;
- (-)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- (+)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-2-іл)етанону;
- 1-(1Н-індол-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 45 1-(1-(2-гідроксіетил)-1Н-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 3-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензилацетату;
- 50 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(ізохінолін-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилпіридин-3-іл)етанону;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-2-іл)етанону;
- 2-(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 55 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)етанону;
- 5-(2-(1Н-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)піколінонітрилу;
- 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)етанону;
- 60 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;

- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридазин-3-іл)етанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((2,6-диметоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону;
- 2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- (-)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- (+)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- (-)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a] піридин-2-іл)етанону;
- (+)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a] піридин-2-іл)етанону;
- (-)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- (+)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-(бензо[d]ізоксазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону;
- 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-(6-фторпіридин-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону;
- 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 2-((2-фтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону;
- 2-((4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(орто-толіл)етанону;
- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((4-фтор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-гідрокси-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону;
- 2-((3-(3-гідроксипропокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл) етилацетату;
- 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3-гідроксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- етил-4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноату;

- 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону;
- 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону;
- 5 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату;
- 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-(3-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону;
- 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату;
- 10 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл) ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату;
- 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 15 2-(3-(2-(5-фторпіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату;
- 2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 20 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл) етилацетату;
- 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону;
- 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату;
- 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 25 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл) ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату;
- 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 30 2-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату;
- 2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутанової кислоти;
- 2-(3-(2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл) ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату;
- 35 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату;
- 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону;
- 40 3-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату;
- 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 45 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанону;
- 3-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату;
- 2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону;
- 50 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону;
- 4-(3-((1-(4,6-диметилпіридин-3-іл)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)аміно)-5-метоксифеніл)бутанової кислоти;
- 2-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфоніл)етил)феніл)аміно)етанону;
- 55 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанону;
- 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-((метилсульфоніл)метил)-1H-індол-3-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанону;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(3-(диметиламіно)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(3,5-
диметилізоксазол-4-іл)етанону;
2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іл)-1-(7-(3-амінопропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-
диметоксифеніл)аміно)етанону;
5 2-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-
іл)етанону;
3-(3-(2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(5-фенілізоксазол-3-іл)ацетил)-1H-індол-5-
іл)пропанової кислоти;
1-(5-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(5-метил-1-феніл-1H-
10 піразол-3-іл)етанону;
1-метил-4-((2-(5-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-
фенілетил)аміно)піролідін-2-ону;
1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-((метиламіно)метил)феніл)аміно)-2-(3-метил-3H-
імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)етанону;
15 2-(6,7-дигідро-4H-пірано[3,4-d]тіазол-2-іл)-2-((3-(2-гідроксіетил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-
індол-3-іл)етанону;
2-((3-(2-аміноетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(1-метил-1H-
бензо[d]імідазол-2-іл)етанону;
2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-(піролідін-1-
20 іл)етокси)феніл)аміно)етанону;
2-((3-(диформетокси)феніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(тіазоло[4,5-b]піразин-2-іл)етанону;
2-(3-((1-(бензо[b]тіофен-2-іл)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)аміно)-5-метоксифеніл)оцтової
кислоти;
2-((3-(3-амінопропокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(тієно[2,3-b]піридин-2-
25 іл)етанону;
1-(5-(амінометил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[5,4-c]піридин-2-
іл)етанону;
1-(7-(амінометил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[4,5-c]піридин-2-
іл)етанону;
30 1-(5-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-
іл)етанону;
1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)аміно)-2-(5-метил-4,5,6,7-
тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-іл)етанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-
35 c]піридин-2-іл)етанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону;
2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-
індол-3-іл)етанону;
2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-
40 фенілетанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-(4-
фторфеніл)етанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індазол-3-
іл)етанону;
45 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-
іл)етанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-
а]піридин-2-іл)етанону;
2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-
50 ((метилсульфоніл)метил)феніл)аміно)етанону;
2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(3-метилпіридин-2-іл)-1-(7-((метилсульфоніл)метил)-1H-
індол-3-іл)етанону та
3-(3-(2-(6-ціанопіридин-2-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропанової
кислоти.

Інший аспект даного винаходу належить до сполук, описаних у першому аспекті, з
формулами (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) і (G), і всіх її
варіантів здійснення для застосування як лікарський засіб.

Інший аспект даного винаходу належить до сполук, описаних у першому аспекті, з
формулами (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), і
всїх її варіантів здійснення, для застосування як лікарський засіб.

Ще один аспект даного винаходу належить до описаних у даному винаході сполук для застосування як лікарський засіб для профілактики або лікування флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини. Відповідно до конкретного варіанта здійснення флавівірусна інфекція являє собою інфекцію вірусом Денге. Даний винахід також належить до застосування

описаних у даному документі сполук для виготовлення лікарського засобу відповідно до конкретного варіанта здійснення, причому зазначений лікарський засіб використовували для профілактики або лікування флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини.

Інший аспект даного винаходу належить до фармацевтичної композиції, що містить описані вище сполуки і всі їхні варіанти здійснення в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтична композиція містить сполуки, вибрані з формул (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) і (G), і всі їхні варіанти здійснення.

Інший аспект даного винаходу належить до фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість розкритих у даному описі сполук вище та всі їхні варіанти здійснення в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтична композиція містить сполуки, вибрані з формул (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), і всі їхні варіанти здійснення.

Ще один аспект даного винаходу належить до способу профілактики або лікування флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини, який передбачає введення тварині, ссавцеві або людині, що потребує такої профілактики або лікування, ефективної дози сполук відповідно до описаного в даному документі першого аспекту та його варіантів здійснення.

Ще один аспект належить до способу одержання сполук за даним винаходом, який передбачає стадію взаємодії іміну з альдегідом при умовах обігу поляризації у присутності тiazолієвого каталізатора з одержанням бажаної сполуки за даним винаходом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даний винахід належить до способу одержання сполук за даним винаходом, який передбачає стадії:

взаємодії гетероциклу при умовах Фріделя-Крафтса з одержанням похідної кетону, що містить метилен поряд із карбонілом,

взаємодії раніше отриманого кетону при умовах галогенування з одержанням альфа-галогенкетону,

заміщення раніше отриманого альфа-галогенкетону амінами з одержанням бажаних сполук за даним винаходом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даний винахід належить до способу одержання сполук за даним винаходом, який передбачає стадії:

взаємодії гетероциклічного аміну з галоїдом 2-галогеноцтової кислоти з одержанням альфа-галогеноамідної похідної,

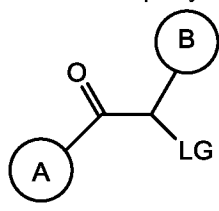
заміщення раніше отриманого альфа-галогеноаміду амінами з одержанням бажаних сполук за даним винаходом.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даний винахід належить до способу одержання сполук за даним винаходом, який передбачає стадії:

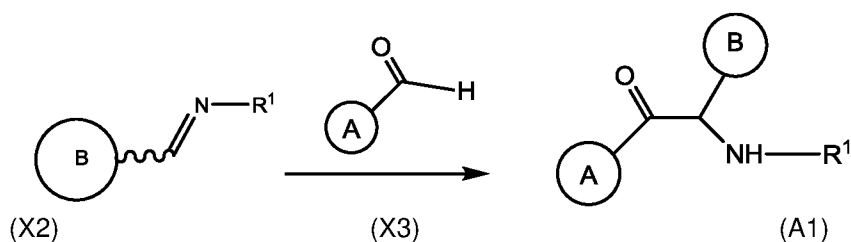
взаємодії адьдегіду з іміном у присутності каталізатора з одержанням бета-амінокетонної похідної як бажаної сполуки.

Один варіант здійснення даного винаходу належить до способу одержання сполук за даним винаходом, який передбачає стадії:

взаємодії сполуки формули (X1) з аміном R¹R²NH у придатному розчиннику, де цикл A, цикл B, R¹ і R² характеризуються значенням за будь-яким із представлених у даній заявці варіантів здійснення, і LG являє собою відхідну групу, як відомо фахівцю даної області техніки, переважно вибрану з хлору, брому та йоду; або



взаємодії іміну формули (X2) з альдегідом формули (X3) у присутності каталізатора та придатного розчинника з одержанням сполуки формули (A1), де цикл A, цикл B і R¹ характеризуються значенням за будь-яким із представлених у даній заявці варіантів здійснення, та за умови, що в циклі A формул (X3) і (A1) атом вуглецю пов'язаний з карбонілом.



Передбачено, що використовуваний у даному описі термін "лікувати" або "лікування" належить до введення сполуки або композиції за даним винаходом суб'єкту з метою здобування терапевтичного або профілактичного ефекту шляхом інгібування вірусної інфекції. Лікування передбачає зміну, поліпшення, пом'якшення, інгібування прогресу, полегшення тяжкості або попередження захворювання, порушення або стану, або одного або декількох симптомів такого захворювання, порушення або стану, опосередкованих інгібуванням вірусної інфекції. Термін "суб'єкт" належить до тварини або ссавця, що потребує такого лікування, наприклад, людини.

Буде відзначено, що використовуваний у формулі винаходу термін "містить" не слід інтерпретувати як обмежуючий значення, перераховані далі; він не виключає інші елементи або стадії.

Посилання по всьому опису на "один варіант здійснення" або "варіант здійснення" означають, що конкретна ознака, структура або характеристика, описані у зв'язку з варіантом здійснення, включені щонайменше в один варіант здійснення даного винаходу. Таким чином, виникнення фраз "відповідно до одного варіанта здійснення" або "відповідно до варіанта здійснення" у різних місцях за всією заявкою не обов'язково всі відносяться до того самого варіанту здійснення, але можуть. Більше того, конкретні ознаки, структури або характеристики можуть поєднуватися будь-яким придатним способом, як буде очевидно фахівцю даної області техніки з цього розкриття, відповідно до одного або декількох варіантів здійснення. При використанні форм однини мається на увазі, що вони містять у собі форму множини цього іменника, якщо конкретно не відзначено інше.

Подібним чином слід зазначити, що при описі ілюстративних варіантів здійснення даного винаходу різні ознаки винаходу іноді групують разом в одному варіанті здійснення, фігурі або їхньому описі з метою спрощення опису та допомоги розуміння одного або декількох різних аспектів винаходу.

При кожному з наступних визначень число атомів вуглецю представляє максимальне число атомів вуглецю, як правило, що оптимально присутні у заміснику або лінкері; мається на увазі, що якщо іншим способом відзначено в даній заявці, число атомів вуглецю представляє оптимальне максимальне число атомів вуглецю для такого конкретного замісника або лінкера.

Використовуваний у даному описі термін "відхідна група" або "LG" означає хімічну групу, що схильна до переміщення нуклеофілів, або відщеплювальна або гідролізована при основних або кислотних умовах. Відповідно до конкретного варіанта здійснення відхідна група, вибрана з атома галогену (наприклад, Cl, Br, I) або сульфонату (наприклад, мезилату, тозилату, трифлату).

Термін "захисна група" належить до фрагмента сполуки, що маскує або змінює властивості функціональної групи або властивості сполуки в цілому. Хімічна підструктура захисної групи варіює в широких межах. Однією функцією захисної групи є служіння як проміжні сполуки при синтезі вихідної лікарської речовини. Хімічні захисні групи і принципи захисту/зняття захисних груп добре відомі з області техніки. Див. "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodor W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Захисні групи частини використовують для маскування реакційної здатності певних функціональних груп, для сприяння ефективності бажаних хімічних взаємодій, наприклад, утворення та розриву хімічних зв'язків упорядкованим і наміченим чином. Захист функціональних груп сполуки змінює інші фізичні властивості, за винятком реакційної здатності захищеної функціональної групи, наприклад, полярність, ліпофільність (гідрофобність) й інші властивості, які можуть бути визначені традиційними аналітичними пристроями. Хімічно захищені проміжні сполуки самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними.

Захищені сполуки також можуть проявляти змінені та, у деяких випадках, оптимізовані властивості in vitro й in vivo, наприклад, проходження через клітинні мембрани і стійкість до ферментативного розпаду або секвестрації. У цій ролі захищені сполуки з передбачуваними терапевтичними ефектами можуть називатися проліки. Іншою функцією захисної групи є перетворення вихідного лікарського засобу в проліки, за допомогою чого вихідний лікарський засіб вивільняється при перетворенні проліків in vivo. Через те, що активні проліки можуть

поглинатися більш ефективно, ніж вихідний лікарський засіб, проліки можуть мати більшу ефективність *in vivo*, ніж вихідний лікарський засіб. Захисні групи видалялися або *in vitro* у випадку хімічних проміжних сполук, або *in vivo* у випадку проліків. З хімічними проміжними сполуками не дуже важливо, щоб отримані продукти після зняття захисних груп, наприклад,

спирти, були фізіологічно прийнятними, хоча, в основному більше бажано, якщо продукти є фармакологічно безпечними.

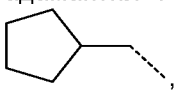
Використовуваний у даному описі термін "гідрокарбіл", " C_{1-18} гідрокарбіл", "гідрокарбільна група" або " C_{1-18} гідрокарбільна група" належить до C_1 - C_{18} нормальних, вторинних, третинних, ненасичених або насичених, неароматичних, ациклічних або циклічних вуглеводнів й їхніх комбінацій. Таким чином, цей термін містить у собі алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл.

Використовувана в даному описі термінологія "гетерогідрокарбіл", "гетеро C_{1-18} гідрокарбіл", "гетерогідрокарбільна група", "гетеро C_{1-18} гідрокарбільна група" або "гідрокарбільна група, що необов'язково містить у собі один або декілька гетероатомів, причому зазначені гетероатоми були вибрані з атомів, що складаються з O, S і N" належить до гідрокарбільної групи, в якій один або декілька атомів вуглецю замінені атомом(ами) кисню, азоту або сірки, і, таким чином, містить у собі гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл і неароматичний гетероцикл. Таким чином, цей термін містить у собі як приклад алкокси, алкенілокси, C_w алкіл-O- C_{18-w} алкіл, C_w алкеніл-O-алкіл, C_w алкіл-NH- C_{18-w} алкеніл, серед іншого, де w вибраний з будь-якого числа від 1 до 18.

Використовуваний у даному описі термін "алкіл" або " C_{1-18} алкіл" означає C_1 - C_{18} нормальний, вторинний або третинний, прямолінійний або циклічний (або комбінацію прямолінійного та циклічного), розгалужений або нерозгалужений вуглеводень без ділянки не насичення. Прикладами є метил, етил, 1-пропіл (н-пропіл), 2-пропіл (ізо-Pr), 1-бутил, 2-метил-1-пропіл (ізо-Bu), 2-бутил (втор-Bu), 2-диметил-2-пропіл (трет-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, циклопропілетил, метилциклопропілен, 2,3-диметил-2-бутил, циклопентилметил, 3,3-диметил-2-бутил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тридецил, н-тетрадецил, н-пентадецил, н-гексадецил, н-гептадецил, н-октадецил, н-нонадецил, н-ізоцил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Відповідно до конкретного варіанта здійснення термін алкіл належить до C_{1-12} вуглеводнів, ще більш конкретно до C_{1-6} вуглеводнів, ще більш конкретно до C_{1-3} вуглеводнів, як додатково визначено вище. Переважний алкіл являє собою C_{1-6} алкіл. Інший переважний алкіл являє собою C_{1-4} алкіл.

Використовуваний у даному описі термін "ациклічний алкіл" або "прямолінійний алкіл" означає C_1 - C_{18} нециклічний нормальний, вторинний або третинний, прямолінійний, розгалужений або нерозгалужений вуглеводень без ділянки не насичення. Прикладами є метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл (ізо-Pr), 1-бутил, 2-метил-1-пропіл (ізо-Bu), 2-бутил (втор-Bu), 2-метил-2-пропіл (трет-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тридецил, н-тетрадецил, н-пентадецил, н-гексадецил, н-гептадецил, н-октадецил, н-нонадецил і н-ізоцил.

Якщо не відзначено інше, використовуваний у даному описі термін "циклоалкіл" або " C_{3-18} циклоалкіл" означає насичений вуглеводневий моновалентний радикал, що містить від 3 до 18 атомів вуглецю, що включає в себе або містить C_{3-10} моноциклічний або C_{7-18} поліциклічний насичений вуглеводень, такий як, наприклад, циклопропіл, циклопропілметил, циклобутил, циклопентил, циклопентилметил, циклопропілетил, метилциклопропілен, циклогексил, циклогептил, циклооктил, ізопропілциклооктил, циклооктилметил, норборніл, фенхіл, триметилтрициклогептил, декалініл, адамантил і т.п. Щоб уникнути сумнівів і як приклад

циклопентилметил належить до , відповідно до чого метильна група на циклопентилі пов'язана з іншою групою. Більше того, щоб уникнути сумнівів і як приклад

метилциклопропілен належить до , відповідно до чого циклопропіл метилциклопропілу пов'язаний з іншою групою. Переважним циклоалкілом є C_{3-7} циклоалкіл.

Використовуваний у даному описі термін "алкеніл" або " C_{2-18} алкеніл" означає C_2 - C_{18} нормальний, вторинний або третинний, прямолінійний або циклічний, розгалужений або

нерозгалужений вуглеводень щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp^2 подвійний зв'язок. Приклади містять у собі без обмеження: етилен або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$), циклопентеніл ($-C_5H_7$), циклогексеніл ($-C_6H_9$), циклопентенілпропілен, метилциклогексенілен і 5-гексеніл ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації. Відповідно до конкретного варіанта здійснення термін алкеніл належить до C_{1-12} вуглеводнів, ще більш конкретно до C_{1-6} вуглеводнів, як додатково визначено вище. Переважним алкенілом є C_2 -алкеніл.

Використовуваний у даному описі термін "ациклічний алкеніл" або "прямолінійний алкеніл" належить до C_2 - C_{18} нециклічного нормального, вторинного або третинного, прямолінійного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp^2 подвійний зв'язок. Приклади містять у собі без обмеження: етилен або вініл ($-CH=CH_2$), аліл ($-CH_2CH=CH_2$) і 5-гексеніл ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації.

Використовуваний у даному описі термін "циклоалкеніл" належить до неароматичного вуглеводневого радикалу, що містить від 3 до 18 атомів вуглецю щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp^2 подвійний зв'язок, і включає в себе або містить C_{3-10} моноциклічний або C_{7-18} поліциклічний вуглеводень. Приклади містять у собі без обмеження: циклопентеніл ($-C_5H_7$), циклопентенілпропілен, метилциклогексенілен і циклогексеніл ($-C_6H_9$). Подвійний зв'язок може бути в цис або транс конфігурації.

Використовуваний у даному описі термін "алкініл" або " C_{2-18} алкініл" належить до C_2 - C_{18} нормального, вторинного, третинного, прямолінійного або циклічного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp потрійний зв'язок. Приклади містять у собі без обмеження: етиніл ($-C\equiv CH$), 3-етил-циклогепт-1-інілен, 4-циклогепт-1-инметилен і 1-пропініл (пропаргіл, $-CH_2C\equiv CH$). Відповідно до конкретного варіанта здійснення термін алкеніл належить до C_{1-12} вуглеводнів, ще більш конкретно до C_{1-6} вуглеводнів, як додатково визначено вище. Переважний алкініл являє собою C_{2-6} алкініл.

Використовуваний у даному описі термін "ациклічний алкініл" або "прямолінійний алкініл" належить до C_2 - C_{18} нециклічного нормального, вторинного, третинного, прямолінійного, розгалуженого або нерозгалуженого вуглеводню щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp потрійний зв'язок. Приклади містять у собі без обмеження: етиніл ($-C\equiv CH$) і 1-пропініл (пропаргіл, $-CH_2C\equiv CH$).

Використовуваний у даному описі термін "циклоалкініл" належить до неароматичного вуглеводневого радикалу, що містить від 3 до 18 атомів вуглецю щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp потрійний зв'язок, і включає в себе або містить C_{3-10} моноциклічний або C_{7-18} поліциклічний вуглеводень. Приклади містять у собі без обмеження: циклогепт-1-ин, 3-етилциклогепт-1-інілен, 4-циклогепт-1-инметилен і етиленциклогепт-1-ин.

Використовуваний у даному описі кожний термін "алкілен" належить до вуглеводневого радикалу з насиченим, розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом із 1-18 атомами вуглецю (більш конкретно C_{1-12} або C_{1-6} атомами вуглецю) та з двома моновалентними радикальними центрами, отриманими шляхом видалення двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкану. Типові алкіленові радикали містять у собі без обмеження: метилен ($-CH_2-$), 1,2-етил ($-CH_2CH_2-$), 1,3-пропіл ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) і т.п.

Використовуваний у даному описі кожний термін "алкенілен" належить до вуглеводневого радикалу з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом з 2-18 атомами вуглецю (більш конкретно C_{2-12} або C_{2-6} атомами вуглецю) щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp^2 подвійний зв'язок, і з двома моновалентними радикальними центрами, отриманими шляхом видалення двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкену.

Використовуваний у даному описі кожний термін "алкінілен" належить до вуглеводневого радикалу з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом з 2-18 атомами вуглецю (більш конкретно C_{2-12} або C_{2-6} атомами вуглецю) щонайменше з однією ділянкою (звичайно від 1 до 3, переважно 1) не насичення, а саме вуглець-вуглець, sp потрійний зв'язок, і з двома моновалентними радикальними центрами, отриманими шляхом видалення двох атомів водню від того самого або двох різних атомів вуглецю вихідного алкіну.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкіл" належить до ациклічного алкілу, де один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного ациклічного алкілу можуть бути замінені $-NH_2$ і/або що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного ациклічного алкілу можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окислені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкільні групи в сполуках за даним винаходом можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки. Типові гетероалкільні групи містять у собі без обмеження спирти, алкілові ефіри, первинні, вторинні та третинні алкіламіни, аміди, кетони, складні ефіри, алкілсульфіди й алкілсульфони.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкеніл" належить до ациклічного алкенілу, в якому один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного ациклічного алкенілу можуть бути замінені $-NH_2$, що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного ациклічного алкенілу можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$ і/або що один або декілька $-CH=$ зазначеного ациклічного алкенілу можуть бути замінені $-N=$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окислені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкільні групи в сполуках за даним винаходом можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки. Таким чином, термін гетероалкеніл містить у собі іміни, $-O$ -алкеніл, $-NH$ -алкеніл, $-N(алкеніл)_2$, $-N(алкіл)(алкеніл)$ і $-S$ -алкеніл.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкініл" належить до ациклічного алкінілу, де один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного ациклічного алкінілу можуть бути замінені $-NH_2$, що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного ациклічного алкінілу можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$, що один або декілька $-CH=$ зазначеного ациклічного алкінілу можуть бути замінені $-N=$ і/або що один або декілька $\equiv CH$ зазначеного ациклічного алкінілу можуть бути замінені $\equiv N$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окислені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкінільні групи в сполуках за даним винаходом можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки. Таким чином, термін гетероалкініл містить у собі $-O$ -алкініл, $-NH$ -алкініл, $-N(алкініл)_2$, $-N(алкіл)(алкініл)$, $-N(алкеніл)(алкініл)$ і $-S$ -алкініл.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкілен" належить до алкілену, де один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного алкілену можуть бути замінені $-NH_2$ і/або що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного алкілену можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окислені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкіленові групи в сполуках за даним винаходом можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкенілен" належить до алкенілену, де один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного алкенілену можуть бути замінені $-NH_2$, що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного алкенілену можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$ і/або що один або декілька $-CH=$ зазначеного алкенілену можуть бути замінені $-N=$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окислені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкеніленові групи в сполуках за даним винаходом можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки.

Використовуваний у даному описі термін "гетероалкінілен" належить до алкінілену, де один або декілька атомів вуглецю замінені атомом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два прилягаючі атоми O або два прилягаючі атоми S. Це означає, що один або декілька $-CH_3$ зазначеного алкінілену можуть бути замінені $-NH_2$, що один або декілька $-CH_2-$ зазначеного алкінілену можуть бути замінені $-NH-$, $-O-$ або $-S-$, що один або декілька $-$

CH= зазначеного алкінілену можуть бути замінені $-N=$ і/або що один або декілька $\equiv CH$ зазначеного алкінілену можуть бути замінені $\equiv N$. Атоми S у зазначених ланцюгах можуть бути необов'язково окиснені одним або двома атомами кисню з одержанням сульфоксидів і сульфонів, відповідно. Більше того, гетероалкініленові групи в сполуках за даним винаходом

5 можуть містити оксо- або тіогрупу при будь-якому атомі вуглецю або гетероатомі, що приведе до стабільної сполуки.

Використовуваний у даному описі термін "арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал із 6-20 атомів вуглецю, отриманий видаленням водню від атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи. Типові арильні групи містять у собі без обмеження 1 кільце, або

10 2 або 3 конденсованих разом кільця, радикали, отримані з бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу і т.п. Термін "вихідна ароматична кільцева система" означає моноциклічну ароматичну кільцеву систему або бі- або трициклічну кільцеву систему, в якій щонайменше одне кільце є ароматичним. Таким чином, згідно з даним варіантом здійснення типові арильні групи містять у собі без обмеження 1 кільце, або 2 або 3 конденсованих разом кільця, радикали, отримані з

15 бензолу, нафталіну, антрацену, біфенілу, 2,3-дигідро-1H-інденілу, 5,6,7,8-тетрагідронафталенілу, 1,2,6,7,8,8a-гексагідроаценафтиленілу, 1,2-дигідроаценафтиленілу і т.п. Конкретні арильні групи являють собою феніл і нафтил, особливо феніл.

Використовуваний у даному описі термін "арилалкіл" або "арилалкіл-" належить до ациклічного алкільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом

20 вуглецю, типово, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Типові арилалкільні групи містять у собі без обмеження, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетил і т.п. Арилалкільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкільний фрагмент арилалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "арилалкеніл" або "арилалкеніл-" належить до ациклічного алкенільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом

25 вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилалкенільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкенільний фрагмент арилалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "арилалкініл" або "арилалкініл-" належить до ациклічного алкінільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом

30 вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилалкінільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, алкінільний фрагмент арилалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "арилгетероалкіл" або "арилгетероалкіл-" належить до гетероалкільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю,

35 типово, термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилгетероалкільна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад, гетероалкільний фрагмент арилгетероалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "арилгетероалкеніл" або "арилгетероалкеніл-" належить до гетероалкенільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилгетероалкенільна група містить від 6 до

40 20 атомів вуглецю, наприклад, гетероалкенільний фрагмент арилгетероалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "арилгетероалкініл" або "арилгетероалкініл-" належить до гетероалкінільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений арильним радикалом. Арилгетероалкінільна група містить від 6 до

50 20 атомів вуглецю, наприклад, гетероалкінільний фрагмент арилгетероалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю й арильний фрагмент містить від 5 до 14 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному описі термін "гетероцикл" означає насичену, ненасичену або ароматичну кільцеву систему з від 3 до 18 атомів, включаючи щонайменше один N, O, S або P. Таким чином, гетероцикл містить у собі гетероарильні групи. Використовуваний у даному описі гетероцикл містить у собі як приклад і не для обмеження такі гетероцикли, які описані у

55 Paquette, Leo A. "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7 and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19 and 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); i J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Відповідно до конкретного варіанта здійснення термін означає піридил, дигідропіридил, тетрагідропіридил (піперидил), тіазоліл,

тетрагідротіофеніл, окислений сіркою тетрагідротіофеніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталеніл, індоліл, індоленіл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, біс-тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, біс-тетрагідропіраніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азоціл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, тіангтрєніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізиніл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізиніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, циннолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, бензизоксазоліл, оксіндоліл, бензоксазолініл, бензотієніл, бензотіазоліл й ізатиноіл.

Термін "гетероарил" означає ароматичну кільцеву систему з від 5 до 18 атомів, включаючи щонайменше один N, O, S або P, і, таким чином, належить до ароматичних гетероциклів. Приклади гетероарилу містять у собі без обмеження піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, втор-триазиніл, оксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, фурал, тієніл і піроліл.

Використовуваний у даному описі термін "неароматичний гетероцикл" означає насичену або ненасичену неароматичну кільцеву систему з від 3 до 18 атомів, включаючи щонайменше один N, O, S або P.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклалкіл" або "гетероциклалкіл-" належить до ациклічного алкільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, типово термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Прикладом гетероциклалкільної групи є 2-піридилметилєн. Гетероциклалкільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, алкільний фрагмент гетероциклалкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклалкеніл" або "гетероциклалкеніл-" належить до ациклічного алкенільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Гетероциклалкенільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, алкенільний фрагмент гетероциклалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклалкініл" або "гетероциклалкініл-" належить до ациклічного алкінільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Гетероциклалкінільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, алкінільний фрагмент гетероциклалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклгетероалкіл" або "гетероциклгетероалкіл-" належить до гетероалкільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, типово термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Гетероциклгетероалкільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, гетероалкільний фрагмент гетероциклгетеро- алкільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклгетероалкеніл" або "гетероциклгетероалкеніл-" належить до гетероалкенільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Гетероциклгетероалкенільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, гетероалкенільний фрагмент гетероциклгетероалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероциклгетероалкініл" або "гетероциклгетероалкініл-" належить до гетероалкінільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений гетероциклічним радикалом. Гетероциклгетероалкінільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, гетероалкінільний фрагмент гетероциклгетероалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "гетероарилалкіл" або "гетероарилалкіл-" належить до ациклічного алкільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, типово термінальним або sp^3 атомом вуглецю, замінений гетероарильним радикалом. Прикладом гетероарилалкільної групи є 2-піридилметилєн. Гетероарилалкільна група містить

один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений неароматичним гетероциклічним радикалом. Неароматична гетероциклгетероалкенільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, гетероалкенільний фрагмент неароматичної гетероциклгетероалкенільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та неароматичний гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Використовуваний у даному описі термін "неароматичний гетероциклгетероалкініл" або "неароматичний гетероциклгетероалкініл-" належить до гетероалкінільного радикалу, в якому один із атомів водню, що пов'язаний з атомом вуглецю, замінений неароматичним гетероциклічним радикалом. Неароматична гетероциклгетероалкінільна група містить від 6 до 20 атомів, наприклад, гетероалкінільний фрагмент неароматичної гетероциклгетероалкінільної групи містить від 1 до 6 атомів вуглецю та неароматичний гетероциклічний фрагмент містить від 3 до 14 атомів.

Як приклад зв'язані через вуглець гетероциклічні кільця являють собою кільця, зв'язані у положенні 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, у положенні 3, 4, 5 або 6 піридазину, у положенні 2, 4, 5 або 6 піримідину, у положенні 2, 3, 5 або 6 піразину, у положенні 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, у положенні 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, у положенні 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, у положенні 2 або 3 азиридину, у положенні 2, 3 або 4 азетидину, у положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або у положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Більш типовими зв'язаними через вуглець гетероциклами є 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл або 5-тіазоліл. Як приклад зв'язані через азот гетероциклічні кільця являють собою кільця, зв'язані у положенні 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1Н-індазолу; у положенні 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, у положенні 4 морфоліну та у положенні 9 карбазолу або β-карболіну. Більш типовими зв'язаними через азот гетероциклами є 1-азиридил, 1-азетидил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

Якщо не відзначено інше, використовувані в даному описі терміни "алкокси", "циклоалкокси", "арилокси", "арилалкілокси", "гетероциклокси", "алкілтіо", "циклоалкілтіо", "арилтіо", "арилалкілтіо" та "гетероциклтіо" відносяться до замісників, де алкільна група, відповідно, циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероцикл (кожний з них визначений у даному описі) приєднані до атома кисню або атома сірки через простий зв'язок, наприклад, без обмеження метокси, етокси, пропокси, бутокси, тіоетил, тіометил, фенілокси, бензилокси, меркаптобензил і т.п. Ці ж визначення будуть застосовані для алкенільних й алкінільних радикалів замість алкілу. Переважний алкокси являє собою C₁₋₆алкокси; інший переважний алкокси являє собою C₁₋₄алкокси.

Якщо не відзначено інше, використовуваний у даному описі термін галоген означає будь-який атом, вибраний з групи, що складається з фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) і йоду (I).

Якщо не відзначено інше, використовувані в даному описі відносно заміщуючої групи терміни "заміщений", наприклад, в "заміщеному алкілі", "заміщеному алкенілі", "заміщеному алкінілі", "заміщеному ариллі", "заміщеному гетероциклі", "заміщеному арилалкілі", "заміщеному гетероциклалкілі" і т.п., відносяться до хімічних структур, визначених у даному описі, та де зазначена гідрокарбільна, гетерогідрокарбільна група та/або зазначений арил або гетероцикл можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками (переважно 1, 2, 3, 4, 5 або 6), це означає, що один або декілька кожних атомів водню незалежно замінені замісником. Типові замісники містять у собі без обмеження та відповідно до конкретного варіанта здійснення зазначені замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з галогену, аміно, гідроксилу, сульфгідрилу, алкіл, алкокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, алкінілокси, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкінілу, гетероалкілу, гетероалкенілу, гетероалкінілу, арилу, гетероциклу, арилалкілу, арилалкенілу, арилалкінілу, гетероциклалкілу, гетероциклалкенілу та гетероциклалкінілу, -X, -Z, -O-, -OZ, =O, -SZ, -S-, =S, -NZ₂, -N⁺Z₃, =NZ, =N-OZ, -CX₃ (наприклад, трифторметилу), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, -NZC(O)O-, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, -S(O)₂O-, -S(O)₂OZ, -S(O)₂Z, -OS(O)₂OZ, -OS(O)₂Z, -OS(O)₂O-, -S(O)₂NZ, -S(O)Z, -OP(O)(OZ)₂, -P(O)(OZ)₂, -P(O)(O)₂, -P(O)(OZ)(O-), -P(O)(OH)₂, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, -C(O)O-, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, -OC(O)O-, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, де кожний X незалежно являє собою галоген, вибраний з F, Cl, Br або I; і кожний Z незалежно являє собою -H, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл,

гетероалкініл, арил, гетероцикл, захисну групу або фрагмент проліків, у той час як два Z, пов'язаних із атомом азоту, можуть бути взяті разом із атомом азоту, з яким вони зв'язані, з утворенням гетероциклу. Алкільні(енові), алкенільні(енові) й алкінільні(енові) групи також можуть бути подібним чином заміщені.

5 Будь-яке позначення замісника, який виявлений у більш ніж одній ділянці сполуки за даним винаходом, повинно бути вибране незалежно.

Замісники необов'язково позначені з або без зв'язків. Незалежно від позначень зв'язку, якщо замісник є багатовалентним (на основі його положення в згаданій структурі), тоді передбачаються будь-які та всі можливі орієнтації замісника.

10 Якщо не відзначено інше, використовуваний у даному описі термін "сольват" містить у собі будь-яку комбінацію, яка може бути утворена похідною за даним винаходом з придатним неорганічним розчинником (наприклад, гідрати) або органічним розчинником, таким як без обмеження спирти, кетони, складні ефіри, ефіри, нітрили і т.п.

Використовуваний у даному описі термін "гетероатом(и)" означає атом, вибраний з азоту, що може бути кватернізований; кисню та сірки, включаючи сульфоксид і сульфон.

Використовуваний у даному описі термін "гідрокси" означає -ОН.

Використовуваний у даному описі термін "карбоніл" означає атом вуглецю, пов'язаний з киснем подвійним зв'язком, тобто, C=O.

Використовуваний у даному описі термін "аміно" означає -NH₂ групу.

20 Сполуки за даним винаходом використовували для лікування або профілактики вірусних інфекцій, більш конкретно, флавівірусних інфекцій.

Флавівірус є видом сімейства Флавівірусів. Цей вид містить у собі вірус Західного Нілу, вірус Денге, вірус кліщового енцефаліту, вірус жовтої лихоманки й інші серйозні віруси, які можуть викликати енцефаліт. Флавівіруси розділяють загальний розмір (40-65 нм), симетрію (ікосаедричний нуклеокапсид в оболонці), нуклеїнову кислоту (позитивно-полярна, однопоточкова РНК приблизно 10000-11000 основ) і зовнішній вигляд в електронному мікроскопі. Ці віруси переносяться за допомогою укусів інфікованим членистоногим (москітом або зуднем).

30 Сполуки за даним винаходом є особливо активними проти реплікації вірусу Денге. Відомо чотири окремих, але тісно зв'язаних серотипів флавівірусу Денге (DENV-1, -2, -3 і -4). Денге є ендемічним у більшій частині тропічних і субтропічних регіонів по всьому світу, переважно в міських і напівміських областях. Відповідно до Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (WHO) 22,5 мільярда чоловік, з яких 1 мільярд дітей, піддані ризику інфекції DENV (WHO, 2002). Щороку в усьому світі відбувається приблизно від 50 до 100 мільйонів випадків лихоманки Денге [DF], півмільйона випадків гострого захворювання, викликаного Денге (тобто, геморагічна форма лихоманки Денге [DHF] і шок при геморагічній лихоманці Денге [DSS]) і більше ніж 20000 смертей. DHF стала головною причиною госпіталізації та смерті серед дітей в епідемічних областях. У цілому Денге є найпоширенішою причиною арбовірусного захворювання. Через

40 недавні великі спалахи в країнах, розташованих у Латинській Америці, Південно-Східній Азії та Західній частині Тихого Океану (включаючи Бразилію, Пуерто-Ріко, Венесуелу, Камбоджу, Індонезію, В'єтнам, Таїланд), в останні роки кількість випадків Денге сильно збільшилося. Не тільки кількість випадків Денге зростає, оскільки захворювання поширюються на нові області, але і спалахи мають схильність бути більш серйозними.

45 Для попередження та/або боротьби зі захворюванням, викликаним Денге, єдиними доступними способами в цей час є стратегії винищування москітів для боротьби з переносником. Хоча в розробці вакцин проти Денге робляться успіхи, також зустрічається багато складностей. Вони передбачають існування феномена, який називається залежне від антитіла посилення (ADE). Лікування від інфекції, яка викликана одним серотипом, дає довічний імунітет проти такого серотипу, але забезпечує тільки частковий та тимчасовий захист від наступної інфекції, яка викликана одним із інших трьох серотипів. Після інфікування іншим серотипом попередні гетерологічні антитіла утворюють комплекси зі знову інфікуючим серотипом вірусу Денге, але не нейтралізують патоген. Замість цього думали, що вхід вірусу в клітини полегшений, що призводить до неконтрольованої реплікації вірусу та більш високого піку титрів вірусу. Як при первинних, так і вторинних інфекціях, більш високі титри вірусів

50 пов'язані з більше серйозними захворюваннями, викликаними Денге. Оскільки материнські антитіла можуть легко переходити до дитини при годівлі грудьми, це може бути однією з причин, через яку діти більш піддані серйозному захворюванню, викликаному Денге, ніж дорослі.

60 У локалізаціях із двома або декількома серотипами, що поширюються одночасно, які також називаються гіперендемічні області, ризик серйозного захворювання Денге істотно вище через

підвищений ризик піддавання вторинної, більш важкої інфекції. Більше того, у ситуації гіперендемії ймовірність появи більш вірулентних штамів збільшена, що у свою чергу збільшує ймовірність геморагічної форми лихоманки Денге (DHF) або шоку при геморагічній лихоманці Денге.

5 При використанні однієї або декількох сполук за даним винаходом або визначених у даному описі формул:

сполука(и) може(уть) бути введена(ні) тварині або ссавцеві (включаючи людину), яку лікують, будь-яким способом, добре відомим з області техніки, тобто, перорально, інтраназально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, внутрішньовенно, 10 внутрішньоартеріально, парентерально або катетеризацією.

терапевтично ефективна кількість отриманої(их) сполуки(к), особливо для лікування вірусних інфекцій у людей та інших ссавців, переважно являє собою флавівірусну реплікаційну інгібуючу кількість формул, визначених у даному описі, та відповідає кількості, що забезпечує рівень плазми між 1 мкг/мл і 100 мкг/мл, необов'язково 10 мкг/мл.

15 Крім того, даний винахід належить до способу профілактики або лікування вірусних інфекцій у суб'єкта або пацієнта шляхом введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполук за даним винаходом. Терапевтично ефективна кількість сполуки(к), особливо для лікування вірусних інфекцій у людей та інших ссавців, переважно являє собою флавівірусну реплікаційну інгібуючу кількість. Придатне дозування, як правило, перебуває в 20 діапазоні від 0,001 мг до 60 мг, необов'язково, від 0,01 мг до 10 мг, необов'язково, від 0,1 мг до 1 мг на добу на кг маси тіла людей. Залежно від патологічного стану, який лікують, та від стану пацієнта зазначена ефективна кількість може бути розділена на декілька підодиноць на добу або може бути введена при інтервалах більше ніж одна доба.

Як є загальноприйнятим в області техніки, оцінка синергічного ефекту в комбінації 25 лікарського засобу може бути проведена шляхом аналізу кількісного опису взаємодій між окремими лікарськими засобами із застосуванням правила середнього впливу, описаного Chou et al. в Adv. ENzyme Reg. (1984) 22:27. Коротко, це правило затверджує, що взаємодії (синергізм, адитивність, антагонізм) між двома лікарськими засобами можуть бути кількісно виражені зі застосуванням показника адитивності (далі називається CI), який визначений 30 наступним рівнянням:

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

35 де ED_x являє собою дозу першого або, відповідно, другого лікарського засобу, який використовується окремо (1a, 2a) або в комбінації з другим або, відповідно, першим лікарським засобом (1c, 2c), що необхідно для утворення заданого ефекту. Зазначений перший та другий лікарський засіб має синергічні або адитивні або антагоністичні ефекти залежно від $CI < 1$, $CI=1$ або $CI > 1$, відповідно.

40 Синергічна активність фармацевтичних композицій або об'єднаних препаратів за даним винаходом проти вірусної інфекції також може бути легко визначена за допомогою одного або декількох випробувань, таких як без обмеження спосіб ізоболограми, як раніше описано Elion et al. в J. Biol. Chem. (1954) 208:477-488 і Baba et al. в Antimicrob. Agents Chemother. (1984) 25:515-517, із застосуванням EC_{50} для розрахунку фракційної інгібуючої концентрації (далі називається FIC). Якщо мінімальний індекс FIC, що відповідає FIC об'єднаних сполук (наприклад, $FIC_x + FIC_y$), 45 дорівнює 1,0, комбінації є так званими адитивними; якщо він дорівнює від 1,0 до 0,5, комбінація визначена як підсинергічна, і якщо він нижче 0,5, комбінація визначена як синергічна. Якщо мінімальний індекс FIC дорівнює від 1,0 до 2,0, комбінація визначена як підантагоністична і якщо він вище, ніж 2,0, комбінація визначена як антагоністична.

Правило може бути використане щодо комбінації різних протівірусних лікарських засобів за 50 даним винаходом або щодо комбінації протівірусних лікарських засобів за даним винаходом з іншими лікарськими засобами, які проявляють протівірусну активність або які стимулюють імунну відповідь.

Таким чином, даний винахід належить до фармацевтичної композиції або об'єданого препарату з синергічними ефектами проти вірусної інфекції та містить:

55 або

A)

(a) комбінацію двох або декількох сполук за даним винаходом і

(b) необов'язково один або декілька фармацевтичних наповнювачів або фармацевтично прийнятних носіїв,

для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні або попередженні флавівірусної інфекції,

або

B)

5 (с) один або декілька протівірусних агентів і/або імуностимулюючих агентів і

(d) щонайменше одну зі сполук за даним винаходом і

(е) необов'язково один або декілька фармацевтичних наповнювачів або фармацевтично прийнятних носіїв,

10 для одночасного, окремого або послідовного застосування при лікуванні або попередженні флавівірусної інфекції.

Придатні протівірусні агенти для включення в синергічні протівірусні композиції або об'єднані препарати за даним винаходом містять рибавірин.

Придатні імуностимулюючі агенти для включення в синергічні протівірусні композиції або об'єднані препарати за даним винаходом містять інтерферон.

15 Фармацевтична композиція або об'єднаний препарат із синергічною активністю проти вірусної інфекції згідно з даним винаходом можуть містити сполуки за даним винаходом за широким діапазоном вмісту залежно від передбачуваного застосування й очікуваного ефекту препарату. Як правило, вміст сполуки за даним винаходом для включення в синергічні протівірусні композиції за даним винаходом об'єднаного препарату перебуває в діапазоні від 20 0,1 до 99,9 % за масою, переважно, від 1 до 99 % за масою, більш переважно, від 5 до 95 % за масою.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення даного винаходу сполуки за даним винаходом можуть використовуватися в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування або профілактики флавівірусних інфекцій, більш переважно, інфекцій вірусу Денге. 25 Таким чином, даний винахід належить до застосування композиції, що містить:

(а) одну або декілька сполук описаних у даному винаході формул і

(b) один або декілька інгібіторів пікорнавірусних ферментів як біологічно активних агентів у відповідних пропорціях, наприклад, з одержанням синергічного ефекту проти флавівірусної інфекції, зокрема, інфекції, яка викликана вірусом Денге, у ссавців, наприклад, у формі 30 об'єднаного препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування при терапії вірусної інфекції.

У більше загальному змісті, даний винахід належить до сполук формули (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F) і (G), і всіх її варіантів здійснення, які застосовуються як агенти з біологічною активністю (зокрема, з протівірусною активністю) або як діагностичні агенти. Будь-яке зі 35 застосувань, згаданих відносно даного винаходу, може бути обмежене не медичним застосуванням, не терапевтичним застосуванням, не діагностичним застосуванням або винятково *in vitro* застосуванням, або застосуванням, яке пов'язане з клітинами, що віддалені від тварини.

У більше загальному змісті, даний винахід належить до сполук формули (A), (B), (C), (D-1), 40 (D-2), (E), (F), (G), (H), (I), (J), і всіх її варіантів здійснення, які застосовуються як агенти з біологічною активністю (зокрема, з протівірусною активністю) або як діагностичні агенти. Будь-яке зі застосувань, згаданих відносно даного винаходу, може бути обмежене не медичним застосуванням, не терапевтичним застосуванням, не діагностичним застосуванням або винятково *in vitro* застосуванням, або застосуванням, яке пов'язане з клітинами, що віддалені 45 від тварини.

Фахівці даної області техніки також визнають, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в багатьох різних станах протонування в залежності, серед іншого, від значення рН їхнього навколишнього середовища. Тоді як представлені в даному описі структурні формули представляють сполуки тільки в одному з декількох можливих станів протонування, буде 50 зрозумілим, що ці структури є тільки ілюстративними і що даний винахід не обмежений ніяким конкретним станом протонування - мається на увазі, що будь-яка та всі протоновані форми сполук підпадають під обсяг даного винаходу.

Використовуваний у даному описі термін "фармацевтично прийнятні солі" означає терапевтично активні нетоксичні сольові форми, які здатні утворювати сполуки зазначених у 55 даному описі формул. Таким чином, сполуки за даним винаходом необов'язково містять у собі солі представлених сполук, особливо, фармацевтично прийнятні нетоксичні солі, що містять, наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} і Mg^{2+} . Такі солі можуть містити в собі солі, які отримані комбінацією відповідних катіонів, таких як іони лужних і лужноземельних металів або іони амонію й четвертинних аміно з аніонним фрагментом кислоти, типово, карбонової кислоти. 60 Сполуки за даним винаходом можуть нести декілька позитивних або негативних зарядів.

Сумарний заряд сполук за даним винаходом може бути або позитивним, або негативним. Як правило, будь-які зв'язані протиіони обумовлені способами синтезу та/або виділення, за допомогою яких одержували сполуки. Типові протиіони містять у собі без обмеження амоній, натрій, калій, літій, галіди, ацетат, трифторацетат тощо, і їхні суміші. Буде зрозуміло, що ідентичність будь-якого зв'язаного протиіону не є критичною ознакою даного винаходу, і що даний винахід охоплює сполуки разом із будь-яким типом протиіону. Більше того, оскільки сполуки можуть існувати в різноманітних різних формах, передбачається, що даний винахід охоплює не тільки форми сполук, які пов'язані з протиіонами (наприклад, сухі солі), але також і форми, які не пов'язані з протиіонами (наприклад, водні або органічні розчини). Як правило, металеві солі одержували шляхом здійснення взаємодії гідроксиду металу зі сполукою за даним винаходом. Приклади металевих солей, які одержували таким чином, являють собою солі, що містять Li^+ , Na^+ і K^+ . Менш розчинна металева сіль може бути осаждена з розчину більш розчинної солі шляхом додавання придатної сполуки металу. Крім того, солі можуть бути утворені з кислотного додавання певних органічних і неорганічних кислот до основних центрів, типово, амінів, або до кислотних груп. Приклади таких придатних кислот містять у собі, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галоїдоводневі кислоти, наприклад, хлорводневу або бромводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту і т.п.; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксіоцтова, 2-гідроксипропанова, 2-оксипропанова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто, етандіонова), малінова, бурштинова (тобто, бутандіонова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, виннокам'яна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, циклогексансульфамова, саліцилова (тобто, 2-гідроксibenзойна), пара-аміносаліцилова і т.п. Більше того, цей термін також містить у собі сольвати, які здатні утворювати сполуки згідно представлених в описі формул, а також їхні солі, такі як, наприклад, гідрати, алкоголяти і т.п. На закінчення, варто розуміти, що представлені в даному описі композиції містять сполуки за даним винаходом в їх неіонізованій, а також цвіттеріонній формі та комбінації зі стехіометричними кількостями води, як у гідратах.

Також в обсяг даного винаходу включені солі вихідних сполук із однією або декількома амінокислотами, особливо, амінокислотами природного походження, виявлені як білкові компоненти. Як правило, амінокислота являє собою кислоту, що несе бічний ланцюг із основною або кислотною групою, наприклад, лізин, аргінін або глутамінову кислоту, або нейтральною групою, такою як гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Сполуки за даним винаходом також містять у собі їх фізіологічно прийнятні солі. Приклади фізіологічно прийнятних солей сполук за даним винаходом містять у собі солі, отримані з придатної основи, наприклад, лужного металу (наприклад, натрій), лужноземельного (наприклад, магній), амонію та NX_4^+ (де X являє собою C_1 - C_4 алкіл). Фізіологічно прийнятні солі атома водню або аміногрупи містять у собі солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, молочна, фумарова, виннокам'яна, малеїнова, малінова, яблучна, ізетинова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічних сульфонових кислот, таких як метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова та пара-толуолсульфонова кислоти; і неорганічних кислот, таких як хлорводнева, сірчана, фосфорна та сульфамова кислоти. Фізіологічно прийнятні солі сполуки, що містить гідроксигрупи, містять у собі аніон зазначеної сполуки в комбінації з придатним катіоном, таким як Na^+ і NX_4^+ (де X типово незалежно вибраний з H або C_1 - C_4 алкільної групи). Проте, солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними, також можуть бути використані, наприклад, при одержанні або очищенні фізіологічно прийнятної сполуки. Всі солі, отримані або не отримані з фізіологічно прийнятної кислоти або основи, перебувають у межах обсягу даного винаходу.

Переважаючими аніонами для утворення фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей є ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітарtrat, бромід, едетат кальцію, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нітрат, памоат (ембонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тарtrat, теоклат, триетіодид і т.п.

Переважаючими катіонами для утворення фармацевтично прийнятних основних солей є бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглюмін, прокаїн і т.п.; і ті, які утворені з металевих катіонів, таких як алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, цинк і т.п.

Використовуваний у даному описі, і якщо не відзначено інше, термін "енантіомер" означає кожну окрему оптично активну форму сполуки за даним винаходом із оптичною чистотою або

енантиомерним надлишком (як визначено стандартними способами з відомої області техніки) щонайменше 80 % (тобто, щонайменше 90 % одного енантіомеру і якнайбільше 10 % іншого енантіомеру), переважно, щонайменше 90 % і більш переважно щонайменше 98 %.

Використовуваний у даному описі термін "ізомери" означає всі можливі ізомерні форми, що включають у себе таутомерні та стереохімічні форми, які можуть мати сполуки формул згідно з даним винаходом, але не включаючи позиційні ізомери. Як правило, представлені в даному описі структури є прикладами тільки однієї таутомерної або резонансної форми сполук, але також розглянуті відповідні альтернативні конфігурації. Якщо не відзначено інше, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери і енантіомери (оскільки сполуки формул за даним винаходом можуть містити щонайменше один хіральний центр) основної молекулярної структури, а також стереохімічно чисті або збагачені сполуки. Більш конкретно, стереогенні центри можуть бути або в R-, або в S-конфігурації та багаторазові зв'язки можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію.

Чисті ізомерні форми зазначених сполук визначені як ізомери, які в основному не містять інших енантіомерних або діастереомерних форм тієї самої основної молекулярної структури. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" або "хіральний чистий" належить до сполук зі стереоізомерним надлишком щонайменше приблизно 80 % (тобто, щонайменше 90 % одного ізомеру і якнайбільше 10 % інших можливих ізомерів), переважно щонайменше 90 %, більш переважно щонайменше 94 % і найбільше переважно щонайменше 97 %. Терміни "енантиомерно чистий" та "діастереомерно чистий" варто розуміти подібним чином, з огляду на енантіомерний надлишок, відповідно, діастереомерний надлишок, розглянутої суміші.

Поділ стереоізомерів виконували стандартними способами, відомими фахівцям даної області техніки. Один енантіомер сполуки за даним винаходом може бути відділений в основному вільним від його протилежного енантіомеру способом, таким як утворення діастереомерів із застосуванням оптично активних поділяючих агентів ("Stereochemistry of CarboN CompouNds", (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Поділ ізомерів у суміші може бути виконаний будь-яким придатним способом, включаючи: (1) утворення іонних, діастереомерних солей з хіральними сполуками і поділ фракційною кристалізацією або іншими способами, (2) утворення діастереомерних сполук із хіральними дериватизуючими реагентами, поділ діастереомерів і перетворення в чисті енантіомери, або (3) енантіомери можуть бути розділені безпосередньо при хіральних умовах. При способі (1) діастереомерні солі можуть бути утворені шляхом здійснення взаємодії енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, а-метил-*b*-фенілетиламін (амфетамін) і т.п., з асиметричними сполуками, що несуть кислотні функціональні групи, такі як карбонова кислота та сульфенова кислота. Діастереомерні солі можуть бути спровоковані до поділу фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для поділу оптичних ізомерів аміносполук додавання хіральних карбонових або сульфенових кислот, таких як камфорсульфенова кислота, виннокам'яна кислота, мигдальна кислота або молочна кислота, може призвести до утворення діастереомерних солей. Альтернативно, способом (2) розщеплюваний субстрат може взаємодіяти з одним енантіомером хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (Eliel, E. aNd WileN, S. (1994) Stereochemistry of OrgaNic CompouNds, JohN Wiley & SoNs, INc., p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути утворені шляхом здійснення взаємодії асиметричних сполук із енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, такими як ментильні похідні, з наступним поділом діастереомерів і гідролізом із одержанням вільного, енантіомерно збагаченого ксантену. Спосіб визначення оптичної чистоти містить у собі утворення хіральних складних ефірів, таких як ментильний складний ефір або складний ефір Мошера, а-метокси-а-(трифторметил)фенілацетат (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемічної суміші й аналіз спектра ЯМР на присутність двох атропізомеричних діастереомерів. Стабільні діастереомери можуть бути розділені та виділені нормальною- і звернено-фазовою хроматографією з наступними способами поділу атропізомеричних нафтилізохінолінів (Hoye, T., WO 96/15111). При способі (3) рацемічну суміш двох асиметричних енантіомерів розділяли за допомогою хроматографії зі застосуванням хіральної нерухомої фази. Придатними хіральними нерухомими фазами є, наприклад, полісахариди, зокрема, похідні целюлози або амілози. Комерційно доступними хіральними нерухомими фазами на основі полісахариду є ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, °F, OG, OJ й OK і Chiralpak™ AD, AS, OP(+) і OT(+). Відповідні елюенти або рухомі фази для застосування в комбінації зі зазначеними полісахаридними хіральними нерухомими фазами являють собою гексан і т.п., модифікований спиртом, таким як етанол, ізопропанол і т.п. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman aNd Hall, New York; Okamoto,

(1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378).

Терміни цис- і транс- у даному описі використовували відповідно до номенклатури по
 5 Хімічній реферативній службі та містять у собі посилання на положення замісників на кільцевому фрагменті. Абсолютна стереохімічна конфігурація сполук формули (1) може бути легко визначена фахівцями даної області техніки із застосуванням добре відомих способів, таких як, наприклад, рентгенографія.

Сполуки за даним винаходом можуть бути складені з традиційними носіями і
 10 наповнювачами, які можуть бути вибрані відповідно до стандартної практики. Таблетки будуть містити наповнювачі, гліданти, заповнювачі, сполучні та т.п. Водні склади одержували в стерильній формі, і якщо вони призначені для доставки відмінним від перорального введення способом, як правило, вони будуть ізотонічними. Склади необов'язково містять наповнювачі, які викладені в "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) і містять у собі аскорбінову кислоту й
 15 інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, такі як EDTA, вуглеводи, такі як декстрин, гідроксіалкілцелюлоза, гідроксіалкілметилцелюлоза, стеаринова кислота та т.п.

Далі, використовуваний за даним винаходом термін "фармацевтично прийнятний носій" означає будь-який матеріал або речовину, з яким активний інгредієнт складений з метою
 20 полегшення його нанесення або поширення на локус, що лікують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування або розсіювання зазначеної композиції, та/або з метою полегшення його зберігання, транспортування або обробки без ослаблення його ефективності. Фармацевтично прийнятний носій може бути у твердій формі, або в рідкій, або в газоподібній, яку стискали з утворенням рідини, тобто композиції за даним винаходом можуть придатним чином використовуватися як концентрати, емульсії, розчини, грануляти, дисти, спреї, аерозолі,
 25 суспензії, мазі, креми, таблетки, пелети або порошки.

Придатні фармацевтичні носії для застосування в деяких фармацевтичних композиціях й їхньому складі є добре відомими фахівцям даної області техніки, і немає ніякого конкретного обмеження щодо їхнього вибору в межах даного винаходу. Також вони можуть містити в собі
 30 добавки, такі як змочувальні агенти, диспергатори, клейкі речовини, адгезиви, емульгатори, розчинники, покриття, протибактеріальні та протигрибкові агенти (наприклад, фенол, сорбінова кислота, хлорбутанол), ізотонічні агенти (такі як цукри або хлорид натрію) і т.п., за умови, що вони відповідають фармацевтичній практиці, тобто, носії та добавки, які не створюють необоротне ушкодження ссавцем. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути отримані будь-яким відомим способом, наприклад, однорідним змішуванням, покриттям і/або
 35 подрібнюванням активних інгредієнтів одностадійним або багатастадійними процедурами з вибраним матеріалом-носієм і, за необхідністю, з іншими добавками, такими як поверхнево-активні агенти. Також вони можуть бути отримані мікронізацією, наприклад, з метою одержання їх у формі мікросфер, що зазвичай характеризуються діаметром від приблизно 1 до 10 гм, а саме для виготовлення мікрокапсул для контрольованого або вповільненого вивільнення
 40 активних інгредієнтів.

Використовувані у фармацевтичних композиціях за даним винаходом придатні поверхнево-активні агенти, також відомі як емульгатор або емульсифікатор, являють собою неіонні, катіонні й/або аніонні речовини з гарними емульгуючими, диспергуючими і/або змочувальними властивостями. Придатні аніонні поверхнево-активні речовини включають як розчинні у воді
 45 мила, так і розчинні у воді синтетичні поверхнево-активні агенти. Придатні мила являють собою лужні або лужноземельні металеві солі, не заміщені або заміщені амонійні солі вищих жирних кислот (C₁₀-C₂₂), наприклад, натрієві або калієві солі олеїнової або стеаринової кислоти, або суміші натуральної жирної кислоти, які отримують з кокосового масла або талового масла. Синтетичні поверхнево-активні речовини містять у собі натрієві або кальцієві солі поліакрилових
 50 кислот; сульфонати і сульфати жирних кислот; похідні сульфонованих бензімідазолів й алкіларилсульфонати. Сульфонати або сульфати жирних кислот, як правило, перебувають у формі лужних або лужноземельних металевих солей, не заміщених амонійних солей або амонійних солей, заміщених алкільним або ацильним радикалом із 8-22 атомами вуглецю, наприклад, натрієвої або кальцієвої солі лігносульфонової кислоти або додецилсульфофосфатної
 55 або суміші сульфатів жирного спирту, яка отримана з природних жирних кислот, лужних або лужноземельних металевих солей складних ефірів сірчаної або сульфонової кислоти (наприклад, лаурилсульфат натрію) і сульфонової кислоти адуктів жирного спирту/етиленоксиду. Придатні сульфоновані бензімідазольні похідні переважно містять 8-22 атома вуглецю. Приклади алкіларилсульфонатів являють собою натрієві, кальцієві або аміноспиртові солі
 60 додецилбензолсульфонової кислоти або дибутілнафталінсульфонової кислоти або продукту

конденсації нафталінсульфонової кислоти/формальдегіду. Також придатними є відповідні фосфати, наприклад, солі складного ефіру фосфорної кислоти й адукт пара-нонілфенолу з етилен- і/або пропіленоксидом, або фосфоліпіди. Придатними для цієї мети фосфоліпідами є природні (мають походження з тваринних або рослинних клітин) або синтетичні фосфоліпіди

5 цефалінового або лецитинового типу, такі як, наприклад, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилгліцерин, лізолецитин, кардіоліпін, діоктанілфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін і їхні суміші.

Придатні неіонні поверхнево-активні речовини містять у собі поліетоксильовані та поліпропоксильовані похідні алкілфенолів, жирних спиртів, жирних кислот, аліфатичних амінів

10 або амідів, що містять щонайменше 12 атомів вуглецю в молекулі, алкіларенсульфонати і діалкілсульфосукцинати, такі як похідні полігліколевого ефіру аліфатичних і циклоаліфатичних спиртів, насичених і ненасичених жирних кислот і алкілфенолів, причому зазначені похідні переважно містять 3-10 груп гліколевого ефіру та 8-20 атомів вуглецю в (аліфатичному) вуглеводневому фрагменті та 6-18 атомів вуглецю в алкільному фрагменті алкілфенолу.

15 Додаткові придатні неіонні поверхнево-активні речовини являють собою розчинні у воді адукти поліетиленоксиду з поліпропіленгліколем, етилендіамінополіпропіленгліколь, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю в алкільному ланцюзі, адукти якого містять від 20 до 250 груп етиленгліколевого ефіру та/або від 10 до 100 груп пропіленгліколевого ефіру. Як правило, такі сполуки містять від 1 до 5 етиленгліколевих одиниць на одиницю пропіленгліколя. Типові

20 приклади неіонних поверхнево-активних речовин являють собою нонілфенол-поліетоксіетанол, полігліколеві ефіри касторового масла, адукти поліпропілену/поліетиленоксиду, трибутилфеноксиполіетоксіетанол, поліетиленгліколь й октилфеноксиполіетоксіетанол. Складні жирнокислотні ефіри поліетиленсорбітану (такі як поліоксіетиленсорбітантриолеат), гліцерин, сорбітан, сахароза та пентаеритритол також являють собою придатні неіонні поверхнево-

25 активні речовини.

Придатні катіонні поверхнево-активні речовини містять у собі четвертинні амонійні солі, зокрема, галіди, що містять 4 вуглеводневих радикали, необов'язково заміщені галогеном, фенілом, заміщеним фенілом або гідрокси; наприклад, четвертинні амонійні солі, що містять як

30 N-замісник щонайменше один C8-C22 алкільний радикал (наприклад, цетил, лаурил, пальмітил, міристил, олеїл і т.п.) і, як додаткові замісники, не заміщені або галогеновані нижчі алкільні, бензильні та/або гідрокси-нижчі алкільні радикали.

Більш докладний опис поверхнево-активних агентів, що підходять для цієї мети, може бути виявлено, наприклад, в "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tenside-Taschenbuch", 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) і

35 "Encyclopedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Сполуки за даним винаходом і їх фізіологічно прийнятні солі (далі спільно називаються активні інгредієнти) можуть бути введені будь-якими шляхом, що підходить для стану, який лікують, придатні шляхи включають пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включаючи очний, трансбукальний та сублінгвальний), вагінальний та парентеральний (включаючи

40 підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, підоболонковий та епідуральний). Переважний шлях введення може змінюватися, наприклад, зі станом реципієнта.

Тоді як для активних інгредієнтів є можливим введення їх окремо, переважно надавати їх як фармацевтичні складки. Складки, як і для ветеринарного застосування, так і для застосування людиною, за даним винаходом містять щонайменше один активний інгредієнт, як описано вище,

45 разом із одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, відповідно та необов'язково іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій(и) необов'язково є "прийнятним(и)" у тому розумінні, щоб бути сумісним(и) з іншими інгредієнтами складу та бути не шкідливими для їхнього реципієнта. Складки містять носії, які підходять для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи трансбукальний та сублінгвальний), вагінального або

50 парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньошкірне, підоболонкове та епідуральне) введення. Складки зручно можуть бути представлені в стандартній лікарській формі та можуть бути отримані будь-яким зі способів, добре відомих із області фармації. Такі способи містять у собі стадію приведення в об'єднання активного інгредієнта з носієм, який становить один або декілька допоміжних інгредієнтів. У

55 загальному випадку, складки отримували шляхом рівномірного та безпосереднього приведення в об'єднання активного інгредієнта з рідкими носіями або дрібнодисперсними твердими носіями або з тим, і іншим, і потім, при необхідності, надання форми продукту.

Складки за даним винаходом, які підходять для перорального введення, можуть бути представлені як дискретні одиниці, такі як капсули, крохмальні капсули або таблетки, кожна

60 містить визначену кількість активного інгредієнта; у вигляді порошку або гранул; у вигляді

розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії олії-у-воді або рідкої емульсії вода-в-олії. Активний інгредієнт також може бути присутнім як боліус, електуарій або паста.

Таблетка може бути отримана шляхом здавлювання або пресування, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Здавлені таблетки можуть бути отримані шляхом здавлювання у придатному пристрої активного інгредієнта в сипучій формі, наприклад, у вигляді порошку або гранул, необов'язково змішаного зі сполучною, змазуючою речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Спресовані таблетки можуть бути отримані пресуванням у придатному пристрої суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково можуть бути покриті або бути шорсткуватими, і вони можуть бути складені з одержанням повільного або контрольованого вивільнення в них активного інгредієнта. Для очних інфекцій або інфекцій інших зовнішніх тканин, наприклад, рота та шкіри, склади необов'язково наносили у вигляді місцевої мазі або крему, що містить активний(і) інгредієнт(и) у кількості, наприклад, від 0,075 до 20 % маса/маса (включаючи активний(і) інгредієнт(и) у діапазоні від 0,1 % і 20 % з кроком 0,1 % маса/маса, наприклад, 0,6 % маса/маса, 0,7 % маса/маса тощо), переважно, від 0,2 до 15 % маса/маса та найбільш переважно, від 0,5 до 10 % маса/маса. При складанні у вигляді мазі активні інгредієнти можуть бути використані або з парафіновою, або з мазевою основою, що змішується з водою. Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути складені у вигляді крему з кремовою основою олії-у-воді. При необхідності водна фаза кремової основи може містити в собі, наприклад, щонайменше 30 % маса/маса багатоатомного спирту, тобто спирту з двома або декількома гідроксильними групами, такими як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (включаючи PEG400) та їхні суміші. Місцеві склади можуть бажано містити в собі сполуку, яка підсилює поглинання або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші уражені зони. Приклади таких дермальних посилюючих проникнення агентів містять у собі диметилсульфоксид і зв'язані аналоги.

Масляна фаза емульсії за даним винаходом може бути складена з відомих інгредієнтів відомим способом. Тоді як фаза може містити тільки емульсифікатор (в інших випадках відомий як емульгатор), бажаним є вміст суміші щонайменше одного емульсифікатора з жиром або маслом або з жиром і маслом. Необов'язково, гідрофільний емульсифікатор включений до складу разом із ліпофільним емульсифікатором, що діє як стабілізатор. Також є переважним включати і масло, і жир. Разом емульгатор(и) з або без стабілізатора(ів) становлять так званий емульгуючий віск, і віск разом із маслом і жиром становить так звану емульгуючу мазеву основу, яка утворює масляну дисперсну фазу кремових складів.

Вибір придатних масел або жирів для складу заснований на досягненні бажаних косметичних властивостей, тому що розчинність активної сполуки в більшості масел, які ймовірно використовуються у складах фармацевтичних емульсій, дуже низька. Таким чином, крем необов'язково повинен бути нежирним, що не залишає плям і змиваним продуктом із придатною консистенцією з метою уникнення протікання з туб або інших контейнерів. Можуть бути використані моно- або діосновні алкільні складні ефіри з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий складний діефір жирних кислот кокосового масла, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів із розгалуженим ланцюгом, відомих як Crodamol CAP, останні три були переважними складними ефірами. Вони можуть бути використані окремо або в комбінації залежно від необхідних властивостей. Альтернативно, можуть бути використані ліпіди з високою точкою плавлення, такі як білий м'який парафін і/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

Склади, що підходять для місцевого нанесення на око, також містять у собі очні краплі, де активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, особливо, у водному розчиннику для активного інгредієнта. Активний інгредієнт необов'язково присутній у таких складах у концентрації від приблизно 0,5 до 20 %, переважно, від 0,5 до 10 %, зокрема, приблизно 1,5 % маса/маса. Склади, що підходять для місцевого застосування в роті, містять у собі коржики, які містять активний інгредієнт в ароматизованій основі, як правило, сахарозу та гуміарабік або трагакантову камедь; пастилки, які містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахарозу та гуміарабік; і рідини для полоскання рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Склади для ректального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторію з придатною основою, що містить, наприклад, какао-масло або саліцилат. Склади, що підходять для назального введення, якщо носієм є тверда речовина, містять у собі великий порошок із розміром частинок, наприклад, у діапазоні від 20 до 500 мікрон (включаючи розмір частинок у

діапазоні від 20 до 500 мікрон із кроком у 5 мікрон, наприклад, 30 мікрон, 35 мікрон тощо), які вводили способом, при якому використовували вдих, наприклад, швидким вдиханням через носовий канал із контейнера порошку, що тримали близько до носа. Придатні склади, де носієм є рідина, для введення у вигляді, наприклад, назального спрею або у вигляді назальних крапель, містять у собі водні або масляні розчини активного інгредієнта. Склади, що підходять для аерозольного застосування, можуть бути отримані традиційними способами і можуть бути доставлені за допомогою інших терапевтичних агентів.

Склади, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені у вигляді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреєвих складів, що містять додатково до активного інгредієнта такі носії, які з відомого рівня техніки є придатними.

Склади, що підходять для парентерального введення, містять у собі водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і рідкі фази, які роблять склад ізотонічним із кров'ю передбачуваного реципієнта; і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити в собі суспендуючі агенти і загусники. Склади можуть бути представлені в одnodозових або багатордозових контейнерах, наприклад, герметизованих ампулах і посудинах, і можуть зберігатися за умови сушіння сублімацією (ліофілізування), при якому потрібне тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Непередбачувані ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути отримані зі стерильних порошоків, гранул і таблеток раніше описаного виду.

Переважними одиницями дозованих складів є такі, які містять добову дозу або одиницю добової піддози, як описано вище, або його придатну фракцію, активного інгредієнта.

Варто розуміти, що додатково до конкретно згаданих вище інгредієнтів склади за даним винаходом можуть містити в собі інші агенти, традиційні в області техніки, беручи до уваги тип розглянутого складу, наприклад, придатні для перорального введення можуть містити в собі ароматизатори.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані з одержанням фармацевтичних складів контрольованого вивільнення, що містять як активний інгредієнт одну або декілька сполук за даним винаходом ("склади контрольованого вивільнення"), у яких вивільнення активного інгредієнта може контролюватися та регулюватися для дозволу менш частого дозування або для поліпшення фармакокінетичного профілю або профілю токсичності сполуки за даним винаходом. Склади контрольованого вивільнення, адаптовані для перорального введення, при якому дискретні одиниці містять одну або декілька сполук за даним винаходом, можуть бути отримані традиційними способами.

Додаткові інгредієнти можуть бути включені до складу для контролю тривалості дії активного інгредієнта в композиції. Таким чином, композиції контрольованого вивільнення можуть бути отримані шляхом вибору придатних полімерних носіїв, таких як, наприклад, складних поліефірів поліамінових кислот, полівінілпіролідону, співполімерів етилену та вінілацетату, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, протаміну сульфату і т.п. Швидкість вивільнення лікарського засобу та тривалість дії також можуть контролюватися включенням у частинки активного інгредієнта, наприклад, мікрокапсули, полімерної речовини, такої як гідрогелі, полімолочна кислота, гідроксиметилцелюлоза, поліметилметакрилат й інші вищеописані полімери. Такі способи передбачають колоїдні системи доставки лікарського засобу, такі як ліпосоми, мікросфери, мікроемульсії, наночастинки, нанокапсули тощо. Залежно від шляху введення фармацевтичної композиції можуть бути необхідні захисні покриття. Фармацевтичні форми, що підходять для ін'єктованого застосування, включають стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для їхнього непередбачуваного отримання. Таким чином, типові носії для цієї мети включають біологічно сумісні водні буфери, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та т.п., і їхні суміші.

Зважаючи на те, що якщо декілька активних інгредієнтів використовували в комбінації, вони не обов'язково виводять їх об'єднаний терапевтичний ефект безпосередньо в той самий час у ссавця, якого лікували, відповідна композиція також може бути у формі медичного набору або упакування, що містить два інгредієнти в окремих, але суміжних сховищах або відділеннях. Таким чином, відповідно до останнього контексту, кожний активний інгредієнт може бути складений деяким чином, що підходить для шляху введення, який відрізняється для іншого інгредієнта, наприклад, один із них може бути у формі перорального або парентерального складу, тоді як інший перебуває у формі ампули для внутрішньовенної ін'єкції або аерозолі.

Інший варіант здійснення даного винаходу належить до різних форм попередника або "проліків" сполук за даним винаходом. Може бути бажаним скласти сполуки за даним винаходом у формі хімічних речовин, які самі по собі не є істотно біологічно активними, але які при доставці тварині будуть піддаватися хімічній взаємодії, яка каталізується нормальним

функціонуванням організму тварини, *inter alia*, ферментами, що є присутніми у шлунку або в сироватці крові, причому зазначена хімічна взаємодія має ефект вивільнення сполуки, як визначено в даному описі. Таким чином, термін "проліки" належить до цих речовин, які перетворені *in vivo* в активний фармацевтичний інгредієнт.

Проліки за даним винаходом можуть бути будь-якої форми, що підходить для розроблювача, наприклад, складні ефіри є не обмежуваними загальними формами проліків. Проте, у цьому випадку проліки можуть обов'язково існувати у формі, де ковалентний зв'язок розщеплюється при дії ферменту, який присутній на наміченому місці. Наприклад, С-С ковалентний зв'язок може бути селективно розщеплений одним або декількома ферментами на зазначеному наміченому місці та, таким чином, можуть бути використані проліки у формі, відмінній від легко гідролізованого попередника, *inter alia* складного ефіру, амідів і т.п. Аналог активного фармацевтичного інгредієнта у проліках може характеризуватися різними структурами, такими як амінокислотна або пептидна структура, алкільними ланцюгами, фрагментами цукрів тощо, як відомо з рівня техніки.

В цілях даного винаходу термін "терапевтично придатні проліки" у представленому описі визначений як "сполуки, модифіковані так, щоб бути перетвореними *in vivo* у терапевтично активну форму або одним, або множинними біологічними перетвореннями при контакті з тканинами тварини, ссавця або людини, яким вводили проліки і без надмірної токсичності, подразнення або алергійної реакції та з досягненням заданого терапевтичного результату".

Більш конкретно, використовуваний у даному описі термін "проліки" належить до неактивної або значно менш активної похідної сполуки за даним винаходом, яка піддана мимовільній або ферментативній трансформації в організмі для вивільнення фармакологічно активної форми сполуки. Для змістовного обсягу посилалися на Rautio J. et al. ("Prodrugs: design and clinical applications" *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, doi: 10.1038/Nrd2468).

Сполуки за даним винаходом необов'язково ковалентно пов'язані з нерозчинним матриксом і використовуються для афінної хроматографії (поділів), залежно від природи груп сполук, наприклад, сполуки з бічним арилом застосовні в поділах методом гідрофобної афінної хроматографії.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані зі застосуванням ряду хімічних реакцій, добре відомих фахівцям даної області техніки, у цілому становлячи спосіб отримання зазначених сполук, і вони представлені далі. Додатково описані способи призначені тільки як приклади і не призначені обмежувати обсяг даного винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані відповідно до загальної процедури, представленої на наступних схемах.

Схема 1:

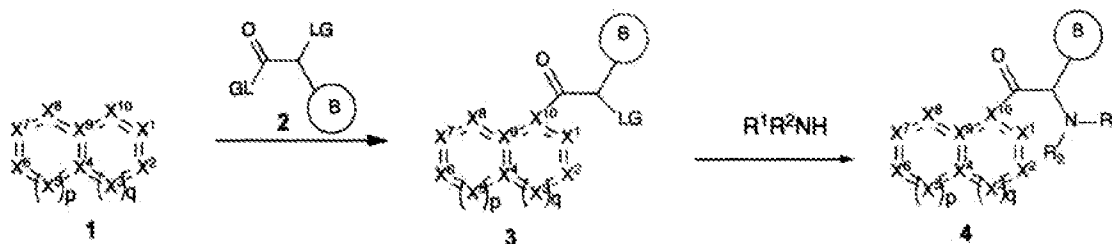


Схема 1: всі B, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, p, q і LG такі самі, як описані для сполук за даним винаходом і її варіантів здійснення та формул.

Похідні загальної формули 1 (комерційно доступні або синтезовані процедурами, відомими фахівцям даної області техніки) можуть взаємодіяти з проміжними сполуками формули 2 (комерційно доступними або синтезованими процедурами, відомими фахівцям даної області техніки), де LG незалежно вибраний з хлору, броду і йоду (більш переважно, хлору) в апротонному розчиннику (наприклад, толуолі, дихлорметані, дихлоретані та т.п.) при температурі, що піднімається від 0 до 100 °C з отриманням проміжних сполук формули 3. У випадку X¹⁰=C або CH, може вимагатися каталізатор (наприклад, AlCl₃, Et₂AlCl, ZrCl₄ і т.п.) або основа (наприклад, піридин, DBN, DMAP і т.п.). Більше інформації може бути виявлено у наступних посиланнях: *Tetrahedron* 29, 971-976, 1973; *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 24, 2010; *J. Org. Chem.* 2011, 76, 4753-4758. У випадку X¹⁰=N, сполуки формули 1 можуть бути перетворені у сполуки формули 3 шляхом здійснення взаємодії з проміжними сполуками формули 2 після стандартних умов амідного зв'язування. Відхідна група (LG) з проміжних сполук формули 3 можуть бути переміщені амінами формули R¹R²NH (комерційно доступні або синтезовані) після процедур, відомих фахівцям даної області техніки або як викладений у прикладах нижче з отриманням бажаних сполук формули 4.

Альтернативно, сполуки за даним винаходом також можуть бути отримані відповідно до загальної процедури, яка представлена на наступній схемі.

Схема 2:

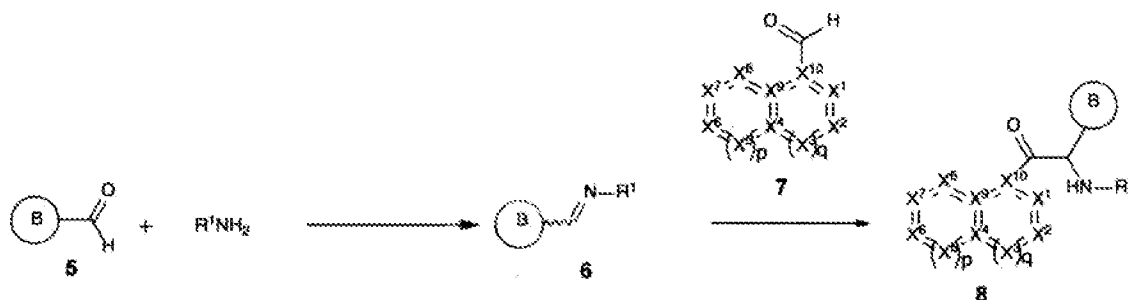


Схема 2: всі B, R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , p і q такі самі, як описані для сполук за даним винаходом і її варіантів здійснення та формул.

Альдегіди загальної формули 5 можуть взаємодіяти з амінами формули R^1NH_2 з отриманням імінів загальної формули 6, які можуть взаємодіяти з проміжними сполуками формули 7 (комерційно доступними або синтезованими процедурами, відомими фахівцям даної області техніки, або які викладені у прикладах нижче), де X^{10} являє собою атом вуглецю, у присутності каталізатора, такого як 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-іл хлорид, з отриманням бажаних сполук формули 8. Більш докладна інформація може бути виявлена в Chem. CommuN., 2007, 852–854.

Відповідно до іншого варіанта здійснення сполуки за даним винаходом також можуть бути синтезовані відповідно до загальної процедури, яка викладена на наступній схемі.

Схема 3:

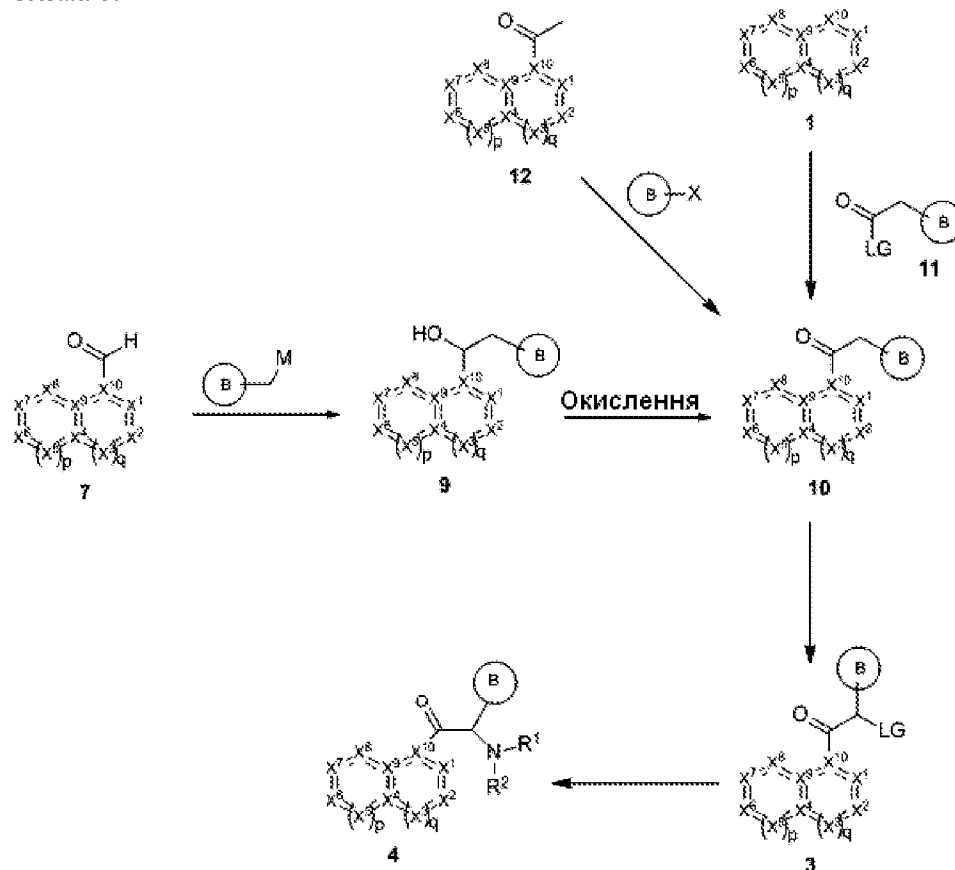


Схема 3: всі B, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , p, q і LG такі самі, як описані для сполук за даним винаходом і її варіантів здійснення та формул.

Похідні загальної формули 1, де X^{10} вибраний тільки з C або CH (комерційно доступні або синтезовані процедурами, відомими фахівцям даної області техніки), можуть взаємодіяти з проміжними сполуками формули 11 (комерційно доступними або синтезованими процедурами, відомими фахівцям даної області техніки), де LG являє собою відхідну групу, таку як хлор, бром

- і йод, при умовах Фріделя-Крафтса, з отриманням проміжних сполук формули 10. Альтернативно, проміжні сполуки формули 10 також можуть бути отримані конденсацією реактиву Гріньяра або літійорганічних похідних із амідними похідними (переважно, похідні амиду Вайнреба), як відомо фахівцям даної області техніки. Ці проміжні сполуки формули 10 можуть
- 5 бути перетворені у проміжні сполуки формули 3, де LG являє собою галоген, такий як хлор, бром або йод, після взаємодій, відомих фахівцям даної області техніки, або як викладено у прикладах нижче. Проміжні сполуки формули 10, де В вибраний тільки з арилу або гетероарилу, можуть бути отримані α -арилюванням кетону формули 12 з галогеноарилом або галогеногетероарилом у присутності каталізатора (наприклад, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_3$ і т.п.),
- 10 ліганду (наприклад, BINAP, XaNtphos , PtBu_3 і т.п.) та основи (наприклад, NaOtBu , K_3PO_4 і т.п.). Більше інформації може бути виявлено за наступними посиланнями: J. Am. Chem. Soc. 1997, 11108-11109 і J. Am. Chem. Soc. 1999, 1473-1478. Альтернативно, проміжні сполуки формули 9 також можуть бути отримані з альдегідів формули 7, де X^{10} вибраний тільки з C або CH, і реагентів загальної формули 8, де M являє собою Li або MgCl або MgBr, після реакції
- 15 окислювання, яка відома фахівцям даної області техніки. Сполуки, які представляють інтерес, із загальною формулою 4 можуть бути отримані з проміжних сполук 3, як описано на схемі 1.

Далі представлені аббревіатури, які використовуються в описі, зокрема, на схемах і прикладах:

BOC	трет-Бутилоксикарбоніл
DBU	1,8-Діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен
DBN	1,5-Діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ен
DIPEA	Діізопропілетиламін
DMAP	4-Диметиламінопіридин
DMF	N, N-Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
е. н.	Енантімерний надлишок
екв.	Еквівалент
год.	Година
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
хв	Хвилини
NMP	N-Метил-2-піролідон
TBDMSCl	трет-Бутилдиметилхлорсилан
THF	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
t _r	Час утримання

- Приклади
- 20 Наступні приклади передбачені з метою ілюстрації даного винаходу та у жодному разі їх не слід інтерпретувати як обмежуючий обсяг даного винаходу.

Частина А являє собою отримання сполук (проміжних сполук і готових сполук), тоді як частина В являє собою фармакологічні приклади.

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-062	
CPD-033		CPD-043		CPD-063	
CPD-034		CPD-044		CPD-064	
CPD-035		CPD-045		CPD-065	
CPD-036		CPD-046		CPD-066	
CPD-037		CPD-047		CPD-067	
CPD-038		CPD-048		CPD-068	
CPD-039		CPD-049		CPD-069	
CPD-040		CPD-050		CPD-070	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170		CPD-180	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-182		CPD-202	
CPD-183		CPD-183		CPD-203	
CPD-184		CPD-184		CPD-204	
CPD-185		CPD-185		CPD-205	
CPD-186		CPD-186		CPD-206	
CPD-187		CPD-187		CPD-207	
CPD-188		CPD-188		CPD-208	
CPD-189		CPD-189		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

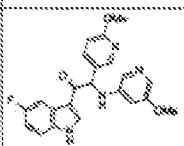
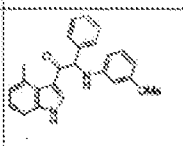
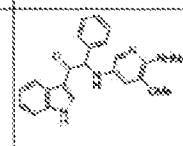
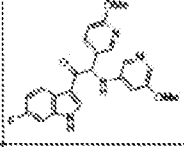
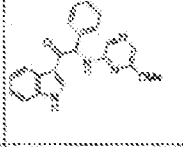
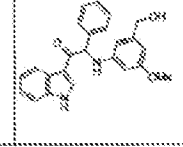
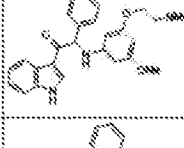
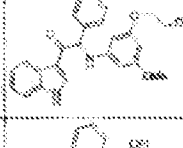
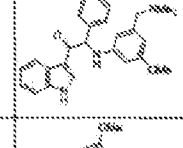
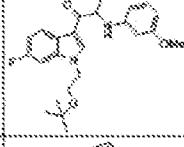
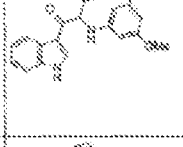
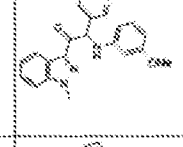
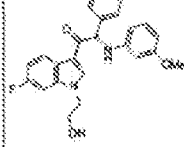
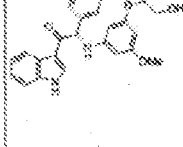
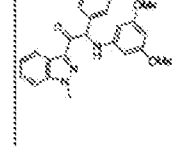
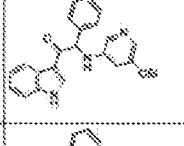
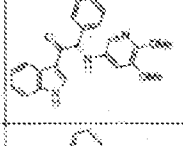
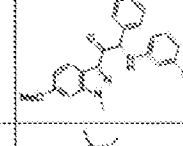
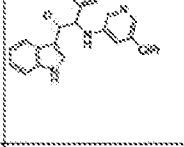
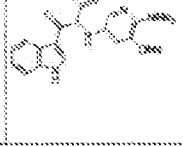
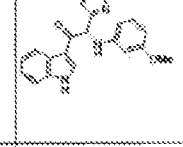
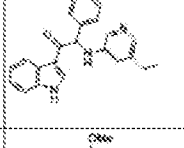
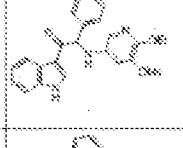
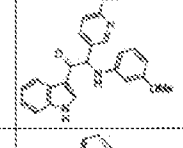
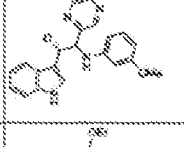
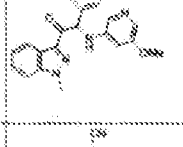
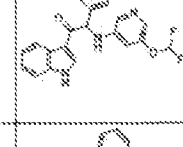
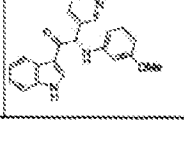
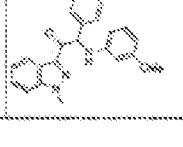
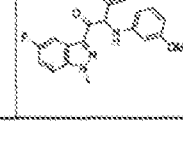
Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	
CPD-280		CPD-290		CPD-300	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	
CPD-303		CPD-313		CPD-323	
CPD-304		CPD-314		CPD-324	
CPD-305		CPD-315		CPD-325	
CPD-306		CPD-316		CPD-326	
CPD-307		CPD-317		CPD-327	
CPD-308		CPD-318		CPD-328	
CPD-309		CPD-319		CPD-329	
CPD-310		CPD-320		CPD-330	

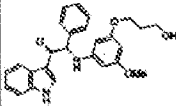
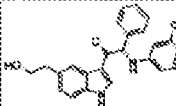
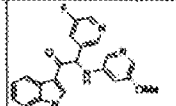
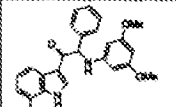
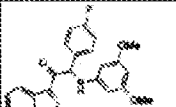
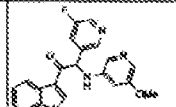
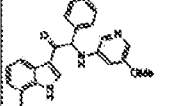
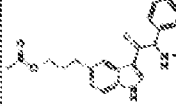
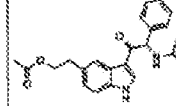
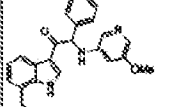
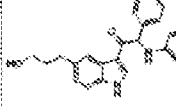
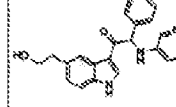
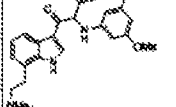
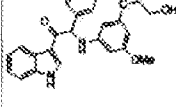
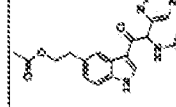
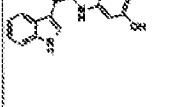
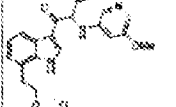
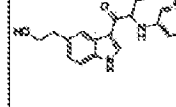
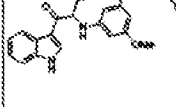
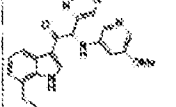
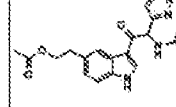
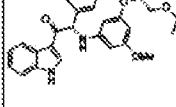
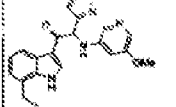
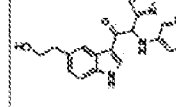
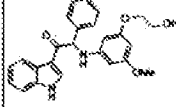
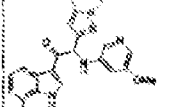
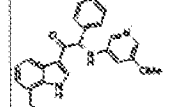
Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-331		CPD-341		CPD-351	
CPD-332		CPD-342		CPD-352	
CPD-333		CPD-343		CPD-353	
CPD-334		CPD-344		CPD-354	
CPD-335		CPD-345		CPD-355	
CPD-336		CPD-346		CPD-356	
CPD-337		CPD-347		CPD-357	
CPD-338		CPD-348		CPD-358	
CPD-339		CPD-349		CPD-359	
CPD-340		CPD-350		CPD-360	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-361		CPD-370		CPD-379	
CPD-362		CPD-371		CPD-380	
CPD-363		CPD-372		CPD-381	
CPD-364		CPD-373		CPD-382	
CPD-365		CPD-374		CPD-383	
CPD-366		CPD-375		CPD-384	
CPD-367		CPD-376		CPD-385	
CPD-368		CPD-377		CPD-386	
CPD-369		CPD-378		CPD-387	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-388		CPD-387		CPD-406	
CPD-389		CPD-386		CPD-407	
CPD-390		CPD-385		CPD-408	
CPD-391		CPD-403		CPD-409	
CPD-392		CPD-401		CPD-410	
CPD-393		CPD-402		CPD-411	
CPD-394		CPD-405		CPD-412	
CPD-395		CPD-404		CPD-413	
CPD-396		CPD-400		CPD-414	

Таблиця 1

Структури сполук прикладів згідно з даним винаходом і їхні відповідні коди

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-415		CPD-421		CPD-427	
CPD-416		CPD-422		CPD-428	
CPD-417		CPD-423		CPD-429	
CPD-418		CPD-424		CPD-430	
CPD-419		CPD-425		CPD-431	
CPD-420		CPD-426		CPD-432	

Частина А

- 5 Всі згадані в даній експериментальній частині Очищення за допомогою препаративною ВЕРХ проводили на наступній системі: детектор Waters 2489 УФ/видимого випромінювання, двоканальний градієнтний насос Waters 2545, колектор фракцій Waters III і двоканальний інжектор Flex INjector Waters.

- 10 Поділ виконували на колонці XBridge Prep C18 (19×100 мм; 5 мкм), обладнаної предколонкою XBridge C18 (19×10 мм; 5 мкм), або на колонці SuNFire Prep C18 ODB (19×100 мм; 5 мкм), обладнаної предколонкою SuNFire C18 (19×10 мм; 5 мкм).

Елювання проводили за допомогою способів, описаних у наступних таблицях, і довжини хвиль виявлення фіксували при 210 й 254 нм.

Спосіб 1

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

- 5 Розчинник А: ступінь чистоти мурашиної кислоти 0,1 % при РХ-МС у воді milliQ
Розчинник В: ступінь чистоти ацетонітрилу при ВЕРХ.
Спосіб 2

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

- 10 Розчинник А: ступінь чистоти мурашиної кислоти 0,1 % при РХ-МС у воді milliQ
Розчинник В: ступінь чистоти ацетонітрилу при ВЕРХ.
Спосіб 3

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	20	95	5
2,00	20	95	5
8,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,80	20	10	90
12,00	20	95	5
16,00	20	95	5

- 15 Розчинник А: ступінь чистоти мурашиної кислоти 0,1 % при РХ-МС у воді milliQ
Розчинник В: ступінь чистоти ацетонітрилу при ВЕРХ.
Спосіб 4

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

- 20 Розчинник А: 10 м ацетату амонію ч. буд. а. для ВЕРХ у воді milliQ з відрегульованим значенням рН 10 за допомогою гідроксиду амонію ч. буд. а. для ВЕРХ
Розчинник В: ступінь чистоти ацетонітрилу при ВЕРХ.

Спосіб 5

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв)	Розчинник А (%)	Розчинник В (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

5 Розчинник А: 10 м ацетату амонію ч. буд. а. для ВЕРХ у воді milliQ з відрегульованим значенням рН10 за допомогою гідроксиду амонію ч. буд. а. для ВЕРХ

Розчинник В: ступінь чистоти аценітрилу при ВЕРХ.

10 Всі згадані в даній експериментальній частині енантімерний поділ проводили по наступній системі: детектор Waters 2489 УФ/видимого випромінювання, двоканальний градієнтний насос Waters 2545, колектор фракцій Waters III і двоканальний інжектор Flex INjector Waters. Поділ виконували на колонці ChiralPak IC (20×250 мм; 5 мкм), обладнаної предколонкою ChiralPak IC (10×20 мм; 5 мкм). Елюювання проводили за допомогою описаних нижче ізократичних способів, і довжини хвиль виявлення фіксували при 210 і 254 нм.

Спосіб 6:

Елюант: Ацетонитрил/діетиламін: 100/0,1

15 Швидкість потоку: 20 мл/хв

Спосіб 7:

Елюант: н-гептан/дихлорметан/етанол/діетиламін: 50/50/1/0,1

Швидкість потоку: 20 мл/хв

Загальні процедури, які було використано при синтезі сполук за даним винаходом:

20 Загальна процедура А:

25 До розчину підходящого індолу й піридину в толуолі, нагрітого при 55 °С, по краплях додавали α-хлорфенілацетилхлорид. Реакційну суміш нагрівали при 55 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду й метанол. Через 1 год. при кімнатній температурі осад фільтрували, промивали водою й сушили з одержанням бажаної сполуки. У випадку якщо осад відсутній, реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш- хроматографією на силікагелі або осадженням з отриманням бажаного з'єднання.

Загальна процедура В:

30 Суміш 2-хлор-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанона, аміну й триетиламіну в DMF нагрівали при 100 °С всю ніч у герметизованій пробірці. Розчинник випарювали під вакуумом. Залишок розділяли між етилацетатом й 5 % розчином хлороводневої кислоти. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш- хроматографією на силікагелі з наступною перекристалізацією.

Загальна процедура С:

40 Суміш α-галогенкетона, аміну та основи (DIPEA або триетиламіну) у розчиннику (наприклад, DMF, етанолі, ацетонітрилі, діоксані або THF) опромінювали в мікрохвильовій печі при 100 °С-200 °С (більш конкретно, при 120-200 °С) протягом 5-180 хв (більш конкретно протягом 15-120 хв). Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура D:

45 Суміш α-галогенкетону, аміну й PS-DIPEA в ацетонітрилі опромінювали в мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ одержували продукт.

Загальна процедура E:

50 Суміш α-галогенкетону й аніліну в ацетонітрилі опромінювали в мікрохвильовій печі при 100-200 °С (більш конкретно, при 130-150 °С) протягом 5-120 хв (більш конкретно, протягом 15-30 хв). Потім реакційну суміш концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом й 1 н розчином хлороводневої кислоти. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим

розчином гідрокарбонату натрію, водою й сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура F:

5 До розчину відповідного індолу, азаіндолу або альтернативних гетероциклів (1,0 екв.) і дитрет-бутилдикарбонату (1 екв. - 2 екв., Більш конкретно, 1,2 екв.) В ацетонітрилі додавали DMAP (0,1-0, 5 екв., більш конкретно, 0,1 екв.) Реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в діхлорметані й промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні фази поєднували, промивали насиченим розчином хлориду амонію, водою й сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. VOC-захищене сполуки використали на наступній стадії без додаткового Очищенням.

Загальна процедура G:

15 До суміші альдегіду (1,0 екв.) і сульфату магнію (1,3 екв.) в етанолі додавали амін (1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі й фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні іміну, що використали без додаткового Очищенням на наступній стадії.

Загальна процедура H:

20 До суміші альдегіду (1,0 екв.) і сульфату магнію (1,3 екв.) в етанолі додавали амін (1,0 екв.). Суміш нагрівали всю ніч при 80 °C і фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні іміну, що використали без додаткового Очищенням на наступній стадії.

Загальна процедура I:

25 Суміш альдегіду (1,0 екв.) і аміну (1,0 екв.) нагрівали в герметизованій пробірці при 60 °C протягом 6 год. Неочищену речовину сушили під вакуумом над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні іміну, що використали на наступній стадії без додаткового Очищенням.

Загальна процедура J:

30 Суміш альдегіду (1,0 екв.), сульфату магнію (100 мг) і аміну (1,0 екв.) в етанолі нагрівали при 80 °C всю ніч. Реакційну суміш фільтрували. Утворення іміна було кількісним, і утримуючий імін фільтрат використали на наступній стадії без Очищенням.

Загальна процедура K:

35 До розчину 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду в етанолі додавали триметиламін, і суміш перемішували при 70 °C протягом 5 хв. До отриманого жовтого розчину додавали альдегід і розчин іміна в етанолі. Реакційну суміш перемішували в герметизованій пробірці при 50-70 °C протягом 18 – 170 ч, після чого реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовій печі при 160 °C протягом 4 хв. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі або осадженням.

Загальна процедура L:

40 До розчину 3-бензил-5-(2- гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду в етанолі додавали триетиламін, і суміш перемішували при 70 °C протягом 5 хв. До отриманого жовтого розчину додавали альдегід і розчин іміна в етанолі. Реакційну суміш перемішували в герметизованій пробірці при 50-70 °C протягом 18 – 120 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі або осадженням.

Загальна процедура M:

45 До розчину підходящого індолу в DMF додавали алкілгалід і карбонат калію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1-20 годин. Додавали воду. Отриманий осад фільтрували, сушили й перекристалізували з одержанням бажаної сполуки. У випадку якщо осаду немає, реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, випарювали під зниженим тиском й очищали флеш-хроматографією.

Загальна процедура N:

50 До розчину спирту (1,0 екв.) в THF (наприклад, 3,5 мл/моль) додавали DBU (1 екв. - 2 екв., більш конкретно, 1,0 екв.) і TBDMSCl (1 екв. - 2 екв., більш конкретно, 2,0 екв.). Через 4 год. при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура O:

60 До розчину індолу в дихлорметані, охолоджену до 0 °C, по краплях додавали 1 М розчин діетілалюміній хлориду в гексані. Через 30 хв при 0 °C додавали розчин ацилхлоридів в

дихлорметані. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2-3 год. і виливали в суміш льоду/буферного розчину (pH 7). Альтернативно, насичений розчин бікарбонату натрію або 1 М розчин сегнетової солі додавали до реакційної суміші. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою й сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі або осадженням.

Загальна процедура Р:

До розчину α -метилкетону в THF, охолоджену до 0 °С, додавали розчин фенілтриметіламмоніятриброміду в THF. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 2-20 год. Реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі або осадженням.

Загальна процедура Q:

До розчину спирту в дихлорметані додавали DMAP й оцтовий ангідрид. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15-60 хв. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою й сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура R:

До розчину оксалілхлориду в безводному дихлорметані, охолоджену до 0 °С, додавали DMF. Через 30 хв при 0 °С додавали індол, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок поглинали в THF й 20 % розчині ацетату амонію. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом. Фази розділяли, і органічну фазу промивали розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

Загальна процедура S:

До розчину складного ефіру в суміші THF і метанолу додавали карбонат калію. Реакційну суміш перемішували при 20-45 °С протягом 3-5 год. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі.

ПРИКЛАД 1: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,4-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з індолу (1,000 г, 8,536 ммоль), піридину (0,690 г, 8,531 ммоль) і α -хлорфенілацетилхлориду (1,610 г, 8,565 ммоль) у толуолі (22 мл). Очищенням осадження одержували 1,294 г (56 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 270, 272 (M+H); 292, 294 (M+Na). ESI/APCI(-): 268, 270 (M-H).

Стадія 2: 2-((3,4-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури В з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,125 г, 0,463 ммоль), 4-аміновератролу (0,142 г, 0,927 ммоль) і триетиламіну (0,200 г, 1,443 ммоль) в DMF (2 мл). Очищенням флеш- хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етанолу одержували 0,014 г (8 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,87 (1H, br s); 8,15 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,13-7,30 (4H, m); 6,60-6,65 (2H, m); 6,24 (1H, m); 5,97-6,07 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,57 (3H, s).

ПРИКЛАД 2: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури В з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,054 г, 0,200 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,068 г, 0,444 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в DMF (2 мл). Очищенням флеш- хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етанолу одержували 0,005 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,12 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,16 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, m); 7,14-7,31 (5H, m); 6,35 (1H, m); 6,03-6,08 (3H, m); 5,70 (1H, s); 3,61 (6H, s).

ПРИКЛАД 3: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-етоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-етоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,185 ммоль), 3-

етоксіаніліну (0,100 мл, 0,751 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в DMF (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,010 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32 (5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

ПРИКЛАД 4: ОДЕРЖАННЯ 2-((4-хлор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((4-Хлор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,104 г, 0,386 ммоль), 3-метокси-4-хлораніліну (0,105 г, 0,666 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,027 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H); 413, 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,65 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 7,95-8,11 (2H, m); 7,50-7,53 (2H, m); 7,24-7,53 (5H, m); 7,05 (1H, d); 6,18-6,28 (2H, m); 5,70 (1H, s); 3,79 (3H, s).

ПРИКЛАД 5: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметокси)феніл)аміно)етанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметокси)феніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,185 ммоль), 3-(трифторметокси)аніліну (0,100 мл, 0,751 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в DMF (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,009 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32 (5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

ПРИКЛАД 6: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-хлорфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-Хлорфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-хлораніліну (0,200 мл, 1,890 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з метанолу одержували 0,005 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 361, 363 (M+H); 383, 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 359, 361 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, d); 7,51-7,53 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 7,02 (1H, m); 6,54-6,65 (3H, m); 5,70 (1H, s).

ПРИКЛАД 7: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,4-дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,4-Дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,105 г, 0,389 ммоль), 3,4-дифтораніліну (0,200 мл, 2,017 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge, спосіб 1) одержували 0,025 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді аморфної солі. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,49-7,52 (2H, m); 7,23-7,41 (6H, m); 6,71 (1H, m); 6,32-6,46 (2H, m); 5,30-5,64 (2H, m).

ПРИКЛАД 8: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-фторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-Фторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,103 г, 0,382 ммоль), 3-фтораніліну (0,200 мл, 2,081 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,030 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 345 (M+H); 367 (M+Na). ESI/APCI(-): 343 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,22-7,41 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,46 (1H, d); 6,31-6,37 (2H, m); 5,69 (1H, s); 5,30 (1H, s).

ПРИКЛАД 9: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметил)феніл)аміно)етанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((3-(трифторметил)феніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,104 мл, 0,386 ммоль), 3-(трифторметил)аніліну (0,100 мл, 0,801 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в етанолі (2 мл), що опромінювали у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,028 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 395 (M+H). ESI/APCI(-): 393 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,17-7,41 (7H, m); 6,80-6,90 (3H, m); 5,83 (1H, br s); 5,73 (1H, s).

ПРИКЛАД 10: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону
1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували згідно 2 описаним у даному документі різним процедурам як спосіб А і спосіб В.

Спосіб А: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,103 г, 0,382 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,100 мл, 0,894 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,050 г (37 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,67 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, d); 7,50-7,53 (2H, m); 7,20-7,39 (6H, m); 7,01 (1H, m); 6,23-6,25 (2H, m); 5,70 (1H, s); 5,52 (1H, br s); 3,72 (3H, s).

Спосіб В:

Стадія 1: 1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину 1H-індолу (2,500 г, 21,34 мл) у дихлорметані (80 мл), 1 М розчину діетилапюміній хлориду в гексані (32,00 г, 32,00 мл) і розчину фенілацетилхлориду (4,300 г, 32,27 мл) у дихлорметані (80 мл). Очищенням осадженням з етилацетату одержували 3,240 г (65 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 236 (M+H). ESI/APCI(-): 234 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (3,240 мл, 13,77 ммоль) в THF (140 мл) і розчину фенілтриметиламонітриброміду (5,700 мл, 15,16 ммоль) в THF (70 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 4 год. Очищенням осадженням із етилацетату з одержанням 3,690 г (85 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 314, 316 (M+H); 336, 338 (M+Na). ESI/APCI(-): 312, 314 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,21 (1H, br s); 8,67 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,68 (1H, d); 7,0-7,4 (7H, m); 6,84 (1H, s).

Стадія 3: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,032 мл, 0,102 ммоль) і мета-анізидину (0,063 мл, 0,563 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані одержували 0,030 г (83 %) бажаний продукт у вигляді білого порошку.

ПРИКЛАД 11: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Дифторфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,103 г, 0,382 ммоль), 3,5-дифтораніліну (0,117 мл, 0,906 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,008 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (1H, br s); 8,38 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,23-7,41 (7H, m); 6,08-6,18 (2H, m); 5,88 (1H, br s); 5,65 (1H, m).

ПРИКЛАД 12: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(2-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-метиліндолу (0,098 мл, 0,747 ммоль) і піридину (0,070 мл, 0,865 ммоль) у толуолі (2 мл), нагрітому при 55 °C, по краплях додавали α-хлорфенілацетилхлориду (0,120 мл, 0,762 ммоль). Коричнювате масло відокремлювали після додавання. Суміш нагрівали протягом 4 год. при 55 °C, і потім додавали воду. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з одержанням 0,068 г (32 %) 2-хлор-1-(2-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої піни. ESI/APCI(+): 284 (M+H); 306 (M+Na). ESI/APCI(-): 282 (M-H).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(2-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(2-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,068 мл, 0,240 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,173 мл, 1,129 ммоль) і DIPEA (0,250 мл, 1,435 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,029 г (30 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,40 (1H, br s); 8,10 (1H, d); 7,46-7,47 (2H, m); 7,20-7,32 (6H, m); 6,04 (1H, d); 5,85-5,89 (3H, m); 5,43 (1H, br s); 3,73 (6H, s); 2,68 (3H, s).

ПРИКЛАД 13: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 6-хлоріндолу (0,103 мл, 0,679 ммоль) і піридину (0,060 мл, 0,742 мл) у толуолі (2 мл), нагрітому при 55 °С, по краплях додавали α-хлорфенілацетилхлорид (0,100 мл, 0,635 ммоль). Коричнювате масло відокремлювали після додавання. Суміш перемішували протягом 18 годин при 55 °С, і потім додавали воду. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані з одержанням 0,073 г (35 %) 2-хлор-1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 304, 306 (M+H); 326, 328 (M+Na). ESI/APCI(-): 302, 304 (M-H).

Стадія 2: 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,073 мл, 0,240 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,100 мл, 0,653 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,010 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 421, 423 (M+H). ESI/APCI(-): 419, 421 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (1H, br s); 8,30 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,21-7,37 (6H, m); 5,84-5,87 (3H, m); 5,66 (1H, s); 5,49 (1H, br s); 3,70 (6H, s).

ПРИКЛАД 14: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)феніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)феніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,109 г, 0,404 ммоль), 3-метокси-5-(трифторметил)аніліну (0,108 г, 0,565 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,024 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 425 (M+H); 447 (M+Na). ESI/APCI(-): 423 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,63 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 6,54 (1H, s); 6,42 (1H, s); 6,33 (1H, s); 5,84 (1H, br s); 5,70 (1H, m); 3,74 (3H, s).

ПРИКЛАД 15: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-фтор-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-Фтор-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-метокси-5-фтораніліну (0,100 мл, 0,849 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в етанолі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 180 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,047 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H); 397 (M+Na). ESI/APCI(-): 373 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,61 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,25-7,33 (6H, m); 5,95-6,02 (3H, m); 5,68 (2H, m); 3,70 (3H, s).

ПРИКЛАД 16: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-іламіно)етанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-3-іламіно)етанон одержували відповідно до загальної процедури D з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,107 г, 0,397 ммоль), 3-амінопіридину (0,099 г, 1,052 ммоль) і PS-DIPEA (твердофазна підкладка 3,56 ммоль/г; 0,300 г, 1,068 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 20 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,004 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої аморфної твердої речовини. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,70 (1H, br

s); 8,37 (1H, m); 8,11 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,35 (1H, m); 7,19-7,29 (5H, m); 6,93-6,99 (2H, m); 5,67-5,72 (2H, m).

ПРИКЛАД 17: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-4-іламіно)етанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(піридин-4-іламіно)етанон одержували відповідно до загальної процедури D з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,103 г, 0,382 ммоль), 4-амінопіридину (0,098 г, 1,041 ммоль) і PS-DIPEA (твердофазна підкладка 3,56 ммоль/г; 0,295 г, 1,050 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 20 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,022 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (1H, m); 8,22 (1H, m); 8,05 (1H, d); 7,3-7,55 (11H, m); 6,80 (1H, d).

ПРИКЛАД 18: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)(метил)аміно)-2-фенілетанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)(метил)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури D з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,101 г, 0,374 ммоль/л), N-метил-3-метоксіаніліну (0,100 мл, 0,752 ммоль) і PS-DIPEA (твердофазна підкладка 3,56 ммоль/г; 0,292 г, 1,040 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,011 г (8 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,41 (1H, m); 7,73 (1H, s); 7,13-7,41 (7H, m); 6,26-6,50 (4H, m); 3,77 (3H, s); 2,93 (3H, s).

ПРИКЛАД 19: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: трет-Бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-індол-3-карбальдегіду (3,770 г, 25,97 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (6,800 г, 31,16 ммоль) і DMAP (0,317 г, 2,595 ммоль) в ацетонітрилі (70 мл) з одержанням 6,100 г (96 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,09 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,15 (2H, dd); 7,32-7,53 (2H, m); 1,68 (9H, s).

Стадія 2: 3-метокси-N-(піридин-3-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з 3-піридинілкарбоксальдегіду (0,179 мл, 1,867 ммоль), сульфату магнію (0,300 г, 2,492 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,230 г, 1,867 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 3: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,101 г, 0,373 ммоль) і триетиламіну (0,052 мл, 0,373 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,549 г, 2,239 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-3-ілметил)аніліну (1,867 мл) в етанолі (1 мл), нагрітих при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з ацетонітрилу одержували 0,050 г (8 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 20: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-4-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(піридин-4-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з 4-піридинілкарбоксальдегіду (0,179 мл, 1,867 ммоль), сульфату магнію (0,300 г, 2,492 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,230 г, 1,867 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-4-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,101 г, 0,373 ммоль) і триетиламіну (0,052 мл, 0,373 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,549 г, 2,239 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-4-ілметил)аніліну (1,867 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,074 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 21: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(4-(метилсульфоніл)бензиліден)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з 4-(метилсульфоніл)бензальдегіду (0,748 г, 4,061 ммоль), сульфату магнію (0,600 г, 4,985 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,500 г, 4,060 ммоль) в етанолі (5 мл). ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,056 г, 0,207 ммоль) і триетиламіну (0,029 мл, 0,207 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,305 г, 1,244 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(4-(метилсульфоніл)бензиліден)аніліну (1,037 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,048 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 22: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метилізоксазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-Бензиліден-5-метилізоксазол-3-амін одержували відповідно до загальної процедури G з бензальдегіду (0,193 мл, 2,039 ммоль), сульфату магнію (0,300 г, 2,492 ммоль) і 3-аміно-5-метилізоксазолу (0,200 г, 2,039 ммоль) в етанолі (2 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метилізоксазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,056 г, 0,207 ммоль) і триетиламіну (0,029 мл, 0,207 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,308 г, 1,257 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метилізоксазол-3-аміну (1,047 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge, спосіб 2) одержували 0,060 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 332 (M+H). ESI/APCI(-): 330 (M-H).

ПРИКЛАД 23: ОДЕРЖАННЯ 2-(фуран-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(Фуран-2-ілметил)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з 2-фуральдегіду (0,390 г, 4,059 ммоль), сульфату магнію (0,733 г, 6,090 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,500 г, 4,060 ммоль) в етанолі (5 мл). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,45 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,24-7,41 (1H, m); 7,16 (1H, d); 6,77-6,87 (3H, m); 6,72 (1H, dd); 3,79 (3H, s).

Стадія 2: 2-(Фуран-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,046 г, 0,170 ммоль) і триетиламіну (0,024 мл, 0,170 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,250 г, 1,019 ммоль) і розчину N-(фуран-2-ілметил)-3-метоксіаніліну (0,849 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,058 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

ПРИКЛАД 24: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-2-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(тіофен-2-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з 2-тіофенкарбоксальдегіду (0,455 г, 4,057 ммоль), сульфату магнію (0,733 г, 6,090 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,500 г, 4,060 ммоль) в етанолі (5 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,046 г, 0,170 ммоль) і триетиламіну (0,024 мл, 0,170 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,250 г, 1,019 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(тіофен-2-ілметил)аніліну (0,185 г, 0,849 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,058 г (7 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИКЛАД 25: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 5-метилізоксазол-3-карбальдегіду (0,151 г, 1,359 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,152 г, 1,353 ммоль). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,69 (1H, s); 7,35 (1H, t); 6,85-6,97 (3H, m); 6,69 (1H, s); 3,81 (3H, s); 2,50 (3H, s).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,180 г, 0,667 ммоль) і триетиламіну (0,095 мл, 0,676 ммоль) в етанолі (1 мл),

трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,400 г, 1,631 мл) і розчину 3-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метилен)аніліну (1,353 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,142 г (29 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

ПРИКЛАД 26: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 1-метил-1H-імідазол-2-карбальдегіду (0,098 г, 0,890 мл) і 3-метоксіаніліну (0,100 г, 0,890 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,120 г, 0,445 мл) і триетиламіну (0,065 мл, 0,462 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,265 г, 1,080 мл) і розчину 3-метокси-N-((1-метил-1H-імідазол-2-іл)метилен)аніліну (0,890 мл) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,065 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИКЛАД 27: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-3-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(тіофен-3-ілметилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з тіофен-3-карбальдегіду (0,120 г, 1,370 мл) і 3-метоксіаніліну (0,152 г, 1,353 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(тіофен-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,180 г, 0,667 мл) і триетиламіну (0,095 мл, 0,676 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,400 г, 1,631 мл) і 3-метокси-N-(тіофен-3-ілметилен)аніліну (1,353 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,076 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білого-жовтого порошку. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИКЛАД 28: ОДЕРЖАННЯ 2-(1H-імідазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-((1H-імідазол-2-іл)метилен)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 1H-імідазол-2-карбальдегіду (0,086 г, 0,895 мл) і 3-метоксіаніліну (0,100 г, 0,890 мл).

Стадія 2: 2-(1H-імідазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,120 г, 0,445 мл) і триетиламіну (0,065 г, 0,462 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,265 г, 1,080 мл) і N-((1H-імідазол-2-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (0,890 мл) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням осадженням з метанолу одержували 0,046 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білого-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

ПРИКЛАД 29: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піримідин-5-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(піримідин-5-ілметилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з піримідин-5-карбоксальдегіду (0,115 г, 1,064 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,120 г, 1,068 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піримідин-5-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,144 г, 0,534 мл) і триетиламіну (0,100 г, 0,712 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,295 г, 1,203 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піримідин-5-ілметилен)аніліну (1,064 моль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,065 г (17 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИКЛАД 30: ОДЕРЖАННЯ 2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з імідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегідом (0,156 г, 1,067 ммоль) і 3-метоксіаніліном (0,120 г, 1,068 ммоль).

Стадія 2: 2-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанол одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,144 г, 0,534 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,712 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,295 г, 1,03 ммоль) і розчину N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-3-метоксіаніліну (1,067 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,111 г (28 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 31: ОДЕРЖАННЯ 2-((2-гідроксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу

Суміш 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу (0,104 г, 0,386 ммоль), 2-метоксипіридин-4-аміну (0,100 г, 0,806 ммоль) і DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 60 хв. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 20 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням шляхом перекристалізації з дихлорметану одержували 0,017 г (13 %) 2-((2-гідроксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 344 (M+H); 366 (M+Na). ESI/APCI(-): 342 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,99 (1H, s); 8,27 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,2-7,5 (7H, m); 6,89 (1H, d); 6,09 (2H, s); 5,64 (1H, d); 5,29 (1H, s).

ПРИКЛАД 32: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((піридин-2-ілметил)аміно)етанолу 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((піридин-2-ілметил)аміно)етанол одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу (0,108 г, 0,400 ммоль), піридин-2-ілметанаміну (0,100 г, 0,970 ммоль) і DIPEA (0,100 г, 0,574 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,003 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 342 (M+H). ESI/APCI(-): 340 (M-H). ¹H ЯМР (MeOD) δ 8,46 (1H, m); 8,37 (1H, m); 7,91 (1H, s); 7,69 (1H, m); 7,20-7,46 (10H, m); 5,16 (1H, s); 3,90 (2H, m).

ПРИКЛАД 33: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((тіофен-2-ілметил)аміно)етанолу 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-((тіофен-2-ілметил)аміно)етанол одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу (0,111 г, 0,412 ммоль), тіофен-2-ілметанаміну (0,100 мл, 0,972 ммоль) і DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 20 %) у дихлорметані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,021 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 347 (M+H); 369 (M+Na). ESI/APCI(-): 345 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,01 (1H, br s); 8,50 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,14-7,58 (9H, m); 6,38 (1H, s); 6,24 (1H, s); 5,25 (1H, s); 3,67 (2H, s).

ПРИКЛАД 34: ОДЕРЖАННЯ 2-((фуран-2-ілметил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу 2-((Фуран-2-ілметил)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанол одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу (0,103 г, 0,382 ммоль), фуран-2-ілметанаміну (0,100 г, 0,382 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 20 %) у дихлорметані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,040 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 331 (M+H); 353 (M+Na). ESI/APCI(-): 329 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,01 (1H, br s); 8,49 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,16-7,53 (9H, m); 6,89-6,93 (2H, m); 5,27 (1H, s); 3,80 (2H, s).

ПРИКЛАД 35: ОДЕРЖАННЯ 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензонітрилу 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанолу (0,100 г, 0,371 ммоль), 3-амінобензонітрилу (0,098 г, 0,830 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С в протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,007 г (5 %) бажаної сполуки у

вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 352 (M+H). ESI/APCI(-): 350 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,01 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,17-7,41 (7H, m); 6,84-6,91 (3H, m); 5,70 (1H, s).

ПРИКЛАД 36: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу

5 Стадія 1: 4-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрил одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 4-форміл-бензонітрилу (0,135 г, 1,030 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,116 мл, 1,030 ммоль).

10 Стадія 2: 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,144 г, 0,534 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,252 г, 1,028 ммоль) і розчину 4-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (1,030 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 60 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,203 г (52 %) бажаної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИКЛАД 37: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(хіноксалін-6-іл)етанону

20 Стадія 1: 3-метокси-N-(хіноксалін-6-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з хіноксалін-6-карбальдегіду (0,100 г, 0,632 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,071 г, 0,632 ммоль).

25 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(хіноксалін-6-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,491 ммоль) і триетиламіну (0,055 г, 0,397 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат (0,155 г, 0,630 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(хіноксалін-6-ілметил)аніліну (0,632 мл) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 18 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з метанолу одержували 0,069 г (27 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 409 (M+H). ESI/APCI(-): 408 (M-H).

ПРИКЛАД 38: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

35 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,109 г, 0,404 ммоль), 2-метоксіаніліну (0,100 г, 0,893 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,013 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білих кристалів. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,55 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,05 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,57-6,78 (4H, m); 5,72 (1H, s); 3,88 (3H, s).

ПРИКЛАД 39: ОДЕРЖАННЯ 2-((2,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

45 2-((2,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,110 г, 0,408 ммоль), 2,5-диметоксіаніліну (0,102 г, 0,666 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,009 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,62 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,19-7,37 (5H, m); 6,66 (1H, d); 6,10-6,18 (2H, m); 5,67 (1H, s); 5,30 (1H, s); 3,84 (3H, s); 3,66 (3H, s).

ПРИКЛАД 40: ОДЕРЖАННЯ 2-((2,3-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

55 2-((2,3-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,044 г, 0,163 ммоль), 2,3-диметоксіаніліну (0,050 г, 0,326 ммоль) і DIPEA (0,100 г, 0,574 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,008 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білих кристалів. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,54 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,03 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,81 (1H, m); 6,29 (2H, m); 5,75 (1H, s); 3,89 (3H, s); 3,82 (3H, s).

ПРИКЛАД 41: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу

Стадія 1: 3-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрил одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 3-формілбензонітрилу (0,135 г, 1,030 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,116 г, 1,032 ммоль).

Стадія 2: 3-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,144 г, 0,534 мл) і триетиламіну (0,100 г, 0,712 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,252 г, 1,028 ммоль) і розчину 3-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (1,030 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,077 г (20 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИКЛАД 42: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 1-метил-1H-піразол-4-карбальдегіду (0,110 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 0,999 ммоль).

Стадія 2: 3-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 мл, 0,712 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Після концентрування реакційної суміші під зниженим тиском Очищенням осадженням з дихлорметану одержували 0,219 г (61 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИКЛАД 43: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-7-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-7-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з піразоло[1,5-a]піридин-7-карбальдегіду (0,100 г, 0,684 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,077 г, 0,685 ммоль). ESI/APCI (+): 252 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-7-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,095 г, 0,352 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,168 г, 0,684 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-7-ілметил)аніліну (0,684 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 50 °C протягом 3 діб. Після концентрування реакційної суміші під зниженим тиском додавали метанол. Отриманий осад фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані, з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,095 г (35 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого твердого сполуки. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 44: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(метилсульфоніл)феніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(метилсульфоніл)феніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,371 мл), 3-(метилсульфоніл)анілінгідрохлориду (0,112 г, 0,539 ммоль) і DIPEA (0,300 г, 1,722 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,017 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді аморфних кристалів. ESI/APCI(+): 405 (M+H); 427 (M+Na); ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИКЛАД 45: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-Бензиліден-2-метоксипіридин-4-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з бензальдегіду (2,027 г, 20,01 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-аміну (2,483 г, 20,01 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,125 г, 0,463 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-

3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,197 г, 0,803 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,803 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 65 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,015 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na).

ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 9,39 (1H, br s); 8,42 (1H, d); 7,87 (2H, s); 7,48 (2H, d); 7,20-7,35 (4H, m); 6,40 (1H, d); 6,20 (1H, m); 6,01 (1H, s); 5,87 (1H, d); 5,29 (1H, s); 3,76 (3H, s).

ПРИКЛАД 46: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-етилфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-Етилфеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,106 г, 0,393 ммоль), 3-етиланіліну (0,100 г, 0,805 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 40 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,028 г (20 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 355 (M+H); 377 (M+Na). ESI/APCI(-): 353 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,55 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,40 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,51-6,55 (3H, m); 5,72 (1H, s); 5,46 (1H, br s); 2,57 (2H, q); 1,17 (3H, t).

ПРИКЛАД 47: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-(ізохінолін-5-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(Ізохінолін-5-ілметиле́н)-3-метоксіанілі́н одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з ізохінолін-5-карбальдегіду (0,119 г, 0,757 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,087 г, 0,774 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-(ізохінолін-5-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,100 г, 0,371 мл) і триетиламіну (0,080 г, 0,574 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,186 г, 0,759 ммоль) і розчину N-(ізохінолін-5-ілметиле́н)-3-метоксіанілі́ну (0,757 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 2 діб. Після концентрування реакційної суміші під зниженим тиском Очищенням осадження з метанолу одержували 0,093 г (30 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI (+): 408 (M+H). ESI/APCI (-): 406 (M-H).

ПРИКЛАД 48: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(піримідин-5-іл)феніл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(4-(піримідин-5-іл)бензиліден)анілі́н одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 5-(4-формілфеніл)піримідину (0,125 г, 0,679 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,076 г, 0,679 ммоль). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-(піримідин-5-іл)феніл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,090 г, 0,334 мл) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,166 г, 0,677 мл) і розчину 3-метокси-N-(4-(піримідин-5-іл)бензиліден)анілі́ну (0,679 мл) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 75 °С протягом 3,5 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру і дихлорметану одержували 0,061 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 49: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Дані сполуки одержували згідно 2 описаним у даному документі різним процедурам як спосіб А і спосіб В.

Спосіб А:

Стадія 1: N-Бензиліден-3-метоксіанілі́н одержували кількісно відповідно до загальної процедури G з бензальдегіду (3,030 г, 29,98 мл), 3-метоксіаніліну (3,690 г, 32,84 мл) і сульфату магнію (3,610 г, 29,99 мл) в етанолі (15 мл). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,63 (1H, s); 7,95 (2H, dd); 7,47-7,63 (3H, m); 7,32 (1H, t); 6,75-6,93 (3H, m); 3,80 (3H, s).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,169 г, 0,628 ммоль) і триетиламіну (0,088 г, 0,628 ммоль) в етанолі (2 мл), 1-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,200 г, 1,256 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіанілі́ну (1,256 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з

наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,028 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді білої піни. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Спосіб В:

Стадія 1: 2-хлор-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 мл), метилйодиду (0,166 г, 2,573 мл) і карбонату калію (0,205 г, 1,476 мл) в DMF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,140 г (66 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 284, 286 (M+H); 306, 308 (M+Na).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,140 г, 0,493 мл), 3-метоксіаніліну (0,110 г, 0,987 мл) і DIPEA (0,169 г, 0,987 мл) в ацетонітрилі (1,5 мл), опромінених в мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 1,5 год. Після відстоювання при кімнатній температурі протягом 24 год. утворений осад фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням дихлорметану в якості елюенту. Додатковим Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням дихлорметану в якості елюенту одержували 0,011 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

ПРИКЛАД 50: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(хіноксалін-6-іламіно)етанону
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(хіноксалін-6-іламіно)етанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,101 г, 0,374 мл), хіноксалін-6-аміну (0,094 г, 0,648 мл) і DIPEA (0,200 г, 1,148 мл) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,008 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 379 (M+H). ESI/APCI(-): 377 (M-H).

ПРИКЛАД 51: ОДЕРЖАННЯ 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N, N-диметилбензаміду

3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N, N-диметилбензамід одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,099 г, 0,367 ммоль), 3-аміно-N, N-диметилбензаміду (0,095 г, 0,579 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,028 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИКЛАД 52: ОДЕРЖАННЯ 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N-метилбензолсульфонаміду

3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-N-метилбензолсульфонамід одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,096 г, 0,356 ммоль), 3-аміно-N-метилбензолсульфонамідгідрохлориду (0,101 г, 0,454 ммоль) і DIPEA (0,300 г, 1,722 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,006 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

ПРИКЛАД 53: ОДЕРЖАННЯ 1-(4-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-4-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 4-хлор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,310 г, 1,726 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,451 г, 2,066 ммоль) і DMAP (0,021 г, 0,172 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) з одержанням 0,431 г (89 %) бажаної сполуки.

Стадія 2: 1-(4-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,232 г, 0,860 ммоль) і триетиламіну (0,120 г, 0,860 ммоль) в етанолі (3 мл), трет-бутил-4-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,481 г, 1,720 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,718 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1)

одержували 0,009 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H).

ПРИКЛАД 54: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)етанону

5 Стадія 1: 3-метокси-N-(3-(піримідин-5-іл)бензиліден)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 3-піримідин-5-ілбензальдегіду (0,125 г, 0,679 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,076 г, 0,679 ммоль). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

10 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-(піримідин-5-іл)феніл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,091 г, 0,337 мл) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,166 г, 0,677 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(3-(піримідин-5-іл)бензиліден)аніліну (0,679 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 5 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 15 0,066 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 55: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

20 Стадія 1: 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метилден)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 6-метоксинікотинальдегіду (0,140 г, 1,021 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,115 г, 1,021 ммоль). ESI/APCI (+): 243 (M+H).

25 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,143 г, 0,530 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,251 г, 1,020 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метилден)аніліну (1,021 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 5 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 30 0,097 г (25 %) бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 388 (M+H). ESI/APCI (-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 56: ОДЕРЖАННЯ 6-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону

35 6-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензо[d]оксазол-2(3H)-он одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,102 г, 0,378 ммоль), 6-амінобензо[d]оксазол-2(3H)-ону (0,104 г, 0,693 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хвилин. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 40 0,023 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді аморфної солі. ESI/APCI(+): 384 (M+H); 406 (M+Na). ESI/APCI(-): 382 (M-H).

ПРИКЛАД 57: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

45 2-((3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,104 г, 0,386 ммоль), 3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)аніліну (0,093 г, 0,581 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 50 0,009 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді аморфної солі. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

ПРИКЛАД 58: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(оксазол-5-іл)феніл)аміно)-2-фенілетанону

55 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-(оксазол-5-іл)феніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,101 г, 0,374 ммоль), 3-(оксазол-5-іл)аніліну (0,086 г, 0,537 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 60 0,008 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді аморфної солі. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

ПРИКЛАД 59: ОДЕРЖАННЯ 5-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону

Стадія 1: 5-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-карбальдегіду (0,109 г, 0,573 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,065 г, 0,578 мл). ESI/APCI (+): 296 (M+H).

Стадія 2: 5-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-он одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,077 г, 0,285 ммоль) і триетиламіну (0,060 г, 0,430 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,140 г, 0,572 ммоль) і розчину 5-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)-1,3-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2(3H)-ону (0,573 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 3 діб. Після концентрування реакційної суміші під зниженим тиском осадженням з ацетону і діетилового ефіру одержували 0,049 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 441 (M+H). ESI/APCI (-): 439 (M-H).

ПРИКЛАД 60: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу

Стадія 1: 4-(((2-метоксипіридин-4-іл)іміно)метил)бензонітрил одержували кількісно відповідно до загальної процедури J з 4-формілбензонітрилу (0,131 г, 0,998 ммоль), 2-метоксипіридин-4-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 4-(((2-метоксипіридин-4-іл)іміно)метил)бензонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,125 г (31 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИКЛАД 61: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-Бензиліден-4-метокси-6-метилпіримідин-2-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури J з бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль), 4-метокси-6-метилпіримідин-2-аміну (0,132 г, 0,949 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) в етанолі (1 мл). ESI/APCI(+): 228 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метокси-6-метилпіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,124 г, 0,460 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,204 г, 0,832 ммоль) і розчину N-бензиліден-4-метокси-6-метилпіримідин-2-аміну (0,949 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 65 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з дихлорметану одержували 0,001 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді порошку. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИКЛАД 62: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: 5-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)піридин-2-ол одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 6-гідроксинікотинальдегіду (0,125 г, 1,015 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,115 г, 1,023 ммоль). ESI/APCI (+): 229 (M+H). ESI/APCI (-): 227 (M-H).

Стадія 2: 2-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,249 г, 1,016 ммоль) і розчину 5-(((метоксифеніл)іміно)метил)піридин-2-олу (1,015 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,078 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 374 (M+H). ESI/APCI (-): 372 (M-H).

ПРИКЛАД 63: ОДЕРЖАННЯ 2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилен)-2-метоксипіридин-4-амін одержували згідно описаним у даному документі 2 різними процедурами як спосіб А і спосіб В.

5 Спосіб А: N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилен)-2-метоксипіридин-4-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури Н з імідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,150 г, 1,026 ммоль), сульфату магнію (0,200 г, 1,662 ммоль) і 4-аміно-2-метоксипіридину (0,29 г, 1,039 ммоль) в етанолі (1 мл). ESI/APCI (+): 253 (M+H).

10 Спосіб В: Суміш імідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,250 г, 1,711 ммоль) і 4-аміно-2-метоксипіридину (0,215 г, 1,732 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (5 мл) нагрівали зі зворотнім холодильником за допомогою апарата Діна-Старка. Розчинник випарювали під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилен)-2-метоксипіридин-4-аміну, що використали на наступній стадії без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

15 Стадія 2: 2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазолій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,252 г, 1,027 ммоль) і розчину N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилен)-2-метоксипіридин-4-аміну (1,026 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 3) одержували 0,031 г (7 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 398 (M+H). ESI/APCI (-): 396 (M-H).

ПРИКЛАД 64: ОДЕРЖАННЯ 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензаміду

25 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензамід одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-амінобензаміду (0,099 г, 0,727 ммоль) і DIPEA (0,200 г, 1,148 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,003 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 370 (M+H); 392 (M+Na). ESI/APCI(-): 368 (M-H).

ПРИКЛАД 65: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

35 Стадія 1: N-Бензиліден-4-метоксипіридин-2-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури J з бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль), 4-метоксипіридин-2-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) в етанолі (1 мл). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

40 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,128 г, 0,474 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,202 г, 0,824 ммоль) і розчину N-бензиліден-4-метоксипіридин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 65 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка SuNFire; спосіб 2) одержували 0,032 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді аморфної солі. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

45 ПРИКЛАД 66: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

50 Стадія 1: N-Бензиліден-5-метоксипіридин-3-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури J з бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль), 5-метоксипіридин-3-аміну (0,130 г, 1,047 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) в етанолі (1 мл). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

55 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,124 г, 0,460 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,203 г, 0,828 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,987 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 65 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,033 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,19 (1H, br s); 8,91 (1H, m); 8,15 (1H, m); 7,83 (1H, m); 7,65 (2H, m); 7,48 (2H, m); 7,19-7,32 (4H, m); 6,68-6,81 (2H, m); 6,16 (1H, m); 3,70 (3H, s).

ПРИКЛАД 67: ОДЕРЖАННЯ етил-3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензоату

Етил-3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензоат одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,292 г, 1,083 ммоль), етил-3-амінобензоату (0,322 г, 1,949 ммоль) і DIPEA (0,400 г, 2,296 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,123 г (29 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 399 (M+H); 421 (M+Na). ESI/APCI(-): 397 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,58 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, m); 7,54 (2H, m); 7,18-7,38 (9H, m); 6,87 (1H, m); 5,77 (1H, s); 4,32 (2H, q); 1,36 (3H, t).

ПРИКЛАД 68: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 6-хлор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,500 г, 2,784 ммоль), ди-трет-бутилкарбонату (0,740 г, 3,391 ммоль) і DMAP (0,050 г, 0,409 ммоль) в ацетонітрилі (9 мл) з одержанням 0,760 г (98 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,07 (1H, s); 8,70 (1H, s); 8,13 (2H, m); 7,45 (1H, d); 1,67 (9H, s).

Стадія 2: 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,141 г, 0,476 ммоль) і триетиламіну (0,085 мл, 0,611 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,240 г, 0,856 ммоль) і розчину N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,856 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 65 °С протягом 5 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (25 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 3) з наступним осадженням з ацетону і гептану одержували 0,015 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI (+): 432, 434 (M+H).

ПРИКЛАД 69: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-бензиліден-5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури J з бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль), 5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-аміну (0,157 г, 1,197 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) в етанолі (1 мл). ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,130 г, 0,482 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,210 г, 0,856 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метокси-1,2,4-тіадіазол-3-аміну (0,987 г) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані з наступною перекристалізацією з діетилового ефіру одержували 0,002 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 365 (M+H); 387 (M+Na). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

ПРИКЛАД 70: ОДЕРЖАННЯ 3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензойної кислоти

Суміш етил-3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензоату (0,067 г, 0,168 ммоль) і гідроксиду літію (0,065 г, 2,714 ммоль) в етанолі (2,5 мл) і воді (2,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Водну фазу підкисляли 1 н розчином хлороводневої кислоти й екстрагували етилацетатом. Фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням перекристалізацією з діетилового ефіру одержували 0,010 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 71: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіримідин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин N-бензиліден-6-метоксипіримідин-4-аміну в метанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль) і 6-метоксипіримідин-4-аміну (0,165 г, 1,319 ммоль) у метанолі (1 мл) при 70 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадія 2: До розчину 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,147 г, 0,545 ммоль) в етанолі (1 мл) додавали триетиламін (0,100 г, 0,717 ммоль), і суміш перемішували при

70 °C протягом 5 хв. До отриманого жовтого розчину додавали трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,208 г, 0,848 ммоль) і розчин N-бензиліден-6-метоксипіримідин-4-аміну (0,987 ммоль) у метанолі (1 мл). Реакційну суміш перемішували в герметизованій пробірці при 70 °C протягом 65 год. Реакційну суміш концентрували. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,015 г (5 %) 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіримідин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИКЛАД 72: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (1,000 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,094 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИКЛАД 73: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: 2-метокси-N-(піридин-3-ілметил)піридин-4-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури Н з нікотинальдегіду (0,094 г, 0,999 ммоль), 2-метоксипіридин-4-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) і сульфату магнію (0,100 г, 0,831 мл) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,555 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 2-метокси-N-(піридин-3-ілметил)піридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані одержували 0,069 г (19 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИКЛАД 74: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 6-фтор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,653 г, 4,003 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (1,048 г, 4,802 ммоль) і DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 0,924 г (88 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 264 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s); 8,67 (1H, s); 8,14 (1H, t); 7,83 (1H, d); 7,28 (1H, t); 1,67 (9H, s).

Стадія 2: 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,107 г (28 %) 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 75: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-6-метоксі-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 6-метоксі-1H-індол-3-карбальдегіду (0,466 г, 2,660 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,697 г, 3,134 ммоль) і DMAP (0,032 г, 0,266 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) з одержанням 0,648 г (88 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-6-метоксі-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували

0,070 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 76: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-6-метоксі-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,053 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 77: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-5-метоксі-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-метоксі-1H-індол-3-карбальдегіду (0,701 г, 4,001 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (1,048 г, 4,712 ммоль) і DMAP (0,049 г, 0,4007 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 0,934 г (85 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Стадія 2: 1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-5-метоксі-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,085 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 78: ОДЕРЖАННЯ метил 3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилату

Стадія 1: 1-трет-бутил-6-метил-3-форміл-1H-індол-1,6-дикарбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з метил-3-форміл-1H-індол-6-карбоксилату (0,813 г, 4,001 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (1,048 г, 4,712 ммоль) і DMAP (0,049 г, 0,4007 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 1,139 г (94 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: Метил-3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 мл, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-трет-бутил-6-метил-3-форміл-1H-індол-1,6-дикарбоксилату (0,303 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,055 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИКЛАД 79: ОДЕРЖАННЯ 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-((6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-с]оксазин-2-іл)метилден)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегіду (0,125 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,115 г, 1,023 ммоль).

Стадія 2: 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-((6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-с]оксазин-2-іл)метилден)-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 3 діб і при 80 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану і діетилового ефіру одержували 0,036 мг (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИКЛАД 80: ОДЕРЖАННЯ 2-(5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,100 г, 0,609 ммоль) і 6-метоксипіримідин-4-аміну (0,076 г, 0,609 ммоль) в етанолі (1 мл) при 65 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 271 (M+H).

Стадія 2: 2-(5-Фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,080 г, 0,297 ммоль) і триетиламіну (0,065 г, 0,466 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,215 г, 0,611 ммоль) і розчину N-((5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,609 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °С протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані, і потім метанолу (25 %) у дихлорметані в якості елюенту. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 3) одержували 0,063 г (25 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИКЛАД 81: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(тіазол-4-іл)етанону

Стадія 1: Суміш тіазол-4-карбальдегіду (0,115 г, 1,016 ммоль) і 4-аміно-2-метоксипіридину (0,126 г, 1,016 ммоль) в етанолі (1 мл) перемішували при 65 °С протягом 16 год. Розчинник випарювали, і залишок сушили під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні 2-метокси-N-(тіазол-4-ілметилен)піридину-4-аміну, що використали без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 220 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(тіазол-4-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 мл, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,249 г, 1,017 ммоль) і розчину 2-метокси-N-(тіазол-4-ілметилен)піридину-4-аміну (1,016 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °С протягом 6 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,044 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 365 (M+H). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

ПРИКЛАД 82: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: До розчину піразоло[1,5-а]піридин-2-карбонової кислоти (0,202 г, 1,246 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додавали НАТУ (0,472 г, 1,241 ммоль) і DIPEA (0,450 г, 2,577 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв при кімнатній температурі додавали N, O-диметилгідроксиамін гідрохлориду (0,128 г, 1,312 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали 1 н розчином хлороводневої кислоти, 1 н розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням N-метокси-N-метилпіразоло[1,5-а]піридин-2-карбоксаміду, що використали на наступній стадії без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 206 (M+H).

Стадія 2: До розчину N-метокси-N-метилпіразоло[1,5-а]піридин-2-карбоксаміду (1,246 мл) у сухому THF (3 мл), охолодженому при -15 °С (ацетон/холодний), додавали алюмогідрид літію (0,048 г, 1,257 ммоль), і розчин перемішували протягом 3 год. Додавали 1 н розчин сегнетової солі, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували ефіром. Органічні фази поєднували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на діоксиді кремнію із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 30 %) у гептані одержували 0,088 г (48 % за 2 стадії) піразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегіду у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI (+): 147 (M+H).

Стадія 3: 3-метокси-N-(піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з піразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегіду (0,087 г, 0,595 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,070 г, 0,623 ммоль).

Стадія 4: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,082 г, 0,304 ммоль) і триетиламіну (0,060 г, 0,430 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,151 г, 0,616 ммоль) і розчину 3-

метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметил)аніліну (0,623 мл) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 65 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 %-60 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,055 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 83: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-7-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 7-хлор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,718 г, 3,998 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (1,048 г, 4,712 ммоль) і DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 0,687 г (61 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 ммоль, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з ацетонітрилу одержували 0,058 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

ПРИКЛАД 84: ОДЕРЖАННЯ метил 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилату

Метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-трет-бутил-6-метил-3-форміл-1H-індол-1,6-дикарбоксилату (0,303 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,038 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИКЛАД 85: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-5-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-хлор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,718 г, 3,998 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (1,048 г, 4,712 ммоль) і DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 1,001 г (89 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 мл, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,011 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

ПРИКЛАД 86: ОДЕРЖАННЯ 2-((2,6-диметоксипіримідин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин N-бензиліден-2,6-диметоксипіримідин-4-аміну в метанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль) і 2,6-диметоксипіримідин-4-аміну (0,136 г, 0,877 ммоль) у метанолі (1 мл) при 70 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 244 (M+H).

Стадія 2: До розчину 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,132 г, 0,489 ммоль) в етанолі (1 мл) додавали триетиламін (0,100 мл, 0,717 ммоль), і суміш перемішували при 70 °С протягом 5 хв. До отриманого жовтого розчину додавали розчин N-бензиліден-2,6-диметоксипіримідин-4-аміну (0,877 мл) у метанолі (1 мл) і трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,208 г, 0,848 ммоль). Реакційну суміш перемішували в герметизованій пробірці при 70 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,005 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 389 (M+H); 411 (M+Na). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИКЛАД 87: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(8-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((8-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 8-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,162 г, 1,011 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,115 г, 1,023 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 65 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 266 (M+H); 288 (M+Na); 531 (2M+H); 553 (2M+Na).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(8-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((8-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)аніліну (1,011 г) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру і дихлорметану одержували 0,022 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИКЛАД 88: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин N-бензиліден-4-метоксипіримідин-4-аміну в метанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,100 г, 0,987 ммоль) і 4-метоксипіримідин-2-аміну (0,163 г, 1,303 ммоль) у метанолі (1 мл) при 70 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((4-метоксипіримідин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,163 г, 0,604 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,195 г, 0,795 ммоль) і розчину N-бензиліден-4-метоксипіримідин-4-аміну (0,987 ммоль) у метанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 20 %) в етилацетаті з наступною перекристалізацією з метанолу одержували 0,020 г (7 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M+H).

ПРИКЛАД 89: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(4-Фторбензиліден)-2-метоксипіридин-4-амін кількісно одержували відповідно до загальної процедури H з 4-фторбензальдегіду (0,106 г, 1,004 ммоль), сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 2-(4-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,068 г (17 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 90: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(3-Фторбензиліден)-2-метоксипіридин-4-амін кількісно одержували відповідно до загальної процедури H з 3-фторбензальдегіду (0,106 г, 1,003 ммоль), сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 2-(3-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-(3-фторбензиліден)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,093 г (24 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 91: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-5-метоксі-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,085 г (22 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 92: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрилу

Стадія 1: трет-бутил-6-ціано-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 3-форміл-1H-індол-6-карбонітрилу (0,511 г, 3,003 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,786 г, 3,601 ммоль) і DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) з одержанням 0,697 г (76 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: 3-(2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 мл, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-ціано-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,058 г (15 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИКЛАД 93: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрилу

3-(2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-ціано-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,038 г (9 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИКЛАД 94: ОДЕРЖАННЯ 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: Суміш 6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-карбальдегіду (0,156 г, 1,025 ммоль) і 4-аміно-2-метоксипіридину (0,130 г, 1,047 ммоль) в етанолі (1 мл) перемішували при 65 °С протягом 2,5 діб. Розчинник випарювали, і залишок сушили під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні N-((6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну, що використали без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-(6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,133 г, 0,493 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,252 г, 1,026 ммоль) і розчину N-((6,8-дигідро-5H-імідазо[2,1-c][1,4]оксазин-2-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну (1,025 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °С протягом 7 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням спочатку етилацетатом, і потім метанолом (30 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,131 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

ПРИКЛАД 95: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(7-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((7-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 7-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,009 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 65 °С протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 266 (M+H)

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(7-метилімідазо[1,2-a]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,102 ммоль) і розчину 3-

метокси-N-((7-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °С протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з ацетону одержували 0,050 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки.
ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИКЛАД 96: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-(1H-індол-5-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((1H-індол-5-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 1H-індол-5-карбальдегіду (0,098 г, 0,675 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-аміну (0,144 г, 1,160 ммоль) в етанолі (1 мл) при 70 °С протягом 65 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 252 (M+H). ESI/APCI(-): 250 (M-H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-(1H-індол-5-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,156 г, 0,578 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,214 г, 0,872 ммоль) і розчину N-((1H-індол-5-іл)метилен)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,675 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,011 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 97: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,009 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 65 °С протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 266 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,102 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають всю ніч при 65 °С. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з ацетону одержували 0,084 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИКЛАД 98: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,089 г (22 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИКЛАД 99: ОДЕРЖАННЯ 2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,169 г, 0,628 ммоль) і триетиламіну (0,088 г, 0,628 ммоль) в етанолі (2 мл), 1-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,200 г, 1,256 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (1,256 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,034 г (7 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИКЛАД 100: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,212 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,083 г (21 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИКЛАД 101: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-метилізоксазол-5-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((3-метилізоксазол-5-іл)метилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 3-метилізоксазол-5-карбальдегіду (0,111 г, 1,000 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 217 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(3-метилізоксазол-5-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,497 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,294 г, 1,199 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((3-метилізоксазол-5-іл)метилен)аніліну (1,000 ммоль) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату одержували 0,051 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 362 (M+H); 384 (M+Na); 745 (2M+Na). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

ПРИКЛАД 102: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метилен)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 1-метил-1H-імідазол-4-карбальдегіду (0,110 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 216 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,497 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,294 г, 1,199 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,045 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 361 (M+H); 383 (M+Na); 743 (2M+Na). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИКЛАД 103: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,150 г, 0,556 ммоль), 2-бромметанолу (0,079 г, 1,113 ммоль) і карбонату калію (0,115 г, 0,834 ммоль) в DMF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,020 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 314 (M+H); 336 (M+Na). ESI/APCI(-): 312 (M-H).

Стадія 2: 1-(1-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,020 г, 0,064 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,014 г, 0,127 ммоль) і DIPEA (0,021 г, 0,127 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у дихлорметані одержували 0,006 г (25 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H).

ПРИКЛАД 104: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону і трет-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамату

Стадія 1: трет-бутил-(2-(3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамат одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,150 г, 0,556 ммоль), трет-бутил-(2-брометил)карбамату (0,249 г, 1,111 ммоль) і карбонату калію (0,154 г,

1,114 ммоль) в DMF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,120 г (52 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 413 (M+H); 435 (M+Na).

5 Стадія 2: трет-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамат одержували відповідно до загальної процедури С з трет-бутил-(2-(3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамату (0,120 г, 0,291 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,065 г, 0,581 ммоль) і DIPEA (0,099 г, 0,581 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 1,5 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,066 г (45 %) бажаної сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 500 (M+H), 522 (M+Na).

10 Стадія 3: До розчину трет-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)етил)карбамату (0,066 г, 0,132 ммоль) у дихлорметані (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (3 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 15 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням 10 % метанолу в дихлорметані в якості елюенту одержували 0,033 г (62 %) 1-(1-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 400 (M+H); 422 (M+Na).

ПРИКЛАД 105: ОДЕРЖАННЯ етил-2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетату

25 Стадія 1: Етил-2-(3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетат одержували відповідно до загальної процедури М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,400 г, 1,483 ммоль), етилбромацетату (0,329 г, 2,974 ммоль) і карбонату калію (0,410 г, 2,967 ммоль) в DMF (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Очищенням осадженням з наступною перекристалізацією з етанолу одержували 0,475 г (90 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 356, 358 (M+H). ESI/APCI(-): 354, 356 (M-H).

30 Стадія 2: Етил-2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетат одержували відповідно до загальної процедури С з етил-2-(3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетату (0,250 г, 0,703 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,157 г, 1,402 ммоль) і DIPEA (0,240 г, 1,402 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі з елююванням дихлорметаном з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,058 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 443 (M+H). ESI/APCI(-): 441 (M-H).

ПРИКЛАД 106: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)оцтової кислоти

45 До розчину етил-2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)ацетату (0,040 г, 0,090 ммоль) в етанолі (2 мл) додавали 1 н розчин гідроксиду натрію (0,108 г, 0,108 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Етанол випарювали під зниженим тиском. Залишок розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном. Фази розділяли. Водну фазу підкисляли 1 н розчином хлороводневої кислоти до значення pH 2-3 й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію та випарювали під зниженим тиском з одержанням 0,021 г (55 %) 2-(3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИКЛАД 107: ОДЕРЖАННЯ 2-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

55 Стадія 1: N-((1-етил-1H-піразол-5-іл)метил)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 1-етил-1H-піразол-5-карбальдегіду (0,254 г, 2,046 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,229 г, 2,045 ммоль). ESI/APCI(+): 230 (M+H).

60 Стадія 2: До розчину 1H-індол-3-карбальдегіду (5,000 г, 34,45 ммоль) в DMSO (35 мл) додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,520 г, 37,89 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали етилхлорформіат (3,520 г, 37,89 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали в

суміш лід-вода. Отриманий осад фільтрували і розчиняли в етилацетаті. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 6,79 г (91 %) етил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 218 (M+H).

Стадія 3: 2-(1-етил-1H-піразол-5-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилпіразол-3-іл хлориду (0,124 г, 0,460 ммоль) і триетиламіну (0,064 г, 0,462 ммоль) в етанолі (2 мл), етил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,200 г, 0,921 ммоль) і розчину N-((1-етил-1H-піразол-5-іл)метилден)-3-метоксіаніліну (0,921 мл) в етанолі (1 мл), що нагрівали всю ніч при 70 °C. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану і діетилового ефіру одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 108: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону

Стадія 1: 2-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метилден)піридин-4-амін кількісно одержували відповідно до загальної процедури H з 5-метилізоксазол-3-карбальдегіду (0,111 г, 0,999 ммоль), сульфату магнію (0,100 г, 0,831 ммоль) і 2-метоксипіридин-4-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилпіразол-3-іл хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 2-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метилден)піридину-4-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням 65 % етилацетату в гептані в якості елюенту одержували 0,021 г (6 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИКЛАД 109: ОДЕРЖАННЯ 2-(5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин 5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,151 г, 0,920 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,105 г, 0,934 ммоль) в етанолі (1 мл) перемішували всю ніч при 60 °C. Реакційну суміш випарювали і сушили під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні N-((5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилден)-3-метоксіаніліну, що використали без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 270 (M+H)

Стадія 2: 2-(5-Фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилпіразол-3-іл хлориду (0,125 г, 0,463 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,102 ммоль) і розчину N-((5-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилден)-3-метоксіаніліну (0,920 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,072 г (19 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИКЛАД 110: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((6-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилден)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (0,150 г, 0,914 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,009 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 65 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 270 (M+H); 292 (M+Na).

Стадія 2: 2-(6-Фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилпіразол-3-іл хлориду (0,130 г, 0,482 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 1,121 ммоль) і розчину N-((6-фторімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метилден)-3-метоксіаніліну (0,914 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із

застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані одержували 0,078 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИКЛАД 111: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії 1H-індол-3-карбальдегіду (0,214 г, 1,447 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,200 г, 2,578 ммоль) і DIPEA (0,300 г, 1,722 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали воду, і розчин перемішували протягом 1 год. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим бікарбонатним розчином і водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані одержували 0,189 г (57 %) 1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 224 (M+H).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,157 г, 0,582 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-карбальдегіду (0,144 г, 0,645 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,914 г) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,041 г (15 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 435 (M+H); 457 (M+Na). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 112: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-(2-(диметиламіно)етокси)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: N-(4-(2-(Диметиламіно)етокси)бензиліден)-3-метоксіанілін одержували відповідно до загальної процедури I з 4-(2-(диметиламіно)етокси)бензальдегіду (0,185 г, 0,943 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,108 г, 0,965 ммоль). ESI/APCI(+): 299 (M+H).

Стадія 2: 2-(4-(2-(диметиламіно)етокси)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,129 г, 0,478 ммоль) і триетиламіну (0,066 г, 0,496 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,281 г, 1,146 ммоль) і розчину N-(4-(2-(диметиламіно)етокси) бензиліден)-3-метоксіаніліну (0,943 ммоль) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 30 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,087 г (20 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИКЛАД 113: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

До розчину 1-(1-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону (0,020 г, 0,056 ммоль) у суміші THF (1 мл) і ацетонітрилу (1 мл) додавали 37 % розчин формальдегіду у воді (0,020 г, 0,250 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (0,004 г, 0,080 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням 5 % метанолу в дихлорметані в якості елюенту одержували 0,006 г (30 %) 1-(1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 428 (M+H). ESI/APCI(-): 426 (M-H).

ПРИКЛАД 114: ОДЕРЖАННЯ N-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)-2-(диметиламіно)-N-(3-метоксифеніл)ацетаміду

Стадія 1: До розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,140 ммоль) у дихлорметані (3 мл), охолоджену при 0 °C, додавали триетиламін (0,059 г, 0,421 ммоль) і хлорацетилхлорид (0,034 г, 0,421 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 15 хв. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,027 г (44 %) N-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)-2-хлор-N-(3-метоксифеніл)ацетаміду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 433, 435 (M+H). ESI/APCI(-): 431, 433 (M-H).

Стадія 2: До розчину N-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)-2-хлор-N-(3-метоксифеніл)ацетаміду (0,027 г, 0,062 ммоль) у сухому THF (2 мл), охолоджену при 0 °С, додавали 2 М розчин диметиламіну в THF (0,156 г, 0,312 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім нагрівали при 55 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням 10 % метанолу в дихлорметані в якості елюенту одержували 0,015 г (57 %) N-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)-2-(диметиламіно)-N-(3-метоксифеніл)ацетаміду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H).

ПРИКЛАД 115: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону

1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,060 г (14 %) бажаної сполуки. ESI/APCI (+): 396, 398 (M+H). ESI/APCI (-): 394, 396 (M-H).

ПРИКЛАД 116: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанону

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-(5-метилізоксазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,159 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метилізоксазол-3-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,005 г (1 %) бажаної сполуки. ESI/APCI (+): 376 (M+H).

ПРИКЛАД 117: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною переокристалізацією з етилацетату одержували 0,047 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI (+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI (-): 389, 391 (M-H).

ПРИКЛАД 118: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-фтор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,454 г, 2,783 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,728 г, 3,336 ммоль) і DMAP (0,034 г, 0,278 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) з одержанням 0,473 г (65 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,07 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,12 (1H, dd); 7,82 (1H, dd); 7,33 (1H, dt); 1,66 (9H, s).

Стадія 2: 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,043 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 119: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу

4-(2-(7-хлор-1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-

бутил-7-хлор-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,001 ммоль) і розчину 4-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату одержували 0,050 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИКЛАД 120: ОДЕРЖАННЯ 2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1-(метилсульфоніл)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,166 г, 0,615 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-(метилсульфоніл)-1Н-індол-3-карбальдегіду (0,189 г, 0,847 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-метоксипіридин-4-аміну (0,909 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) в етилацетаті, з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

ПРИКЛАД 121: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 6-метил-1Н-індолу (0,200 г, 1,525 ммоль), піридину (0,100 г, 1,270 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,240 г, 1,530 ммоль) у толуолі (2,5 мл). Очищенням осадженням одержували 0,200 г (46 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 284, 286. ESI/APCI(-): 282, 284 (M-H).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(6-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,110 г, 0,388 ммоль), 3-метоксипіридину (0,087 г, 0,388 ммоль), DIPEA (0,133 г, 0,775 ммоль) і каталітичної кількості йодиду натрію в ацетонітрилі (1,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням дихлорметаном з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge, спосіб 5) одержували 0,006 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 122: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 6-фтор-1Н-індолу (0,250 г, 1,850 ммоль), піридину (0,120 г, 1,518 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,292 г, 1,861 ммоль) у толуолі (3 мл). Очищенням осадженням одержували 0,150 г (28 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Стадія 2: 1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(6-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,348 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,078 г, 0,695 ммоль), DIPEA (0,119 г, 0,695 ммоль) і каталітичної кількості йодиду натрію в суміші діоксану (1 мл) і DMF (0,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 160 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням дихлорметаном з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,012 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 123: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-((диметиламіно)метил)феніл)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-(4-((диметиламіно)метил)бензиліден)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину пара-диметиламінометилбензальдегіду (0,161 г, 0,986 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,113 г, 1,000 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 65 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 269 (M+H)

Стадія 2: 2-(4-((Диметиламіно)метил)феніл)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину N-(4-((диметиламіно)метил)бензиліден)-3-метоксіаніліну (0,986 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають всю ніч при 65 °С. Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували

0,135 г (33 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

ПРИКЛАД 124: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((4-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-метил-1H-імідазол-5-карбальдегіду (0,110 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,115 г, 1,023 ммоль) в етанолі (0,7 мл) при 65 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

ESI/APCI (+): 216 (M+H). ESI/APCI (-): 214 (M-H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(4-метил-1H-імідазол-5-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,134 г, 0,496 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((4-метил-1H-імідазол-5-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають всю ніч при 65 °C. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали препаративною ВЕРХ (колонка XBridge, спосіб 3). Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка SuNFire; спосіб 3) одержували 0,043 г (12 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 361 (M+H).

ПРИКЛАД 125: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбонітрилу

Стадія 1: трет-бутил-5-ціано-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 3-форміл-1H-індол-5-карбонітрилу (0,340 г, 1,999 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,524 г, 2,401 ммоль) і DMAP (0,024 г, 0,197 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) з одержанням 0,379 г (73 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,11 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,27 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 1,68 (9H, s).

Стадія 2: 3-(2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбонітрил одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-ціано-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,000 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату одержували 0,034 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИКЛАД 126: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: ((4-Бромбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилан одержували відповідно до загальної процедури N з 4-бромбензилового спирту (0,500 г, 2,673 ммоль), DBU (0,408 г, 2,734 ммоль) і TBDMSCl (0,816 г, 5,414 ммоль) в THF (10 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,749 г (93 %) бажаної сполуки у вигляді безбарвної рідини.

Стадія 2: До розчину ((4-бромбензил)окси)(трет-бутил)диметилсилану (0,500 г, 1,660 ммоль) в THF (6 мл), охолодженому при -70 °C, по краплях додавали 2,5 мл розчин н-бутилію в гексані (0,800 г, 2,000 ммоль). Через 30 хв при -70 °C додавали DMF (0,300 г, 3,875 мл), і реакційну суміш залишали нагріватися до -5 °C протягом 4 год. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Після нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (10 % - 80 %) у гептані з одержанням 0,382 г (92 %) 4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)бензальдегіду у вигляді безбарвної рідини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,89 (1H, s); 7,79 (2H, d); 7,44 (2H, d); 4,72 (2H, s); 0,82 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадія 3: N-(4-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)бензиліден)-3-метоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)бензальдегіду (0,250 г, 0,998 ммоль) і мета-анізидину (0,113 г, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 356 (M+H).

Стадія 4: 2-(4-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,498 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,294 г,

1,199 мл) і розчину N-(4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси) метил)бензиліден)-3-метоксіаніліну (0,998 мл) в етанолі (0,7 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,148 г (30 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 501 (M+H); 523 (M+Na). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

Стадія 5: До розчину 2-(4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону (0,148 г, 0,296 ммоль) в DMF (2,5 мл) додавали фторид цезію (0,221 г, 1,455 ммоль). Через 3 год. при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом і 1 н розчином хлороводневої кислоти. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 8 %) у дихлорметані з наступною перекристалізацією з етилацетату з одержанням 0,027 г (24 %) 2-(4-(гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 127: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль), 3-бромпропан-1-олу (0,206 г, 1,482 ммоль) і карбонату калію (0,205 г, 1,483 ммоль) в DMF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,215 г (84 %) бажаної сполуки у вигляді червоного масла. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадія 2: 1-(1-(3-Гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,070 г, 0,213 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,478 г, 4,270 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням 10 % етилацетату в дихлорметані в якості елюенту одержували 0,027 г (30 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ПРИКЛАД 128: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-N, N-диметил-1H-індол-5-сульфонамід

Стадія 1: трет-бутил-5-(N, N-диметилсульфамойл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 3-форміл-N, N-диметил-1H-індол-5-сульфонамідом (0,505 г, 2,003 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonату (0,524 г, 2,401 ммоль) і DMAP (0,024 г, 0,197 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) з одержанням 0,602 г (85 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,13 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,36 (1H, d); 7,84 (1H, d); 2,62 (6H, s); 1,68 (9H, s).

Стадія 2: 3-(2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-N, N-диметил-1H-індол-5-сульфонамід одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-(N, N-диметилсульфамойл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,352 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,047 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 464 (M+H). ESI/APCI(-): 462 (M-H).

ПРИКЛАД 129: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(5-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-5-метил-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,478 г, 3,003 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonату (0,524 г, 3,602 ммоль) і DMAP (0,036 г, 0,295 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) з одержанням 0,710 г (91 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s); 8,61 (1H, s); 7,91-8,03 (2H, m); 7,27 (1H, d); 2,43 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(5-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-

бутил-3-форміл-5-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,259 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з метил-трет-бутилового ефіру одержували 0,053 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 130: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 5-фтор-1H-індолу (1,000 г, 7,400 ммоль), піридину (0,120 г, 7,419 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (1,100 г, 7,390 ммоль) у толуолі (19 мл). Очищенням осадженням одержували 0,978 г (46 %) бажаної сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H); 310, 312 (M+Na). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу Е з 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,348 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,484 г, 3,160 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,045 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИКЛАД 131: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-2-фторбензонітрилу

Стадія 1: Розчин 2-фтор-4-(((3-метоксифеніл)-іміно)метил)бензонітрилу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 2-фтор-4-формілбензонітрилу (0,137 г, 0,919 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,107 г, 0,952 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 255 (M+H).

Стадія 2: 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-2-фторбензонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,124 г, 0,460 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,260 г, 1,060 ммоль) і розчину 2-фтор-4-(((3-метоксифеніл)-іміно)метил)бензонітрилу (0,919 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані одержували 0,154 г (42 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої піни. ESI/APCI(+): 400 (M+H). ESI/APCI(-): 398 (M-H).

ПРИКЛАД 132: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-3,5-дифторбензонітрилу

Стадія 1: Розчин 3,5-дифтор-4-(((3-метоксифеніл)-іміно)метил)бензонітрилу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 3,5-дифтор-4-формілбензонітрилу (0,151 г, 0,904 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,105 г, 0,934 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 273 (M+H).

Стадія 2: 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-3,5-дифторбензонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,124 г, 0,460 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,260 г, 1,060 ммоль) і розчину 3,5-дифтор-4-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (0,904 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані одержували 0,214 г (58 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 418 (M+H).

ПРИКЛАД 133: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-гідроксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1:

6-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 6-гідроксііндолу (0,500 г, 3,755 ммоль), DBU (0,573 г, 3,839 ммоль) і TBDMSCI (1,150 г, 7,630 ммоль) в THF (13 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,888 г (96 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 248 (M+H). ESI/APCI(-): 246 (M-H).

Стадія 2:

1-(6-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 6-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індолу (0,785 г, 3,173 ммоль), піридину (0,275 г, 3,276 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,547 г, 3,461 ммоль) у толуолі (8 мл). Отриманий після екстрагування залишок очищали осадженням з етилацетату з одержанням 0,669 г (53 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 400, 402 (M+H); 422, 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 398, 400 (M-H).

Стадія 3:

1-(6-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(6-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону (0,300 г, 0,750 ммоль) і 3-метоксіаніліну (1,680 г, 15,02 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 50 %) у гептані одержували 0,200 г (55 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Стадія 4:

До розчину 1-(6-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,411 ммоль) в DMF (3,5 мл) додавали фторид цезію (0,312 г, 2,054 ммоль). Через 2,5 год. при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом і 1 н розчином хлороводневої кислоти. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані з наступною перекристалізацією з етилацетату і гептану одержували 0,020 г (13 %) 1-(6-гідроксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді сірого порошку. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИКЛАД 134: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонової кислоти

До розчину метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбоксилату (0,100 г, 0,241 ммоль) у суміші THF (3 мл) і метанолу (3 мл) додавали 6 н розчин гідроксиду натрію (1,500 г, 9,000 ммоль), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш частково концентрували під зниженим тиском. Водний розчин, що залишився, підкисляли 1 н розчином хлороводневої кислоти до значення pH 2-3. Осад фільтрували, промивали водою та сушили. Додатковим Очищенням осаду препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,020 г (21 %) 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

ПРИКЛАД 135: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-метоксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(1-(2-метоксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль), 1-бром-2-метоксіетану (0,206 г, 1,482 ммоль) і карбонату калію (0,205 г, 0,183 ммоль) в DMF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,115 г (47 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 350, 352 (M+Na). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадія 2: 1-(1-(2-Метоксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,153 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,354 г, 3,150 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням 5 % етилацетату в дихлорметані в якості елюенту з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,025 г (39 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57-7,68 (3H, m); 7,11-7,33 (5H, m); 6,92 (1 H, t); 6,34-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,05 (1H, d); 4,45 (2H, br s); 3,73 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,23 (3H, s).

ПРИКЛАД 136: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(5-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу М з 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,695 ммоль), йодметану (0,216 г, 3,470 ммоль) і карбонату калію (0,192 г, 1,389 ммоль) в DMF (3 мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 50 %) у гептані одержували 0,076 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 302, 304 (M+H); 324, 326 (M+Na). ESI/APCI(-): 300, 302 (M-H).

5 Стадія 2: 1-(5-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(5-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,070 г, 0,232 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,519 г, 4,619 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених при 150 °С протягом 30 хв. Очищенням двічі флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням першого градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані, і потім градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням із трет-бутилметилового ефіру одержували 0,020 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,99 (1H, s); 7,79-7,88 (1H, dd); 7,63 (2H, d); 7,54-7,61 (1H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,10-7,24 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (3H, m); 6,11 (1H, d); 5,99 (1H, d); 3,91 (3H, s); 3,62 (3H, s).

15 ПРИКЛАД 137: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(м-толіл)етанону Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-(3-метилбензиліден)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 3-метилбензальдегіду (0,120 г, 1,019 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,120 г, 1,068 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

20 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(м-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,140 г, 0,519 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(3-метилбензиліден)аніліну (1,019 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 30 %) у гептані з наступною препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,085 г (23 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 138: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(пара-толіл)етанону

30 Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-(4-метилбензиліден)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-метилбензальдегіду (0,120 г, 1,014 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,120 г, 1,068 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

35 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(пара-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,138 г, 0,512 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,274 г, 1,117 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(4-метилбензиліден)аніліну (1,014 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані з наступним осадженням з ацетону і гептану одержували 0,085 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 139: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

45 Стадія 1: До суспензії гідриду літію алюмінію (0,866 г, 22,82 ммоль) у сухому THF (30 мл), охолоджену при 0 °С, додавали розчин метил-1H-індол-6-карбоксилату (2,000 г, 11,42 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакцію гасили обережним додаванням 1 н розчину сегнетової солі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., і потім екстрагували дихлорметаном. Фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію та випарювали під зниженим тиском з одержанням 2,050 г (1H-індоліл-6-іл)метанолу у вигляді жовтого масла, що використали на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(-): 146 (M-H).

50 Стадія 2: До розчину (1H-індол-6-іл)метанолу (0,500 г, 3,397 ммоль) у сухому THF (20 мл), охолоджену при 0 °С, додавали порційно гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі; 0,271 г, 6,775 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв додавали TBDMSCl (0,512 г, 3,397 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні фази поєднували, промивали водою, сушили над сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у

гептані одержували 0,482 г (46 % за 2 стадії) 6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індолу у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 262 (M+H). ESI/APCI(-): 260 (M-H).

Стадія 3: 2-хлор-1-(6-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 6-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індолу (0,265 г, 1,014 ммоль), піридину (0,082 г, 1,014 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,151 г, 1,014 ммоль) у толуолі (2,6 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 100 %) у гептані одержували 0,064 г (21 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 300, 302 (M+H); 322, 324 (M+Na). ESI/APCI(-): 298, 300 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,15 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,09 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,25-7,48 (5H, m); 7,16 (1H, d); 6,73 (1H, s); 5,20 (1H, t); 4,58 (2H, d).

Стадія 4: 1-(6-(Гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(6-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,060 г, 0,200 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,448 г, 3,987 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані та з наступним іншим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,021 г (27 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 140: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-(2-гідроксіетоксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 6-гідроксііндолу (0,645 г, 4,844 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали карбонат калію (1,350 г, 9,768 ммоль) і етилбромацетат (1,000 г, 9,018 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували забруднений діалкілованим продуктом етил-2-((1H-індол-6-іл)оксі)ацетат у вигляді рожевого масла. Цю суміш використовували на наступній стадії без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 220 (M+H); 242 (M+Na). ESI/APCI(-): 218 (M-H).

Стадія 2: До суспензії гідриду літію алюмінію (0,406 г, 10,97 ммоль) в THF, охолодженій при 0 °C, по краплях додавали розчин етил-2-((1H-індол-6-іл)оксі)ацетату (неочищений, 4,844 ммоль) в THF (15 мл) протягом 25 хв. Після однієї ночі при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і охолоджували до 0 °C. Додавали 1 М розчин сегнетової солі, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 90 %) у гептані одержували 0,586 г (68 % за 2 стадії) 2-((1H-індол-6-іл)оксі)етанолу у вигляді рожевого порошку. ESI/APCI(+): 178 (M+H); 200 (M+Na). ESI/APCI(-): 176 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,84 (1H, s); 7,39 (1H, d); 7,18 (1H, s); 6,89 (1H, s); 6,66 (1H, d); 6,32 (1H, s); 4,85 (1H, m); 3,98 (2H, m); 3,73 (2H, m).

Стадія 3: 6-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 2-((1H-індол-6-іл)оксі)етанолу (0,581 г, 3,279 ммоль), DBU (0,500 г, 3,350 ммоль) і TBDMSCl (1,000 г, 6,635 ммоль) в THF (12 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,757 г (79 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 292 (M+H); 314 (M+Na). ESI/APCI(-): 290 (M-H).

Стадія 4: 1-(6-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індолу (0,400 г, 1,372 ммоль), піридину (0,115 г, 1,422 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,240 г, 1,536 ммоль) у толуолі (3,5 мл). Отриманий після екстрагування залишок очищали осадженням з етилацетату і гептану. Додатковим Очищенням перекристалізацією з етилацетату одержували 0,060 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. Фільтрат перекристалізації очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані з одержанням 0,066 г бажаної сполуки (11 %) у вигляді рожевого порошку. ESI/APCI(+): 444, 446 (M+H); 466, 468 (M+Na). ESI/APCI(-): 442, 444 (M-H).

Стадія 5: 1-(6-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону (0,242 г, 0,545 ммоль) і 3-метоксіаніліну (1,157 г, 10,344 ммоль) в ацетонітрилі (2,6 мл), опромінених у

мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,099 г (34 %) бажаної сполуки у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

- 5 Стадія 6: До розчину 1-(6-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етоксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону (0,099 г, 0,186 ммоль) у дихлорметані (2,75 мл), охолоджену до 0 °C, додавали 4 н розчин хлориду водню в діоксані (0,645 г, 2,580 ммоль). Після 2,5 год. при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і перетворювали в основу за допомогою 2 н розчину гідроксиду натрію. Фази розділяли.
- 10 Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 95 %) у гептані одержували 0,043 г (55 %) - 1-(6-(2-гідроксіетоксі)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 417 (M+H); 439 (M+Na); 855 (2M+Na). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,92 (1H, s); 8,75 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,28 (2H, m); 7,19 (1H, m); 6,92 (3H, m); 6,08 (2H, m); 4,86 (1H, t); 3,98 (2H, t); 3,72 (2H, q); 3,62 (3H, s).
- 15 ПРИКЛАД 141: ОДЕРЖАННЯ метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилату

- 20 Стадія 1: Метил-3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури А з метил-1H-індол-5-карбоксилату (2,000 г, 11,42 ммоль), піридину (0,923 г, 11,42 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (1,676 г, 11,42 ммоль) у толуолі (30 мл). Осадженням осаду одержували 0,324 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,53 (1H, br. s); 8,87 (1H, s); 8,76 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 7,54-7,69 (3H, m); 7,29-7,45 (3H, m); 6,79 (1H, s); 3,88 (3H, s).
- 25 Стадія 2: Метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури Е з метил-3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилату (0,100 г, 0,305 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,683 г, 6,101 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,040 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H)

- 30 ПРИКЛАД 142: ОДЕРЖАННЯ метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилату
- 35 До розчину метил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбоксилату (0,028 г, 0,068 ммоль) у суміші метанолу (0,5 ммоль) і THF (0,5 мл) додавали 6 н розчин гідроксиду натрію (0,250 г, 1,500 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли у воді та підкисляли 1 н розчином хлороводневої кислоти. Отриманий осад фільтрували і промивали водою.
- 40 Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,007 г (22 %) 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-карбонової кислоти. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

- ПРИКЛАД 143: ОДЕРЖАННЯ 2-(2-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

- 45 Стадія 1: Розчин N-(2-фторбензиліден)-3-метоксіаніліну одержували шляхом нагрівання розчину 2-фторбензальдегіду (0,105 г, 0,998 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,120 г, 1,068 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 230 (M+H)

- 50 Стадія 2: 2-(2-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,139 г, 0,515 мл) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,272 г, 1,109 ммоль) і розчину N-(2-фторбензиліден)-3-метоксіаніліну (0,998 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 35 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,037 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI (+): 375 (M+H). ESI/APCI (-): 373 (M-H)
- 55 ПРИКЛАД 144: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури М з 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,695 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметоксі)етану (0,235 г, 1,390 ммоль) і карбонату калію (0,288 г, 2,084 ммоль) в DMF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. і нагрівали при 60 °C протягом 2 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,070 г (27 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H); 398, 400 (M+Na). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Стадія 2: 1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,070 г, 0,186 ммоль), 3-метоксіаніліну (0,417 г, 3,711 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,036 г (42 %) бажаної сполуки у вигляді червоної твердої речовини. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИКЛАД 145: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон (0,036 г, 0,078 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш нейтралізували карбонатом калію, розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,015 г (45 %) 1-(5-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 419 (M+H); 441 (M+Na). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

ПРИКЛАД 146: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури М з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,300 г, 1,112 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметоксі)етану (0,375 г, 2,218 ммоль) і карбонату калію (0,461 г, 3,336 ммоль) в DMF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. і нагрівали при 60 °C протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,144 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H); 380, 382 (M+Na). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,070 г, 0,196 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,300 г, 1,958 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,038 г (41 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИКЛАД 147: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-(метоксиметоксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (0,036г, 0,079 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3 г, 12,00 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш нейтралізували карбонатом калію, розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,005 г (15 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

ПРИКЛАД 148: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-(4-фторбензиліден)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-фторбензальдегіду (0,156 г, 1,257 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,140 г, 1,253

ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 230 (M+H).

Стадія 2: 2-(4-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,170 г, 0,630 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,350 г, 1,136 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-3-метоксіаніліну (1,253 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані одержували 0,120 г (26 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 375 (M+H).

ПРИКЛАД 149: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,156 г, 0,542 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-6-хлор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,319 г, 1,140 ммоль) і розчину N-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилден)-3-метоксіаніліну (1,068 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 18 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням з етилацетату і гептану одержували 0,052 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431, 433 (M+H). ESI/APCI(-): 429, 431 (M-H).

ПРИКЛАД 150: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (0,37 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,158 г, 0,600 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-3-ілметилден)аніліну (0,499 ммоль) в етанолі (0,75 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 20 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,036 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 151: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (0,37 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,158 г, 0,600 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-3-ілметилден)аніліну (0,499 ммоль) в етанолі (0,75 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 20 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,045 г (24 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 152: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Синтез проводили, як описано у WO2009/015067. До розчину DMF (0,600 г, 7,749 мл) у дихлорметані (2 мл), охолоджену при -15 °С, по краплях додавали оксихлорид фосфору (0,350 г, 3,748 ммоль). Через 15 хв при -15 °С порційно додавали 7-фторіндол (0,497 г, 3,678 ммоль). Потім реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш перетворювали в основу за допомогою 1 н розчину гідроксиду натрію до значення рН 8 й екстрагували етилацетатом. Водну фазу екстрагували етилацетатом і сумішшю метанолу в дихлорметані. Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,078 г жовтої твердої речовини. Через 24 год. осад у водній фазі фільтрували з одержанням 0,264 г білої твердої речовини. Фільтрат перетворювали в основу за допомогою 1 н розчину гідроксиду натрію до значення рН 12 й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,290 г жовтої твердої речовини. Три твердих речовини змішували, поглинали за допомогою силікагеля й очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням 40 % етилацетату в гептані в

якості елюенту з одержанням 0,485 г (81 %) 7-фтор-1H-індол-3-карбальдегіду у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 164 (M+H). ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Стадія 2: трет-бутил-7-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 7-фтор-1H-індол-3-карбальдегіду (0,485 г, 2,973 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,780 г, 3,574 ммоль) і DMAP (0,046 г, 0,377 ммоль) в ацетонітрилі (9 мл) з одержанням 0,687 г (88 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,08 (1H, s); 8,77 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,25-7,43 (2H, m); 1,64 (9H, s).

Стадія 3: 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (0,37 мл), трет-бутил-7-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,158 г, 0,600 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-3-ілметил)аніліну (0,499 мл) в етанолі (0,75 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 20 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,033 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 153: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,034 г, 0,125 ммоль) і триетиламіну (0,013 г, 0,093 ммоль) в етанолі (0,25 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,066 г, 0,251 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (0,248 мл) в етанолі (0,25 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,004 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 154: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,034 г, 0,125 ммоль) і триетиламіну (0,013 г, 0,093 ммоль) в етанолі (0,25 мл), трет-бутил-7-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,066 г, 0,251 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (0,248 мл) в етанолі (0,25 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,005 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 155: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-хлор-1-(5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу M з 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,695 ммоль), 3-бромпропан-1-олу (0,193 г, 1,389 ммоль) і карбонату калію (0,192 г, 1,389 ммоль) в DMF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у дихлорметані одержували 0,219 г (91 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої олії. ESI/APCI(+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-хлор-1-(5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,125 г, 0,361 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,554 г, 3,617 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у дихлорметані з наступним другим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,032 г (19 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

ПРИКЛАД 156: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 250 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,250 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-

6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,132 г, 0,500 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,500 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 18 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,017 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 157: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

Стадія 1: Суміш 6-метоксинікотинальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,124 г; 0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл) нагрівали при 60 °C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і висушували під вакуумом над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 5-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)ен)піридину-3-аміну, що використовували без додаткового Очищенням на наступній стадії. ESI/APCI (+): 244 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,134 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,496 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)ен)піридину-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 18 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 15 %) у дихлорметані з наступними осадженнями з діетилового ефіру й дихлорметану одержували 0,025 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИКЛАД 158: ОДЕРЖАННЯ 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрилу

Стадія 1: Суміш 4-формілбензонітрилу (0,131 г, 0,999 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,124 г; 0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл) нагрівали при 60 °C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і висушували під вакуумом над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 4-((5-метоксипіридин-3-іл)іміно)метил)бензонітрилу, що використовували без додаткового Очищенням на наступній стадії. ESI/APCI (+): 238 (M+H).

Стадія 2: 4-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-оксоетил)бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,134 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,496 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 4-((5-метоксипіридин-3-іл)іміно)метил)бензонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 18 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,132 г (34 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИКЛАД 159: ОДЕРЖАННЯ 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину тіанафтену (0,300 г, 2,235 ммоль) і фенілацетилхлориду (0,300 г, 2,266 ммоль) у дихлоретані (5 мл), охолоджену при 0 °C, протягом 2 год. додавали порційно трихлорид алюмінію (0,894 г, 6,705 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додавали 1 M розчину сегнетової солі, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (30 % - 90 %) у гептані одержували 0,239 г (42 %) 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 253 (M+H); 275 (M+Na). ESI/APCI(-): 251 (M-H). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,78 (1H, d); 8,37 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,5-7,2 (7H, m); 4,30 (2H, s).

Стадія 2: 1-(Бензо[b]тіофен-3-іл)-2-бром-2-фенілетанон одержували згідно з описаними у даному документі 2 різними процедурами як спосіб A і спосіб B.

Спосіб A.

До розчину 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,396 ммоль) у THF (4 мл), охолоджену до 0 °C, по краплях додавали розчин фенілтриметиламонію триброміду (0,171 г, 0,455 ммоль) в THF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хв і при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, а тверду речовину промивали діетиловим ефіром. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в дихлорметані та промивали водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали

водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (20 % - 80 %) у гептані одержували 0,114 г суміші, що містить 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-бром-2-фенілетанон у вигляді коричневої олії. ESI/APCI(+): 331,333 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,27 (1H, s); 8,61 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,7-7,1 (7H, m); 7,17 (1H, s) (80 % чистоти).

Спосіб В.

До розчину 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-фенілетанону (0,108 г, 0,428 ммоль) в етилацетаті (2 мл) додавали бромід міді (II) (0,162 г, 0,725 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2,5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (30 % - 80 %) у гептані одержували 0,102 г суміші, що містить 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-бром-2-фенілетанон (з такою самою чистотою, як у способі А) у вигляді коричневої олії.

Стадія 3: 1-(Бензо[b]тіофен-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-бром-2-фенілетанону (0,050 г, 0,151 ммоль), DIPEA (0,052 г, 0,298 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,034 г, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 200 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 50 %) у гептані з наступним другим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (20 % - 90 %) у гептані одержували 0,029 г (44 % за дві стадії) бажаного продукту у вигляді жовтої олії. ESI/APCI(+): 374 (M+H); 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 372 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,51 (1H, s); 8,53 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,6-7,2 (7H, m); 6,94 (1H, t); 6,42 (4H, m); 6,14 (1H, dd); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 160: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 7-азаіндол-3-карбоксальдегіду (0,500 г, 3,421 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,896 г, 4,105 ммоль) і DMAP (0,042 г, 0,342 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) з одержанням 0,779 г (92 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,114 г, 0,423 ммоль) і триетиламіну (0,059 г, 0,423 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,250 г, 1,015 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,846 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним другим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,028 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 161: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Суміш 4-азаіндолу (0,500 г, 4,223 ммоль), гексаметилентетраміну (0,890 г, 6,348 ммоль) і оцтової кислоти (3,630 г, 63,45 ммоль) у воді (9 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 4 %) у дихлорметані одержували 0,550 г (89 %) 1H-піроло[3,2-b]піридин-3-карбальдегіду. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H).

Стадія 2: трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[3,2-b]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-піроло[3,2-b]піридин-3-карбальдегіду (0,550 г, 3,763 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,986 г, 4,518 ммоль) і DMAP (0,048 г, 0,376 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) з одержанням 0,802 г (87 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Стадія 3: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-b]піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,137 г, 0,508 ммоль) і триетиламіну (0,071 г, 0,508 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[3,2-b]піридин-1-карбоксилату (0,300 г, 1,218 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,015 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при

70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,019 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

5 ПРИКЛАД 162: ОДЕРЖАННЯ 1-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(Імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), імідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегіду (0,146 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,112 г (31 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

15 ПРИКЛАД 163: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину етилпіразоло[1,5-а]піридин-3-карбоксилату (0,400 г, 2,103 ммоль) у сухому дихлорметані (8 мл), охолодженому при -78 °C в атмосфері азоту, по краплях додавали 1 М розчин діізобутилалюміній гідриду в дихлорметані (4,630 г, 4,630 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при -78 °C, після чого її залишали нагріватися до -15 °C протягом 30 хв. Реакцію гасили додаванням 1 н розчину сегнетової солі, та реакційну суміш енергійно перемішували протягом 1 год. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,128 г (41 %) піразоло[1,5-а]піридин-3-ілметанолу у вигляді безбарвного масла. ESI/APCI(+): 149 (M+H).

Стадія 2: До розчину піразоло[1,5-а]піридин-3-ілметанолу (0,128 г, 0,864 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали молекулярні сита (4Å) і піридинний дихромат (0,488 г, 1,296 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додавали Celite®, і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Червону суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у гептані одержували 0,064 г (51 %) піразоло[1,5-а]піридин-3-карбальдегіду у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 147 (M+H).

35 Стадія 3: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(піразоло[1,5-а]піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,059 г, 0,219 ммоль) і триетиламіну (0,031 г, 0,219 ммоль) в етанолі (0,5 мл), піразоло[1,5-а]піридин-3-карбальдегіду (0,093 г, 0,438 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,438 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,020 г (13 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

45 ПРИКЛАД 164: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-1H-індазол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-індазол-3-карбоксальдегіду (0,500 г, 3,421 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,896 г, 4,105 ммоль) і DMAP (0,042 г, 0,342 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 40 %) у гептані одержували 0,318 г (38 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

50 Стадія 2: 1-(1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,174 г, 0,646 ммоль) і триетиламіну (0,091 г, 0,646 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індазол-1-карбоксилату (0,318 г, 1,291 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,291 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,004 мг (1 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 165: ОДЕРЖАННЯ 1-(бензо[b]тіофен-3-іл)-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанону

1-(Бензо[*b*]тіофен-3-іл)-2-(імідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)-2-((2-метоксипіридин-4-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,110 г, 0,408 ммоль) і триетиламіну (0,080 г, 0,574 ммоль) в етанолі (0,5 мл), бензо[*b*]тіофен-3-карбальдегіду (0,140 г, 0,863 ммоль) і суміші N-(імідазо[1,2-*a*]піридин-2-ілметил)-2-метоксипіридин-4-аміну (0,856 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 65 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етанолу і гептану одержували 0,022 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ПРИКЛАД 166: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-*c*]піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину 1H-піроло[2,3-*c*]піридину (0,400 г, 3,386 ммоль) у суміші 1,2-дихлоретану (10 мл) і нітрометану (10 мл), охолоджену при 0 °C в атмосфері аргону, додавали дихлор(метокси)метан (1,544 г, 16,92 ммоль) і трихлорид алюмінію (1,500 г, 11,25 ммоль) протягом 1 год. Після додавання реакцію гасили додаванням води і насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували розчином дихлорметану й етанолу (9/1, 6×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,295 г (60 %) 1H-піроло[2,3-*c*]піридин-3-карбальдегіду, що використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 10,01 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,00 (1H, d).

Стадія 2: трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[2,3-*c*]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-піроло[2,3-*c*]піридин-3-карбальдегіду (0,295 г, 2,019 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,529 г, 2,019 ммоль) і DMAP (0,025 г, 0,202 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) з одержанням 0,411 г (83 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 10,13 (1H, s); 9,32 (1H, s); 8,86 (1H, s); 8,51 (1H, d); 8,07 (1H, d); 1,69 (9H, s).

Стадія 3: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[2,3-*c*]піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[2,3-*c*]піридин-1-карбоксилату (0,246 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним другим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані й осадженням з діетилового ефіру одержували 0,055 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 167: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-*c*]піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину 1H-піроло[3,2-*c*]піридину (0,400 г, 3,386 ммоль) у суміші 1,2-дихлоретану (10 мл) і нітрометану (10 мл), охолоджену при 0 °C, в атмосфері аргону додавали дихлор(метокси)метан (1,544 г, 16,92 ммоль) і трихлорид алюмінію (1,500 г, 11,25 ммоль) протягом 1 год. Після додавання реакцію гасили додаванням води і насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували розчином дихлорметану й етанолу (9/1, 6×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,333 г (67 %) 1H-піроло[3,2-*c*]піридин-3-карбальдегіду, що використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 10,00 (1H, s); 9,29 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,53 (1H, d).

Стадія 2: трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[3,2-*c*]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-піроло[3,2-*c*]піридин-3-карбальдегіду (0,330 г, 2,258 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,591 г, 2,708 ммоль) і DMAP (0,027 г, 0,226 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) з одержанням 0,374 г (67 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 10,12 (1H, s); 9,33 (1H, s); 8,77 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,02 (1H, d); 1,63-1,74 (9H, m).

Стадія 3: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1H-піроло[3,2-*c*]піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-піроло[3,2-*c*]піридин-1-карбоксилату (0,246 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним другим Очищенням флеш-хроматографією на

силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані й осадженням з діетилового ефіру одержували 0,056 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 168: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії етил-2-аміно-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно-[2,3-с]піридин-3-карбоксилату (1,000 г, 4,161 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали концентрований розчин хлороводневої кислоти (3,200 г, 38,40 ммоль). Після охолодження до -5 °C додавали розчин нітриту натрію (0,316 г, 4,580 ммоль) у воді (0,5 мл). Отриману чорну реакційну суміш перемішували при -5 °C протягом 40 хв і потім порційно додавали до суміші 50 % розчину ортофосфорної кислоти (9 мл) і діетилового ефіру (9 мл), охолодженої при 0 °C. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, і перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш обережно виливали в суміш льоду/1 н розчину гідроксиду натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (5 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,431 г (46 %) етил-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбоксилату у вигляді коричневої олії. ESI/APCI(+): 226 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,12 (1H, s); 4,23 (2H, q); 3,53 (2H, s); 2,85 (2H, t); 2,61 (2H, t); 2,35 (3H, s); 1,28 (3H, s).

Стадія 2: Суспензію гідриду літію алюмінію (0,110 г, 2,899 ммоль) у діетиловому ефірі (20 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури додавали розчин етил-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбоксилату (0,580 г, 2,574 ммоль) у діетиловому ефірі (6 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 5,5 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 н розчином гідроксиду натрію. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували двічі етилацетатом. Органічні фази поєднували, промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,415 г (6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)метанолу, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

До розчину (6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)метанолу (неочищений; 2,264 ммоль) у дихлорметані (18 мл) додавали 15 % розчин реагенту Десса-Мартіна в дихлорметані (5,700 г, 2,750 ммоль). Через 5 год. при кімнатній температурі знову додавали 15 % розчин реагенту Десса-Мартіна в дихлорметані (1,000 г, 0,480 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і додавали 1 н розчин гідроксиду натрію. Через 15 хв при кімнатній температурі фази розділяли. Органічну фазу промивали 1 н розчином гідроксиду натрію, водою та сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (5 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,235 г (50 % за дві стадії) 6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбальдегіду у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 182 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,87 (1H, s); 8,41 (1H, s); 3,55 (2H, s); 2,86 (2H, m); 2,51 (2H, t); 2,36 (3H, s).

Стадія 3: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,117 г, 0,554 ммоль) і триетиламіну (0,039 г, 0,281 ммоль) в етанолі (1 мл), 6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбальдегіду (0,100 г, 0,552 ммоль) і суміші N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,117 г, 0,554 ммоль) в етанолі (1 г,) нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у метанолі та препаративною ТШХ із застосуванням 10 % метанолу в дихлорметані в якості елюенту та препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,023 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 393 (M+H); 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 391 (M-H).

ПРИКЛАД 169: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,000 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з

наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,139 г (37 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372 (M+H).

ПРИКЛАД 170: ОДЕРЖАННЯ 1-(індолін-1-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину індоліну (0,050 г, 0,444 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали карбонат калію (0,262 г, 1,896 ммоль) і α -хлорфенілацетилхлорид (0,150 г, 0,952 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням 2-хлор-1-(індолін-1-іл)-2-фенілетанону, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 272 (M+H); 294 (M+Na).

Стадія 2: Суміш 2-хлор-1-(індолін-1-іл)-2-фенілетанону (неочищений; 0,444 мл), 3-метоксіаніліну (0,100 г, 0,893 ммоль) і DIPEA (0,100 г, 0,514 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,043 г (27 % за дві стадії) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,26 (1H, m); 7,50 (1H, m); 7,17-7,36 (8H, m); 7,03 (1H, m); 6,21-6,27 (2H, m); 5,21 (1H, s); 4,26 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,73 (3H, s); 3,08-3,30 (2H, m).

ПРИКЛАД 171: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(7-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,163 г, 0,604 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі, трет-бутил-7-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,277 г, 1,052 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,046 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 48 год. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані. Додатковим Очищенням осадженням з діізопропілового ефіру й етилацетату одержували 0,042 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 172: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3,5-диметокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-метоксинікотинальдегіду (0,139 г, 1,014 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,158 г, 1,031 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 273 (M+H).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,160 г, 0,593 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,290 г, 1,102 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (1,014 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,043 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

ПРИКЛАД 173: ОДЕРЖАННЯ 2-((2-фторпіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин N-бензиліден-2-фторпіридин-4-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,115 г, 1,138 ммоль) і 4-аміно-2-фторпіридину (0,130 г, 1,160 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 201 (M+H).

Стадія 2: 2-((2-фторпіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,158 г, 0,586 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,311 г, 1,268 ммоль) і розчину N-бензиліден-2-фторпіридин-4-аміну (1,138 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,035 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ESI/APCI(-): 344 (M-H).

ПРИКЛАД 174: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-((тетрагідрофуран-3-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали тетрагідрофуран-3-сульфонілхлорид (0,253 г, 1,483 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,299 г (100 %) 2-хлор-2-феніл-1-(1-((тетрагідрофуран-3-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанону у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-((тетрагідрофуран-3-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-2-феніл-1-(1-((тетрагідрофуран-3-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанону (0,100 г, 0,248 ммоль) і мета-анізидину (0,277 г, 2,474 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених в мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,058 г (48 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИКЛАД 175: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (0,268 г, 1,484 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,301 г (98 %) 2-хлор-1-(1-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 414 (M+H); 436 (M+Na). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,166 г, 0,402 ммоль) і мета-анізидину (0,449 г, 4,011 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,058 г (29 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 501 (M+H). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

ПРИКЛАД 176: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,125 г, 0,381 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,584 г, 3,813 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 15 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,022 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

ПРИКЛАД 177: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(етилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали етансульфонілхлорид (0,141 г, 1,480 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали воду, і

реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,247 г (92 %) 2-хлор-1-(1-(етилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

Стадія 2: 1-(1-(Етилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(1-(етилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,130 г, 0,359 ммоль) і мета-анізидину (0,402 г, 3,591 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 45 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,039 г (25 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,15 (1H, s); 8,23 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,43 (2H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,14-7,24 (1H, m); 6,89-6,98 (1H, m); 6,39-6,53 (3H, m); 6,28-6,38 (1H, m); 6,12 (1H, d); 3,68-3,87 (2H, m); 3,63 (3H, s); 1,03 (3H, t).

ПРИКЛАД 178: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,695 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °С, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали мезилхлорид (0,108 г, 1,395 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,219 г (86 %) 2-хлор-1-(5-фтор-1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 366 (M+H). ESI/APCI(-): 364 (M-H).

Стадія 2: 1-(5-фтор-1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-хлор-1-(5-фтор-1-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,130 г, 0,355 ммоль) і мета-анізидину (0,398 г, 3,555 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 45 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,030 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 453 (M+H). ESI/APCI(-): 451 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,22 (1H, s); 7,85-7,96 (2H, m); 7,62 (2H, d); 7,32 (3H, m); 7,15-7,26 (1H, m); 6,93 (1H, t); 6,39-6,50 (3H, m); 6,27-6,35 (1H, m); 6,13 (1H, d); 3,69 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 179: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,248 ммоль) в етанолі (0,4 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,158 г, 0,600 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (0,503 ммоль) в етанолі (0,735 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 113 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу (5 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,032 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 406 (M+H); 428 (M+Na). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 180: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((6-фторпіридин-3-іл)метил)ен)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-фторнікотинальдегіду (0,131 г, 1,047 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,120 г, 1,074 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °С протягом 4 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

Стадія 2: 2-(6-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно) етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,160 г, 0,593 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,281 г, 1,146 ммоль) і розчину N-((6-

фторпіридин-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (1,047 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,123 г (31 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИКЛАД 181: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((2-метоксипіридин-3-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 2-метоксинікотинальдегіду (0,141 г, 1,028 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,122 г, 1,088 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,156 г, 0,578 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,294 г, 1,199 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((2-метоксипіридин-3-іл)метилен)аніліну (1,028 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колонці для зворотньофазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (30 % - 100 %) у воді одержували 0,105 г (26 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої піни. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 182: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-морфоліноетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали 4-(2-брометил)морфолін (0,28 г, 1,479 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,198 г (70 %) 2-хлор-1-(1-(2-морфоліноетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді масла. ESI/APCI(+): 383 (M+H); 405 (M+Na). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-(2-морфоліноетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-хлор-1-(1-(2-морфоліноетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,130 г, 0,261 ммоль) і мета-анізидину (0,402 г, 3,591 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опроміненіх у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 15 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,019 г (15 %) бажаного продукту у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 470 (M+H). ESI/APCI(-): 468 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57 (3H, m); 7,15-7,35 (5H, m); 6,92 (1H, t); 6,32 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,02 (1H, d); 4,40 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,52 (4H, m); 3,37 (2H, m); 2,74 (2H, m); 2,40 (3H, m).

ПРИКЛАД 183: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-(піперидин-4-ілсульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Додавали бензил-4-(хлорсульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (0,471 г, 1,482 ммоль) і DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,320 г (78 %) бензил-4-((3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 551 (M+H); 573 (M+Na). ESI/APCI(-): 549 (M-H).

Стадія 2: Бензил-4-((3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури E з бензил-4-((3-(2-хлор-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (0,150

г, 0,272 ммоль) і мета-анізидину (0,304 г, 2,724 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінюють у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,068 г (39 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 638 (M+H); 660 (M+Na).
ESI/APCI(-): 636 (M-H).

Стадія 3: Суміш бензил-4-((3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-1-іл)сульфоніл)піперидин-1-карбоксилату (0,135 г, 0,212 ммоль), амоній форміату (0,047 г, 0,741 ммоль) і гідроксиду паладію (0,003 г, 0,021 ммоль) у суміші метанолу (1 мл) і THF (0,5 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 10 хв. Суміш фільтрували через прокладку целіту, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,009 г (8 %) 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-(піперидин-4-ілсульфоніл)-1H-індол-3-іл)етанолу у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 504 (M+H). ESI/APCI(-): 502 (M-H).

ПРИКЛАД 184: ОДЕРЖАННЯ 4-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-2-метоксибензонітрилу

Стадія 1: 4-(Бензиліденаміно)-2-метоксибензонітрил одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 4-аміно-2-метоксибензонітрилу (0,148 г, 0,999 ммоль).

Стадія 2: 4-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-2-метоксибензонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 1,000 ммоль) і розчину 4-(бензиліденаміно)-2-метоксибензонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,100 г (26 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,25 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,65 (2H, d); 7,46 (2H, t); 7,12-7,38 (6H, m); 6,63 (1H, br s); 6,49 (1H, d); 6,24 (1H, d); 3,76 (3 H, s).

ПРИКЛАД 185: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанолу

Стадія 1: До розчину (1H-індол-5-іл)метанолу (0,253 г, 1,719 ммоль), триетиламіну (0,479 г, 3,437 ммоль) і DMAP (0,021 г, 0,172 ммоль) у дихлорметані (4 мл) додавали TBDMSCl (0,285 г, 1,891 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні фази поєднували, промивали 0,5 н розчином хлороводневої кислоти і сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,370 г (82 %) 5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індолу. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,95 (1H, br s); 7,39 (1H, s); 7,20-7,31 (2H, m); 6,96 (1H, d); 6,32 (1H, s); 4,67 (2H, s); 3,27 (6H, s); 0,83 (9H, s).

Стадія 2: 1-(5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з α-хлорфенілацетилхлориду (0,208 г, 1,415 ммоль), 5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси) метил)-1H-індолу (0,370 г, 1,415 ммоль) і піридину (0,114 г, 1,415 ммоль) у толуолі (4 мл) при 55 °С. Тверду речовину, отриману після осадження, кристалізували з ацетонітрилу з одержанням 0,183 г (31 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Стадія 3: 1-(5-(Гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанолу (0,100 г, 0,242 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,541 г, 4,832 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,002 г (2 %) бажаного продукту. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 186: ОДЕРЖАННЯ трет-бутил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-6,7-дигідро-1H-піразоло[4,3-с]піридин-5(4H)-карбоксилату

трет-бутил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,117 г, 0,433 ммоль) і триетиламіну (0,061 г, 0,433 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1-метил-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-карбоксилату (0,230 г, 0,867 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,867 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані одержували 0,235 г (57 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 477 (M+H).

ПРИКЛАД 187: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанон гідрохлориду

До розчину трет-бутил-3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-6,7-дигідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-5(4Н)-карбоксилату (0,235 г, 0,493 ммоль) у діоксані (2 мл), охолоджену до 0 °С, по краплях додавали 4 н розчин хлориду водню у діоксані (5,000 г, 20,00 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок перетирали у порошок із діетиловим ефіром, і отриману тверду речовину фільтрували та висушували під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням 0,104 г (48 %) 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанон гідрохлориду у вигляді зеленої твердої речовини. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

ПРИКЛАД 188: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-метоксі-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину DMF (0,600 г, 7,749 ммоль) у дихлорметані (2 мл), охолоджену до -15 °С, по краплях додавали оксихлорид фосфору (0,350 г, 3,755 ммоль). Через 15 хв при -15 °С додавали розчин 7-метоксі-1Н-індолу (0,498 г, 3,384 ммоль) у дихлорметані (1,5 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш перетворювали на основу за допомогою 1 М розчину гідроксиду натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (50 %) у гептані в якості елюенту одержували 0,346 г (58 %) 7-метоксі-1Н-індол-3-карбальдегіду у вигляді зеленої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,31 (1H, br s); 9,92 (1H, s); 8,17 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,14 (1H, t); 6,84 (1H, d); 3,94 (3H, s).

трет-бутил-3-форміл-7-метоксі-1Н-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 7-метоксі-1Н-індол-3-карбальдегіду (0,346 г, 1,975 ммоль), ди-трет-бутил-дикарбоксилату (0,552 г, 2,529 ммоль) і DMAP (0,032 г, 0,262 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) з одержанням 0,505 г (93 %) бажаного продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,03 (1H, s); 8,59 (1H, s); 7,74 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,05 (1H, d); 3,92 (3H, s); 1,61 (9H, s).

Стадія 3: 1-(7-метоксі-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,161 г, 0,597 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі, трет-бутил-3-форміл-7-метоксі-1Н-індол-1-карбоксилату (0,297 г, 1,079 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (1,037 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,018 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 189: ОДЕРЖАННЯ 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

До перемішаного розчину 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-фенілетанон гідрохлориду (0,086 г, 0,208 ммоль) в THF (2 мл) додавали триетиламін (0,087 г, 0,625 ммоль), формальдегід (0,047 г, 0,625 ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (0,132 г, 0,625 ммоль) і краплю оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в дихлорметані та додавали суміш метанолу і 25 % розчину гідроксиду амонію (9/1). Осад фільтрували і промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,030 г (35 %) 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,51 (2H, d); 7,27-7,36 (2H, m); 7,18-

7,26 (1H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (1H, m); 6,18-6,32 (3H, m); 6,12 (1H, d); 3,84 (3H, s); 3,61 (3H, s); 3,37-3,51 (2H, m); 2,53-2,75 (4H, m); 2,32 (3H, s).

ПРИКЛАД 190: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 7-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,500 г, 3,141 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилату (0,910 г, 4,170 ммоль) і DMAP (0,057 г, 0,467 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) з одержанням 0,790 г (97 %) бажаного продукту у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 260 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,05 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,03 (1H, d); 7,28 (2H, m); 2,54 (3H, s); 1,64 (9H, s).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,145 г, 0,537 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,280 г, 1,080 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,989 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,019 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 191: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (0,481 г, 3,003 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,786 г, 3,601 ммоль) і DMAP (0,037 г, 0,300 ммоль) в ацетонітрилі (7,5 мл) з одержанням 0,753 г (96 %) бажаної сполуки.

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,556 ммоль) і триетиламіну (0,075 г, 0,541 мл) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,260 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (55 %) у гептані в якості елюенту одержували 0,058 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИКЛАД 192: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((6-метилпіридин-3-іл)метил)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-метилнікотинальдегіду (0,126 г, 1,023 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,125 г, 1,131 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 227 (M+H). ESI/APCI(-): 225 (M-H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метилпіридин-3-іл) етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,400 г, 2,886 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метилпіридин-3-іл)метил)аніліну (1,023 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 48 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням з метанолу одержували 0,021 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИКЛАД 193: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 5-фтор-1H-піроло[2,3-b] піридину (0,545 г, 4,004 ммоль) у суміші 1,2-дихлоретану (10 мл) і нітродметану (10 мл), охолоджену до 0 °C, додавали в атмосфері аргону дихлор(метокси)метан (1,825 г, 20,00 ммоль) і трихлорид алюмінію (1,600 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Реакцію гасили додаванням води і насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували сумішшю дихлорметану й етанолу (9/1). Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,503 г (77 %) 5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(-): 163

(M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,88 (1H, br s); 9,94 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,37-8,42 (1H, m); 8,40 (1H, br s); 8,18 (1H, dd).

Стадія 2: трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (0,497 г, 3,028 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,793 г, 3,633 ммоль) і DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (7,5 мл) з одержанням 0,687 г (86 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,54 (1H, d); 8,25 (1H, dd); 1,66 (9 H, s).

Стадія 3: 1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,556 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,264 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,998 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,034 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M+H).

ПРИКЛАД 194: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-((диметиламіно)метил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин 1H-індол-5-карбальдегіду (1,000 г, 6,889 ммоль), 2 M розчин диметиламіну в THF (5,170 г, 10,34 ммоль), оцтову кислоту (2,370 г, 41,40 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (3,650 г, 17,22 ммоль) в THF (20 мл) нагрівали до 75 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (0 % - 12 %) у дихлорметані одержували 0,657 г (55 %) 1-(1H-індол-5-іл)-N, N-диметилметанаміну. ESI/APCI(+): 175 (M+H).

Стадія 2: До DMF (2 мл), охолоджену до 0 °C, по краплях додавали оксихлорид фосфору (0,520 г, 5,579 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Розчин 1-(1H-індол-5-іл)-N, N-диметилметанаміну (0,486 г, 2,789 ммоль) в DMF (5 мл) по краплях додавали до холодного реагенту Вільсмейера, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суспензію виливали в суміш льоду/води і нейтралізували 1 N розчином гідроксиду натрію. Водний шар екстрагували сумішшю дихлорметану й етанолу (9/1) і етилацетатом. Органічні фази поєднували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,365 г (65 %) 5-((диметиламіно)метил)-1H-індол-3-карбальдегіду. ESI/APCI(+): 203 (M+H).

Стадія 3: трет-бутил-5-((диметиламіно)метил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 5-((диметиламіно)метил)-1H-індол-3-карбальдегіду (0,365 г, 1,805 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,473 г, 2,166 ммоль) і DMAP (0,022 г, 0,180 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) з одержанням 0,112 г (21 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 303 (M+H).

Стадія 5: 1-(5-((диметиламіно)метил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,050 г, 0,185 ммоль) і триетиламіну (0,026 г, 0,188 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-((диметиламіно)метил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,112 г, 0,370 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,369 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (0 % - 10 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу (10 %) у дихлорметані в якості елюенту. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (10 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,001 г (1 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

ПРИКЛАД 195: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(5-(метилсульфоніл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 5-(метилсульфоніл)індоліну (0,450 г, 2,281 ммоль) у діоксані (10 мл) додавали 2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінон (0,777 г, 3,423 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням

градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,210 г (47 %) 5-метилсульфоніл-1Н-індолу у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 196 (M+H); 218 (M+Na). ESI/APCI(-): 194 (M-H).

Стадія 2: 5-(Метилсульфоніл)-1Н-індол-3-карбальдегід одержували відповідно до загальної процедури R з розчину оксалілхлориду (0,107 г, 1,231 ммоль) у дихлорметані (8 мл), DMF (0,095 г, 1,228 ммоль) і 5-(метилсульфоніл)-1Н-індолу (0,200 г, 1,024 ммоль). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 0,155 г (84 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 224 (M+H); 246 (M+Na). ESI/APCI(-): 222 (M-H).

Стадія 3: До розчину 5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-3-карбальдегіду (0,155 г, 0,694 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,182 г, 0,831 ммоль), DMAP (0,017 г, 0,139 ммоль) і триетиламіну (0,116 г, 0,833 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв реакційну суміш розбавляли насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 100 %) у гептані одержували 0,198 г (88 %) трет-бутил-3-форміл-5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 324 (M+H); 346 (M+Na).

Стадія 4: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загального способу K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,093 г, 0,345 ммоль) і триетиламіну (0,042 г, 0,313 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-карбоксилату (0,198 г, 0,612 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,610 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,070 г (26 %) бажаної сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,11 (1H, s); 8,73 (1H, s); 7,70-7,81 (2H, m); 7,67 (2H, d); 7,27-7,38 (2H, m); 7,23 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,35-6,49 (3H, m); 6,16 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,17 (3H, s).

ПРИКЛАД 196: ОДЕРЖАННЯ 1-(4-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метокси-феніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину DMF (0,670 г, 8,653 ммоль) у дихлорметані (2,5 мл), охолодженому до -15 °C, по краплях додавали оксихлорид фосфору (0,400 г, 4,291 ммоль). Через 15 хв при -15 °C додавали розчин 4-фтор-1Н-індолу (0,500 г, 3,700 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію, і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (50 %) у гептані в якості елюенту одержували 0,144 г (24 %) 4-фтор-1Н-індол-3-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 164. ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Стадія 2: трет-бутил-4-фтор-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 4-фтор-1Н-індол-3-карбальдегіду (0,164 г, 1,005 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилату (0,301 г, 1,379 ммоль) і DMAP (0,032 г, 0,261 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) з одержанням 0,230 г (87 %) бажаного продукту у вигляді бежевої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,08 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,46 (1H, dt); 7,22 (1H, t); 1,66 (9H, s).

Стадія 3: 1-(4-фтор-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,110 г, 0,408 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-4-фтор-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,230 г, 0,874 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,809 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,021 г (7 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 197: ОДЕРЖАННЯ 1-(4-метоксі-1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-4-метоксі-1Н-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 4-метоксі-1Н-індол-3-карбальдегіду (0,400 г, 2,283 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилату (0,600 г, 2,749 ммоль) і DMAP (0,030 г, 0,246 ммоль) в ацетонітрилі (7 мл) з одержанням 0,537 г (85 %) бажаного продукту у вигляді бежевої твердої речовини.

APCI/ESCI(+): 276 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,43 (1H, s); 8,19 (1H, s); 7,77 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,00 (1H, d); 3,98 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадія 2: 1-(4-метоксі-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,115 г, 0,426 ммоль) і триетиламіну (0,085 г, 0,610 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-4-метоксі-1H-індол-1-карбоксилату (0,252 г, 0,915 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,800 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,031 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої піни. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 198: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-Бензиліден-3,5-диметоксіанілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з бензальдегіду (0,101 г, 0,999 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,153 г, 0,999 ммоль).

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,504 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-6-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,260 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3,5-диметоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (60 %) у гептані в якості елюенту з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,016 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИКЛАД 199: ОДЕРЖАННЯ 4-(1-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)бензонітрилу

Стадія 1: Розчин 4-(((3,5-диметоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-формілбензонітрилу (0,132 г, 1,007 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,166 г, 1,084 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °С протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 267 (M+H). ESI/APCI(-): 265 (M-H).

Стадія 2: 4-(1-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил) бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,270 г, 1,101 ммоль) і розчину 4-(((3,5-диметоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (1,007 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані з наступним осадженням з метанолу і води одержували 0,102 г (25 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого порошку. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H).

ПРИКЛАД 200: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,264 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3,5-диметоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (55 %) у гептані в якості елюенту з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,003 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 201: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 4-фторбензальдегіду (0,124 г, 0,999 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) нагрівали при 60 °С всю ніч. Реакційну суміш концентрували під

зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні N-(4-фторбензиліден)-3,5-диметоксіаніліну, що використали на наступній стадії без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл) етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,498 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-3,5-диметоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИКЛАД 202: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували згідно з описаними у даному документі 2 різними процедурами як спосіб А і спосіб В.

Спосіб А:

Стадія 1: Розчин 3,5-диметокси-N-(піридин-3-ілметил)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину нікотинальдегіду (0,107 г, 0,999 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,069 г, 0,498 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-(піридин-3-ілметил)аніліну (0,999 ммоль) у суміші етанолу (1,5 мл) і дихлорметану (1,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,010 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,21 (1H, br s); 8,94 (1H, d); 8,88 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,12-7,27 (2H, m); 6,48 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s).

Спосіб В:

Стадія 1: Суміш (піридин-3-іл)оцтової кислоти (1,850 г, 10,67 ммоль) в оцтовому ангідриді (1 мл) нагрівали у герметизованій пробірці при 85 °C протягом 1 год., додавали індол (1,250 г, 10,67 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 85 °C протягом 20 хв і при 105 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш перетворювали на основу (pH 8) насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,674 г (27 %) 1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону (0,570 г, 2,412 ммоль) в THF (17 мл) і розчину фенілтриметиламоній триброміду (0,997 г, 2,652 ммоль) в THF (22 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,275 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Стадія 3: Суміш 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону (0,050 г, 0,159 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,12 г, 0,793 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 5 хв. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,019 г (31 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 203: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(6-морфолін-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 6-нітроіндолу (0,800 г, 4,934 ммоль) у піридині (8 мл), охолоджену до 0 °С, додавали оцтовий ангідрид (2,000 г, 21,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Фази розділяли. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в суміші метанолу (40 мл) і THF (40 мл). Додавали 10 % паладію на вугіллі (0,080 г, 0,752 ммоль) і форміату амонію (2,000 г, 31,72 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через прокладку целіту, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і сольовим розчином. Фази розділяли. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 0,266 г (31 %) 1-(6-аміно-1H-індол-1-іл)етанону у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 2: Суміш 1-(6-аміно-1H-індол-1-іл)етанону (0,260 г, 1,493 ммоль), 1-бром-2-(2-брометоксі)етану (0,415 г, 1,789 ммоль) і DIPEA (0,766 г, 4,475 ммоль) в DMF (8 мл) перемішували при 90 °С всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,242 г (80 %) 4-(1H-індол-6-іл)морфоліну у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 203 (M+H). ESI/APCI(-): 201 (M-H).

Стадія 3: 6-морфолін-1H-індол-3-карбальдегід одержували відповідно до загальної процедури R з розчину оксалілхлориду (0,125 г, 1,438 ммоль) у дихлорметані (8 мл), DMF (0,111 г, 1,435 ммоль) і 4-(1H-індол-6-іл)морфоліну (0,242 г, 1,197 ммоль). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 0,228 г (83 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 231 (M+H). ESI/APCI(-): 229 (M-H).

Стадія 4: До розчину 6-морфолін-1H-індол-3-карбальдегіду (0,228 г, 0,990 ммоль) у дихлорметані (15 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,259 г, 1,188 ммоль), DMAP (0,024 г, 0,198 ммоль) і триетиламін (0,165 г, 1,190 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв реакційну суміш промивали насиченим бікарбонатним розчином. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,308 г (94 %) трет-бутил-3-форміл-6-морфолін-1H-індол-1-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 331 (M+H).

Стадія 5: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(6-морфолін-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,082 г, 0,304 ммоль) і триетиламіну (0,042 г, 0,303 ммоль) в етанолі (2 мл), трет-бутил-3-форміл-6-морфолін-1H-індол-1-карбоксилату (0,200 г, 0,605 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,605 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,059 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,84 (1H, br s); 8,71 (1H, br s); 7,97 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22 (2H, m); 7,19 (1H, d); 6,90 (2H, m); 6,86 (1H, br s); 6,35 (2H, m); 6,31 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,04 (1H, d); 3,75 (4H, br s); 3,62 (3H, s); 3,07 (4H, br s).

ПРИКЛАД 204: ОДЕРЖАННЯ 2-(імідазо[1,2-b]піридазін-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: До розчину імідазо[1,2-b]піридазін-2-карбонової кислоти (0,390 г, 2,391 ммоль) у дихлорметані (7 мл) додавали DIPEA (1,500 г, 8,589 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлориду (0,505 г, 2,634 ммоль) і гідроксибензотриазол (0,406 г, 2,651 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв і додавали N, O-диметилгідроксиламін гідрохлорид (0,266 г, 2,727 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні фази поєднували, промивали насиченим розчином хлориду амонію, насиченим розчином бікарбонату натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,360 г (73 %) N-метокси-N-метилімідазо[1,2-b]піридазін-2-карбоксаміду у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Стадія 2: До розчину N-метокси-N-метилімідазо[1,2-b]піридазін-2-карбоксаміду (0,360 г, 1,746 ммоль) в THF (10 мл), охолоджену до 0 °С, додавали гідрід літію алюмінію (0,075 г,

1,976 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Додавали розчин буферу лимонної кислоти (рН 5), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом.

5 Органічні фази поєднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,190 г (74 %) імідазо[1,2-b]піридазін-2-карбальдегіду вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 148 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,09 (1H, s); 9,02 (1H, s); 8,69 (1H, s); 8,28 (1H, d); 7,39 (1H, d).

Стадія 3: Розчин N-(імідазо[1,2-b]піридазін-2-ілметил)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину імідазо[1,2-b]піридазін-2-карбальдегіду (0,124 г, 0,843 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,101 г, 0,901 ммоль) в етанолі (2 мл) при 60 °C протягом 20 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Стадія 4: 2-(імідазо[1,2-b]піридазін-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,120 г, 0,445 ммоль) і триетиламіну (0,080 г, 0,574 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,250 г, 1,019 ммоль) і розчину N-(імідазо[1,2-b]піридазін-2-ілметил)-3-метоксіаніліну (0,843 ммоль) в етанолі (2,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступною кристалізацією з етилацетату одержували 0,055 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИКЛАД 205: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: 5-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)-N, N-диметилпіридин-2-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 6-(диметиламіно)нікотинальдегіду (0,150 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

Стадія 2: 2-(6-(Диметиламіно)піридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)-N, N-диметилпіридин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,026 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

ПРИКЛАД 206: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіримідин-5-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((2-метоксипіримідин-5-іл)метил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 2-метоксипіримідин-5-карбальдегіду (0,138 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(2-метоксипіримідин-5-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((2-метоксипіримідин-5-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,093 г (24 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИКЛАД 207: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин 5-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піридину-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-метоксинікотинальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) в етанолі (0,25 мл) при 45 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H).

Стадія 2: 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505

ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піридину-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,095 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИКЛАД 208: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)піридину-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,053 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M+H).

ПРИКЛАД 209: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(диметиламіно)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину N, N-диметилетаноламіну (2,000 г, 22,44 ммоль) у діетиловому ефірі (100 мл), охолоджену до 0 °С, по краплях додавали метансульфонілхлорид (1,910 г, 24,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 65 год. Отриману білу тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили під вакуумом з одержанням 4,460 г (97 %) 2-(диметиламіно)етилметансульфонат гідрохлориду.

Стадія 2: До розчину 3,5-диметоксіаніліну (2,500 г, 16,32 ммоль) в NMP (12 мл) додавали метантіолят натрію (2,290 г, 32,64 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 140 °С всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали до насиченого розчину одноосновного фосфату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 1,400 г (62 %) 3-аміно-5-метоксифенолу у вигляді жовтогарячого масла. ESI/APCI(+): 140 (M+H).

Стадія 3: До розчину 3-аміно-5-метоксифенолу (0,500 г, 3,593 ммоль) в DMF (25 мл), охолоджену до 0 °С, додавали порційно гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,316 г, 7,925 ммоль), а потім 2-(диметиламіно)етилметан сульфонат гідрохлориду (0,731 г, 3,593 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (2 % - 20 %) у дихлорметані одержували 0,264 г (35 %) 3-(2-(диметиламіно)етокси)-5-метоксіаніліну у вигляді коричневої олії. ESI/APCI(+): 211 (M+H).

Стадія 4: Суміш 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,150 г, 0,556 ммоль) і 3-(2-(диметиламіно)етокси)-5-метоксіаніліну (0,117 г, 0,556 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (2 % - 20 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу (10 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,005 г (18 %) 2-((3-(2-(диметиламіно)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, br s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,27 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,33 (1H, d); 5,97-6,17 (3H, m); 5,71 (1H, br s); 3,89 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,55 (2H, m); 2,18 (6H, s).

ПРИКЛАД 210: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-(трет-бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 2-(трет-бутоксі)етанолу (2,220 г, 16,92 ммоль) у дихлорметані (50 мл), охолоджену до 0 °С, додавали триетиламін (2,820 г, 20,31 ммоль), тозилхлорид (3,870 г, 20,31 ммоль) і DMAP (0,413 г, 3,381 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували всю ніч. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % -

40 %) у гептані одержували 3,930 г (85 %) 2-(трет-бутоксі)етил-4-метилбензолсульфонату у вигляді безбарвного масла. ESI/APCI(+): 295 (M+Na).

Стадія 2: До розчину 2-хлор-1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,139 г, 0,483 ммоль) в THF (4 мл), охолоджену до 0 °C, додавали гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,035 г, 0,870 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали 2-(трет-бутоксі)етил-4-метилбензолсульфонат (0,263 г, 0,966 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,085 г (45 %) 1-(1-(2-(трет-бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону у вигляді жовтого гарячого масла. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Стадія 3: 1-(1-(2-(трет-Бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(1-(2-(трет-бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону (0,085 г, 0,219 ммоль) і мета-анізидину (0,245 г, 2,188 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), опромінюють у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,066 г (64 %) 1-(1-(2-(трет-бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді жовтого гарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 475 (M+H); 497 (M+Na). ESI/APCI(-): 473 (M-H).

ПРИКЛАД 211: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(1-(2-(трет-Бутоксі)етил)-6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон (0,066 г, 0,139 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3,000 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Розчин нейтралізували карбонатом калію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,007 г (11 %) 1-(6-фтор-1-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,95 (1H, br s); 8,14 (1H, m); 7,63 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,23-7,35 (2H, m); 7,19 (1H, m); 7,07 (1H, t); 6,91 (1H, t); 6,31-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,04 (1H, d); 4,99 (1H, br s); 4,30 (2H, m); 3,78 (2H, m); 3,62 (3H, s).

ПРИКЛАД 212: ОДЕРЖАННЯ 2-((5-етоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,690 г, 42,21 ммоль) в DMF (15 мл), охолодженої до 0 °C, по краплях додавали етанол (2,460 г, 42,21 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, і додавали 3,5-дибромпіридину (5,000 г, 21,11 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (30 % - 100 %) у гептані одержували 1,920 г (45 %) 3-бром-5-етоксипіридину у вигляді масла. ESI/APCI(+): 202, 204 (M+H).

Стадія 2: Суміш 3-бром-5-етоксипіридину (1,000 г, 4,949 ммоль), пентагідриду сульфату міді (II) (0,238 г, 0,990 ммоль) і 25 % розчину гідроксиду амонію (7,620 г, 49,49 ммоль) поміщали до герметизованої посудини і нагрівали при 140 °C всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1 н розчин гідроксиду натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані одержували 0,357 г (52 %) 5-етоксипіридин-3-аміну у вигляді жовтого гарячого масла. ESI/APCI(+): 139 (M+H). ESI/APCI(-): 137 (M-H).

Стадія 3: N-Бензиліден-5-етоксипіридин-3-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 5-етоксипіридин-3-аміну (0,138 г, 0,999 ммоль).

Стадія 4: 2-((5-етоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-етоксипіридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч.

Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,090 г (24 %) бажаної сполуки у вигляді зеленої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

5 ПРИКЛАД 213: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-ізопропоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,690 г, 42,21 ммоль) в DMF (15 мл), охолодженої до 0 °C, по краплях додавали ізопропанол (3,230 г, 42,21 ммоль). Через 30 хв при 0 °C додавали 3,5-дибромпіридин (5,000 г, 21,11 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані одержували 1,210 г (26 %) 3-бром-5-ізопропоксипіридину у вигляді масла. ESI/APCI(+): 216, 218 (M+H).

Стадія 2: Суміш 3-бром-5-ізопропоксипіридину (1,000 г, 4,628 ммоль), пентагідриду сульфату міді (II) (0,223 г, 0,926 ммоль) і 25 % розчину гідроксиду амонію (7,130 г, 46,28 ммоль) поміщали до герметизованої посудини і нагрівали при 140 °C всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1 н розчин гідроксиду натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані одержували 0,243 г (34 %) 5-ізопропоксипіридин-3-аміну у вигляді жовтого гарячого масла. ESI/APCI(+): 153 (M+H).

Стадія 3: N-Бензиліден-5-ізопропоксипіридин-3-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 5-ізопропоксипіридин-3-аміну (0,152 г, 0,999 ммоль).

Стадія 4: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-ізопропоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-ізопропоксипіридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етилацетату і гептану одержували 0,045 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 386 (M+H). ESI/APCI(-): 384 (M-H).

ПРИКЛАД 214: ОДЕРЖАННЯ 2-((5-етилпіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин N-бензиліден-5-етилпіридин-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,102 г, 1,008 ммоль) і 3-аміно-5-етилпіридину (0,117 г, 0,958 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 16 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 211 (M+H).

Стадія 2: 2-((5-етилпіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,126 г, 0,467 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,250 г, 1,019 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-етилпіридин-3-аміну (0,958 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колонці для зворотньофазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (0 % - 100 %) у воді одержували 0,051 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 356 (M+H). ESI/APCI(-): 354 (M-H).

50 ПРИКЛАД 215: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,138 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

55 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл) етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням

градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,142 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИКЛАД 216: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((6-етоксипіридин-3-іл)метил)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-етоксинікотинальдегіду (0,153 г, 1,012 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,114 г, 1,012 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 16 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Стадія 2: 2-(6-етоксипіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно) етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,143 г, 0,530 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,273 г, 1,113 ммоль) і розчину N-((6-етоксипіридин-3-іл)метил)-3-метоксіаніліну (1,012 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 45 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,058 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИКЛАД 217: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(4-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-3-форміл-4-метил-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 4-метил-1H-індол-3-карбальдегіду (0,250 г, 1,571 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилату (0,445 г, 2,039 ммоль) і DMAP (0,030 г, 0,246 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) з одержанням 0,392 г (96 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,33 (1H, t); 7,17 (1H, s); 2,76 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(4-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,137 г, 0,508 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-4-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,277 г, 1,068 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,989 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 48 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,046 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 218: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: N-Бензиліден-6-метоксипіразин-2-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 6-метоксипіразин-2-аміну (0,125 г, 0,999 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-6-метоксипіразин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,048 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,02 (1H, br s); 8,72 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,76 (1H, s); 7,67 (2H, d); 7,45 (1H, d); 7,31-7,38 (2H, m); 7,30 (1H, s); 7,13-7,28 (3H, m); 6,39 (1H, d); 3,60 (3H, s).

ПРИКЛАД 219: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону та 2-((3-етокси-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 3-аміно-5-метоксифенолу (0,447 г, 3,214 ммоль) в DMF (20 мл), охолодженому до 0 °C, додавали порційно гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,282 г, 7,050 ммоль). Після додавання розчину 2-(трет-бутоксі)етил-4-метилбензолсульфонату (0,875 г, 3,213 ммоль) в DMF (3 мл) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,241 г 3-(2-(трет-

бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (забрудненому 3-етокси-5-метоксіаніліном) у вигляді коричневого масла. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Стадія 2: 2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,120 г, 0,445 ммоль), 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,106 г, 0,445 ммоль) і триетиламіну (0,124 г, 0,890 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 150 °C протягом 30 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням дихлорметану в якості елюенту одержували 0,054 г (26 %) 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 473 (M+H); 495 (M+Na). ESI/APCI(-): 471 (M-H).

2-((3-Етоксі-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон також виділяли після Очищенням на описаній вище випарній колонці на силікагелі. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,008 г чистої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,11-7,24 (3H, m); 6,32 (1H, d); 5,97-6,13 (3H, m); 5,69 (1H, s); 3,87 (2H, q); 3,60 (3H, s); 1,24 (4H, t).

ПРИКЛАД 220: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (0,054 г, 0,114 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3,000 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода, нейтралізували карбонатом калію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,009 г (19 %) 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,13 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,25-7,33 (2H, m); 7,14-7,25 (3H, m); 6,32 (1H, d); 6,07 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,72 (1H, s); 4,77 (1H, t); 3,78-3,90 (2H, m); 3,63-3,69 (2H, m); 3,62 (3H, s).

ПРИКЛАД 221: ОДЕРЖАННЯ 2-((5,6-диметоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину метоксиду натрію (0,215 г, 3,980 ммоль) у метанолі (13 мл) додавали 2-хлор-3-метокси-5-нітропіридин (0,500 г, 2,652 ммоль). Через 5,5 год. при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (0,215 г, 3,980 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Знову додавали метоксид натрію (0,215 г, 3,980 ммоль). Через 4,5 год. при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,467 г (96 %) 2,3-диметокси-5-нітропіридину у вигляді жовтого порошку. ESI/APCI(+): 185 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,69 (1H, s); 7,94 (1H, s); 4,02 (3H, s); 3,93 (3H, s).

Стадія 2: До суспензії 2,3-диметокси-5-нітропіридину (0,463 г, 2,514 ммоль) у воді (9 мл) додавали оцтову кислоту (0,500 ммоль, 8,734 мл). Після порційного додавання дитіоніту натрію (1,670 г, 9,562 ммоль) суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш виливали в суміш лід/1 н розчин гідроксиду натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,111 г (29 %) 5,6-диметоксипіридин-3-аміну у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 155 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,03 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,72 (2H, br s); 3,70 (6H, m).

Стадія 3: Розчин N-бензиліден-5,6-диметоксипіридин-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,067 г, 0,661 ммоль) і 5,6-диметоксипіридин-3-аміну (0,101 г, 0,655 ммоль) в етанолі (1,3 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Стадія 4: 2-((5,6-диметоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,090 г, 0,334 ммоль) і триетиламіну (0,045 г, 0,325 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,193 г, 0,787 ммоль) і розчину N-бензиліден-5,6-диметоксипіридин-3-аміну (0,655 ммоль) в етанолі (1,3 мл), що нагрівають при 70 °C протягом

65 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) з наступною перекристалізацією з етилацетату й гептану одержували 0,006 г (2 %) бажаного продукту у вигляді рожевого порошку. ESI/APCI(+): 388 (M+H); 410 (M+Na).
 5 ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,17-7,26 (6H, m); 7,05 (1H, s); 6,11 (2H, m); 3,67 (6H, d).

ПРИКЛАД 222: ОДЕРЖАННЯ 2-((6-(диметиламіно)-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До 2 М розчину диметиламіну в THF (6,250 мл, 12,50 ммоль) додавали 2-хлор-3-метокси-5-нітропіридин (0,471 г, 2,500 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. і концентрували під зниженим тиском. Неочищений яскраво-жовтий залишок розчиняли в метанолі (20 мл). Додавали паладій на вугіллі (0,030 г, 0,282 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували над діатомітовою землею та фільтраційний осад промивали етанолом.
 15 Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,337 г (81 %) 3-метокси-N²,N²-диметилпіридин-2,5-діаміну. ESI/APCI(+): 168 (M+H).

Стадія 2: Суміш бензальдегіду (0,102 мл, 1,004 ммоль) і 3-метокси-N²,N²-диметилпіридин-2,5-діаміну (0,167 г, 0,999 ммоль) у метанолі (0,25 мл) перемішували при 45 °C протягом 24 год. Розчинник випарювали, і залишок висушували під зниженим тиском з одержанням N⁵-бензиліден-3-метокси-N²,N²-диметилпіридин-2,5-діаміну в кількісному відношенні, що використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 256 (M+H).

Стадія 3: 2-((6-(Диметиламіно)-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N⁵-бензиліден-3-метокси-N²,N²-диметилпіридин-2,5-діаміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною кристалізацією з ацетонітрилу одержували 0,046 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

ПРИКЛАД 223: ОДЕРЖАННЯ 2-((6-етокси-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До 21 % розчину етоксиду натрію в етанолі (2,000 г, 5,357 ммоль) додавали 2-хлор-3-метокси-5-нітропіридину (0,500 г, 2,652 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч і концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,476 г 2-етокси-3-метокси-5-нітропіридину у вигляді коричневої піни, яку використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 199 (M+H).

Стадія 2: До суспензії 2-етокси-3-метокси-5-нітропіридину (0,250 г, 1,261 ммоль) в етанолі (8,5 мл), охолодженої до 0 °C, додавали 2 н розчин хлороводневої кислоти (6,600 г, 13,20 ммоль). Після додавання цинку (1,800 г, 27,53 ммоль) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в суміш льоду/1 н розчину гідроксиду натрію та фільтрували через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,168 г (72 % за дві стадії) 6-етокси-5-метоксипіридин-3-аміну у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 169 (M+H); 191 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,02 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,68 (2H, br s); 4,15 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,25 (3H, t).

Стадія 3: Розчин N-бензиліден-6-етокси-5-метоксипіридин-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,100 г, 0,942 ммоль) і 6-етокси-5-метоксипіридин-3-аміну (0,164 г, 0,975 ммоль) в етанолі (2 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Стадія 4: 2-((6-етокси-5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,134 г, 0,497 ммоль) і триетиламіну (0,067 г, 0,483 ммоль) в етанолі (0,7 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,287 г, 1,170 ммоль) і розчину N-бензиліден-6-етокси-5-метоксипіридин-3-аміну (0,942 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають

при 70 °С протягом 65 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату і гептану одержували 0,018 г (5 %) бажаного продукту у вигляді рожевого порошку. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,46 (1H, d); 7,20-7,29 (6H, m); 7,04 (1H, s); 6,10 (2H, s); 4,09 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,22 (3H, t).

ПРИКЛАД 224: ОДЕРЖАННЯ 2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етанолу і діетилового ефіру одержували 0,092 г (24 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИКЛАД 225: ОДЕРЖАННЯ 4-(1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-оксоетил)бензонітрилу

4-(1-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-оксоетил) бензонітрил одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину 4-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)бензонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з етанолу одержували 0,176 г (43 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 226: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-6-(метиламіно) піридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1:

До 2 M розчину метиламіну в THF (6,250 г, 12,500 ммоль) додавали 2-хлор-3-метокси-5-нітропіридин (0,471 г, 2,500 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. і концентрували під зниженим тиском. Неочищений яскраво-жовтий залишок розчиняли в метанолі (20 мл) і додавали паладій на вугіллі (0,030 г, 0,282 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. в атмосфері водню. Реакційну суміш фільтрували через діатомітову землю, і фільтраційний осад промивали етанолом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,172 г (45 %) 3-метокси-N²-метилпіридин-2,5-діаміну. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Стадія 2: Суміш бензальдегіду (0,114 мл, 1,123 ммоль) і 3-метокси-N²-метилпіридин-2,5-діаміну (0,172 г, 1,123 ммоль) у метанолі (0,25 мл) перемішували при 45 °С протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском з одержанням у кількісному відношенні N⁵-бензиліден-3-метокси-N²-метилпіридин-2,5-діаміну, що використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 242 (M+H).

Стадія 3: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метокси-6-(метиламіно)піридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,151 г, 0,562 ммоль) і триетиламіну (0,079 г, 0,562 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,275 г, 1,121 ммоль) і розчину N⁵-бензиліден-3-метокси-N²-метилпіридин-2,5-діаміну (1,123 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною кристалізацією з ацетонітрилу одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 227: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 3-аміно-5-метоксибензойної кислоти (2,500 г, 14,96 ммоль) в етанолі (30 мл), охолодженому до 0 °С, по краплях додавали тіонілхлорид (1,500 г, 20,68 ммоль) протягом 15 хв. Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували під

зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням неочищеного етил-5-аміно-2-хлорбензоату у вигляді коричневого масла. До суспензії гідриду літію алюмінію (2,200 г, 57,99 ммоль) в THF (15 мл), охолодженої до 0 °С, повільно додавали розчин етил-5-аміно-2-хлорбензоату (14,50 ммоль) в THF (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і при кімнатній температурі протягом 2 год. Після охолодження до 0 °С реакцію гасили повільним додаванням 1 н розчину сегнетової солі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 1,670 г (75 %) (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Стадія 2: Розчин 3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеніл)метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С всю ніч. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 342 (M+H).

Стадія 3: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,060 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,10 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,29 (2H, t); 7,12-7,25 (3H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,12 (1H, s); 6,09 (1H, d); 4,97 (1H, br s); 4,30 (2H, d); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 228: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-((диметиламіно)метил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,500 г, 3,264 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали триетиламін (0,635 г, 4,581 ммоль), а потім мезилхлорид (0,278 г, 3,592 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали 2 М розчин диметиламіну в THF (2,000 г, 4,000 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (2 % - 15 %) у дихлорметані одержували 0,192 г (32 %) 3-((диметиламіно)метил)-5-метоксіаніліну у вигляді масла. ESI/APCI(+): 180 (M+H).

Стадія 2: Суміш 2-хлор-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,170 г, 0,630 ммоль) і 3-((диметиламіно)метил)-5-метоксіаніліну (0,102 г, 0,567 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) опромінювали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу/25 % гідроксиду амонію (9/1) (2 % - 20 %) у дихлорметані одержували 0,032 г (13 %) 2-((3-((диметиламіно)метил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,24 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,24-6,34 (2H, m); 6,03-6,13 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,21 (2H, s); 2,09 (6H, s).

ПРИКЛАД 229: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанону

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Осад фільтрували, промивали етанолом і сушили під зниженим тиском з одержанням 0,249 г (61 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИКЛАД 230: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3,5-диметоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колони для зворотньофазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (30 % - 100 %) у воді. Додатковим Очищенням кристалізацією з ацетонітрилу одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді прозорих кристалів. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИКЛАД 231: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-метокси-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 6-метокси-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,088 г, 0,500 ммоль) і карбонату цезію (0,652 г, 2,000 ммоль) в DMSO (2,5 мл) додавали йодметан (0,062 г, 1,000 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли водою до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою та висушували під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням 0,063 г (66 %) 6-метокси-1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду у вигляді сірої твердої речовини. ESI/APCI(+): 191 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,07 (1H, s); 7,97 (1H, d); 7,29 (1H, s); 7,01 (1H, d); 4,17 (3H, s); 3,89 (3H, s).

Стадія 2: 1-(6-метокси-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,042 г, 0,158 ммоль) і триетиламіну (0,022 г, 0,158 ммоль) в етанолі (0,35 мл), 6-метокси-1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,060 г, 0,315 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,315 ммоль) в етанолі (0,35 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,042 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИКЛАД 232: ОДЕРЖАННЯ 2-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбальдегіду (0,127 г, 1,023 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,119 г, 1,056 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na).

Стадія 2: 2-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,141 г, 0,523 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 1,072 ммоль) і розчину N-((1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (1,023 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням осадженням з етилацетату з наступним осадженням із суміші ацетонітрилу, води і DMF одержували 0,085 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 233: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((6-ізопропоксипіридин-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-ізопропоксинікотинальдегіду (0,156 г, 0,944 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,109 г, 0,966 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-ізопропоксипіридин-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загального протоколу K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,136 г, 0,504 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,267 г, 1,089 ммоль) і розчину N-((6-ізопропоксипіридин-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (0,944 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 120 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,084 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИКЛАД 234: ОДЕРЖАННЯ 2-((5-(дифторметокси)піридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: Суміш 6-бромпіридинолу (2,000 г, 11,49 ммоль), хлордифторацетату натрію (2,630 г, 17,24 ммоль) і карбонату калію (3,180 г, 22,99 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) поміщали до герметизованої пробірки і нагрівали при 110 °C всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням дихлорметану в якості елюенту одержували 0,393 г (15 %) 3-бром-5-(дифторметокси)піридину у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 224,226 (M+H).

Стадія 2: Суміш 3-бром-5-(дифторметокси)піридину (0,500 г, 2,232 ммоль), пентагідриду сульфату міді (II) (0,107 г, 0,446 ммоль) і 25 % розчину гідроксиду амонію (3,440 г, 22,32 ммоль) поміщали до герметизованої пробірки і нагрівали при 150 °C всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1 н розчин гідроксиду натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 0,291 г (81 %) 5-(дифторметокси)піридину-3-аміну у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 161 (M+H). ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Стадія 3: Розчин N-бензиліден-5-(дифторметокси)піридину-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 5-(дифторметокси)піридину-3-аміну (0,160 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 4: 2-((5-(Дифторметокси)піридин-3-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-(дифторметокси)піридину-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,018 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,20 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,65 (3H, d); 7,48 (1H, d); 7,41 (1H, t); 7,26-7,37 (2H, m); 7,17-7,26 (3H, m); 7,08 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,21 (1H, d).

ПРИКЛАД 235: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: Суміш 5-фтор-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,050 г, 0,305 ммоль), карбонату цезію (0,397 г, 1,218 ммоль) і метилйодиду (0,038 г, 0,609 ммоль) в DMSO (2,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали воду. Отриманий осад фільтрували, промивали водою та висушували з одержанням 0,027 г (50 %) 5-фтор-1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Стадія 2: 1-(5-фтор-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,020 г, 0,076 ммоль) і триетиламіну (0,011 г, 0,076 ммоль) в етанолі (0,5 мл), 5-фтор-1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,027 г, 0,152 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,152 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 60 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з ацетонітрилу одержували 0,010 г (17 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,92 (1H, dd); 7,80 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,42-7,52 (1H, m); 7,29-7,39 (2H, m); 7,18-7,29 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,52-6,60 (1H, m); 6,39-6,48 (1H, m); 6,34 (2H, br s); 6,15 (1H, d); 4,29 (3H, s); 3,56 (3H, s).

ПРИКЛАД 236: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: 5-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)-N-метилпіридин-2-амін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 6-(метиламіно)нікотинальдегіду (0,136 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-(((3-

метоксифеніл)іміно)метил)-N-метилпіридин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 12 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 12 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етанолу одержували 0,006 г (2 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИКЛАД 237: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанолу

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Осад фільтрували, промивали етанолом і сушили з одержанням 0,312 г (76 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,55 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,33-7,43 (1H, m); 6,96 (1H, t); 6,62 (1H, d); 6,46 (1H, d); 6,33-6,42 (2H, m); 6,14-6,22 (1H, m); 4,22 (3H, s); 3,87 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 238: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанолу

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,118 г, 0,438 ммоль) і триетиламіну (0,062 г, 0,438 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,140 г, 0,874 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметил)аніліну (0,876 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,209 г (56 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 412 (M+H).

ПРИКЛАД 239: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразин-2-іл)етанолу

Стадія 1: 3-метокси-N-(піразин-2-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з піразин-2-карбальдегіду (0,108 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль). ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразин-2-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піразин-2-ілметил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,046 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИКЛАД 240: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1H-індазол-5-карбонітрилу

Стадія 1: До розчину 3-форміл-1H-імідазол-5-карбонітрилу (0,100 г, 0,584 ммоль) в DMSO (3 мл) додавали карбонат калію (0,330 г, 2,388 ммоль) і метилйодид (0,073 г, 1,167 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали воду, і осад фільтрували. Рожеву тверду речовину розчиняли в дихлорметані та промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,083 г (77 %) 3-форміл-1-метил-1H-індазол-5-карбонітрилу у вигляді жовтогарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Стадія 2: 3-(2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1H-індазол-5-карбонітрил одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,133 г, 0,493 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,7 мл), 3-форміл-1-метил-1H-індазол-5-карбонітрилу (0,179 г, 0,987 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,985 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 24 год. Осад, утворений протягом реакції, фільтрували. Тверду речовину викристалізовували з діетилового ефіру і промивали метанолом з одержанням 0,230 г (59 %) бажаної сполуки у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 241: ОДЕРЖАННЯ 2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанолу

2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-6-метоксипіразин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,049 г (13 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 374 (M+H).

ПРИКЛАД 242: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіридин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,045 г, 0,143 ммоль) і 2-аміно-6-метоксипіридину (0,089 г, 0,717 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл), опромінених у мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 20 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані з наступною перекристалізацією з етилацетату і гептану одержували 0,020 г (39 %) бажаного продукту у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,99 (1H, br s); 8,71 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,65 (2H, m); 7,44 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,41 (1H, d); 6,30 (1H, d); 5,86 (1H, d); 3,54 (3H, s).

ПРИКЛАД 243: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину (3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,187 г (45 %) бажаної сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИКЛАД 244: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-(піридин-3-ілметил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,077 г (18 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,83 (1H, d); 8,38-8,50 (1H, m); 8,14 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,30-7,44 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,49 (1H, d); 5,97 (2H, d); 5,77 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

ПРИКЛАД 245: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 6-метокси-N-(піридин-3-ілметил)піразин-2-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину нікотинальдегіду (0,107 г, 0,999 ммоль) і 6-метоксипіразин-2-аміну (0,125 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 6-метокси-N-(піридин-3-ілметил)піразин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнту метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,005 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 360 (M+H). ESI/APCI(-): 358 (M-H).

ПРИКЛАД 246: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії алюмогідриду літію (0,210 г, 5,553 ммоль) в THF (20 мл), охолодженої до 0 °С, по краплях додавали розчин 6-фтор-1Н-індазол-3-карбонової кислоти (0,500 г, 2,776 ммоль) в THF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після охолодження до 0 °С додавали насичений розчин сегнетової солі. Реакційну суміш енергійно перемішували й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням неочищеного (6-фтор-1Н-індазол-3-іл)метанолу у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 167 (M+H).

До розчину (6-фтор-1Н-індазол-3-іл)метанолу (0,207 г, 1,25 ммоль) у дихлорметані (15 мл) додавали оксид марганцю (IV) (1,080 г, 12,46 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. і фільтрували через прокладку целіту. Тверду речовину промивали дихлорметаном. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,153 г (34 % за дві стадії) 6-фтор-1Н-індазол-3-карбальдегіду у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 165 (M+H). ESI/APCI(-): 163 (M-H).

Стадія 2: Суміш 6-фтор-1Н-індазол-3-карбальдегіду (0,150 г, 0,914 ммоль), карбонату цезію (1,190 г, 3,652 ммоль) і метилйодиду (0,114 г, 1,831 ммоль) в DMSO (7,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали воду, і осад фільтрували, промивали водою та сушили з одержанням 0,105 г (65 %) 6-фтор-1-метил-1Н-індазол-3-карбальдегіду у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Стадія 3: 1-(6-фтор-1-метил-1Н-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,079 г, 0,295 ммоль) і триетиламіну (0,041 г, 0,295 ммоль) в етанолі (1 мл), 6-фтор-1-метил-1Н-індазол-3-карбальдегіду (0,105 г, 0,589 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,589 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані з наступним осадженням, з ацетонітрилу одержували 0,054 г (23 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ESI/APCI(-): 388 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,13 (1H, dd); 7,74 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,18-7,40 (4H, m); 6,93 (1H, t); 6,49-6,60 (1H, m); 6,42 (1H, d); 6,26-6,37 (2H, m); 6,14 (1H, d); 4,22 (3H, s); 3,61 (3H, s).

ПРИКЛАД 247: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанолу

Стадія 1: Розчин (3-метокси-5-((піридин-3-ілметил)аміно)феніл)метанолу в етанолі, одержували шляхом нагрівання розчину нікотинальдегіду (0,107 г, 0,999 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину (3-метокси-5-((піридин-3-ілметил)аміно)феніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру і дихлорметану одержували 0,150 г (39 %) бажаної сполуки, у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,23 (1H, br s); 8,85-8,98 (2H, m); 8,41 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,34 (1H, dd); 7,15-7,29 (2H, m); 6,38-6,50 (2H, m); 6,31 (1H, br s); 6,20 (1H, d); 6,16 (1H, s); 5,02 (1H, t); 4,32 (2H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИКЛАД 248: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанолу

Стадія 1: Розчин (3-метокси-5-(((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аміно)феніл)метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-метоксинікотинальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину (3-метокси-5-(((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аміно)феніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані з наступним

осадженням з діетилового ефіру одержували 0,081 г (19 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,17 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,47 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,85 (1H, dd); 7,48 (1H, d); 7,20 (2H, m); 6,74 (1H, d); 6,41 (1H, s); 6,23-6,37 (2H, m); 6,05-6,18 (2H, m); 5,00 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,77 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 249: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 6-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метилен)піразин-2-аміну в етанолі, одержували шляхом нагрівання розчину 6-метоксинікотинальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і 6-метоксипіразин-2-аміну (0,125 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Стадія 1: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанон, одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 6-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метилен)піразин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані, з наступним осадженням з дихлорметану, одержували 0,137 г (30 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,08 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,50 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,80-7,94 (2H, m); 7,73 (1H, s); 7,46 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,12-7,26 (2H, m); 6,80 (1H, d); 6,39 (1H, d); 3,79 (3H, s); 3,60 (3H, s).

ПРИКЛАД 250: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон, одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,132 г, 0,489 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,262 г, 0,995 ммоль) і розчину 3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеніл)метанолу (0,974 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (40 % - 80 %) у гептані, з наступним Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колонці для обертово-фазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (0 % - 90 %) у воді, одержували 0,032 г (8 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИКЛАД 251: ОДЕРЖАННЯ 3-(2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1H-індазол-6-карбонітрилу

Стадія 1: До розчину 3-форміл-1H-імідазол-6-карбонітрилу (0,250 г, 1,461 ммоль) в DMSO (7 мл), додавали карбонат калію (0,817 г, 5,911 ммоль) і метилйодиду (0,185 г, 2,958 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали воду, і осад фільтрували. Рожеву тверду речовину розчиняли в дихлорметані та промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,247 г неочищеного 3-форміл-1-метил-1H-індазол-6-карбонітрилу (забрудненого 3-форміл-2-метил-2H-індазол-6-карбонітрилом). ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Стадія 2: 3-(2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-фенілацетил)-1-метил-1H-індазол-6-карбонітрил, одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,070 г, 0,259 ммоль) і триетиламіну (0,050 г, 0,359 ммоль) в етанолі (0,3 мл), 3-форміл-1-метил-1H-індазол-6-карбонітрилу (0,095 г, неочищений) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,488 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Утворений протягом реакції осад фільтрували, промивали етанолом і водою та сушили. Тверду речовину очищали препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) з одержанням 0,064 г (11 % за дві стадії) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИКЛАД 252: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій

хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,268 г, 1,018 ммоль) і розчину N-бензиліден-6-метоксипіразин-2-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,056 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

ПРИКЛАД 253: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин (3-метокси-5-(((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)аміно)феніл) метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,138 г, 0,999 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину (3-метокси-5-(((5-метоксипіразин-2-іл) метилен)аміно)феніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,089 г (21 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,49 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,12-7,28 (2H, m); 6,40 (1H, s); 6,26-6,36 (2H, m); 6,18-6,25 (1H, m); 6,15 (1H, s); 5,01 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,84 (3H, s); 3,64 (3H, s).

ПРИКЛАД 254: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Суміш піразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегіду (0,066 г, 0,452 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,069 г, 0,451 ммоль) в етанолі (0,4 мл) нагрівали при 60 °С всю ніч. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок сушили під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 3-метокси-5-((піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)аміно)феніл)метанолу, що використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,061 г, 0,226 ммоль) і триетиламіну (0,032 г, 0,231 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,111 г, 0,453 ммоль) і розчину (3-метокси-5-((піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)аміно)феніл)метанолу (0,451 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані, а потім градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,019 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

ПРИКЛАД 255: ОДЕРЖАННЯ 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Суміш піразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегіду (0,066 г, 0,452 ммоль) і 6-метоксипіразин-2-аміну (0,057 г, 0,456 ммоль) в етанолі (0,4 мл) нагрівали при 60 °С всю ніч. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок сушили під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 6-метокси-N-(піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)піразин-2-аміну, що використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((6-метоксипіразин-2-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-а]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,061 г, 0,226 ммоль) і триетиламіну (0,032 г, 0,231 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,111 г, 0,453 ммоль) і розчину 6-метокси-N-(піразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)піразин-2-аміну (0,452 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані, а потім градієнта метанолу (0 % - 12 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із

застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,004 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 399 (M+H). ESI/APCI(-): 397 (M-H).

ПРИКЛАД 256: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанолу

Стадія 1: Суміш 3-аміно-5-метоксифенолу (1,860 г, 13,37 ммоль), карбонату цезію (8,710 г, 26,73 ммоль) і 2-брометанолу (1,040 г, 14,70 ммоль) в DMF (40 мл) перемішували при 60 °C протягом 3 діб. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 100 %) у дихлорметані одержували 0,749 г (30 %) 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі)етанолу у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

Стадія 2: 2-(3-метокси-5-(((6-метоксипіридин-3-іл)метилен)аміно)феноксі) етанол одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 6-метоксинікотинальдегіду (0,069 г, 0,503 ммоль) і 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі)етанолу (0,092 г, 0,502 ммоль).

Стадія 3: 2-((3-(2-Гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,123 г, 0,501 ммоль) і розчину 2-(3-метокси-5-(((6-метоксипіридин-3-іл) метилен)аміно)феноксі)етанолу (0,502 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,011 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 448 (M+H). ESI/APCI(-): 446 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,17 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,13-7,28 (2H, m); 6,75 (1H, d); 6,37 (1H, d); 6,09 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,73 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (2H, br s); 3,77 (3H, s); 3,65 (2H, br s); 3,62 (3H, s).

ПРИКЛАД 257: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанолу

Стадія 1: 2-(3-метокси-5-(((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)аміно)феноксі)етанол одержували кількісно відповідно до загальної процедури І з 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,069 г, 0,500 ммоль) і 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі)етанолу (0,092 г, 0,502 ммоль).

Стадія 2: 2-((3-(2-Гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,123 г, 0,501 ммоль) і розчину 2-(3-метокси-5-(((5-метоксипіразин-2-іл) метилен)аміно)феноксі)етанолу (0,500 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,008 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,48 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,20 (2H, br s); 6,36 (1H, d); 6,21 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (5H, m); 3,55-3,71 (5H, m).

ПРИКЛАД 258: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанолу

Стадія 1: Суміш піразоло[1,5-a]піридин-2-карбальдегіду (0,066 г, 0,452 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,069 г, 0,450 ммоль) в етанолі (0,4 мл) нагрівали при 60 °C всю ніч. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок сушили під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 3,5-диметокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилен)аніліну, що використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,061 г, 0,226 ммоль) і триетиламіну (0,032 г, 0,231 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,111 г, 0,453 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилен)аніліну (0,450 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані

з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,003 г (1 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

ПРИКЛАД 259: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону

Стадія 1: Суміш 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,138 г, 0,999 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,153 г, 0,999 ммоль) в етанолі (1 мл) нагрівали при 60 °С всю ніч. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок сушили під зниженим тиском над оксидом фосфору (V) з одержанням у кількісному відношенні 3,5-диметокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метиле)аніліну, що використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метиле)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 4 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (25 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату/дихлорметану/гептану (3/3/4) в якості елюенту з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,009 г (2 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

ПРИКЛАД 260: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,101 г, 0,374 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,194 г, 0,737 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метиле)аніліну (0,724 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,120 г (41 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИКЛАД 261: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,084 г, 0,311 ммоль) і триетиламіну (0,065 г, 0,466 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,177 г, 0,672 ммоль) і розчину (3-бензиліденаміно)-5-метоксифеніл)метанолу (0,655 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані з наступним Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колонці для обертово-фазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (20 % - 80 %) у воді одержували 0,053 г (20 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,25 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 7,82 (1H, dd); 7,63 (1H, d); 7,48 (1H, dd); 7,29 (1H, t); 7,16 (1H, t); 7,05 (1H, dt); 6,40 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,26 (1H, s); 6,11 (1H, s); 6,07 (1H, d); 4,98 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,62 (3H, s).

ПРИКЛАД 262: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,133 г, 0,493 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,253 г, 0,961 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метиле)аніліну (0,933 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,146 г (39 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИКЛАД 263: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-(3-(Бензиліденаміно)-5-метоксифеноксі)етанол одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з бензальдегіду (0,102 г, 1,004 ммоль) і 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі)етанолу (0,183 г, 0,999 ммоль).

Стадія 2: 2-((3-(2-Гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину 2-(3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеноксі)етанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1,5 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,031 г (7 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 432 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,46-7,56 (1H, m); 7,16-7,43 (5H, m); 6,54 (1H, d); 6,44 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,74 (1H, s); 4,78 (1H, br s); 4,27 (3H, s); 3,81 (2H, m); 3,53-3,70 (5H, m).

ПРИКЛАД 264: Енантіомерним поділом 1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону одержували (-)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон і (+)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон

1-(1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон (0,054 г) розділяли на його енантіомери й очищали препаративною ВЕРХ (колонка ChiralPak; спосіб 6). При цих умовах одержували 0,021 г більше швидко елюючого енантіомеру (t_r=6,7 хв; e.i. > 98 %) і 0,020 г більш повільно елюючого енантіомеру (t_r=12,1 хв; e.i. = 96 %).

ПРИКЛАД 265: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-2-іл)етанолу

Стадія 1: 3-метокси-N-(піридин-2-ілметил)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з піколінальдегіду (0,107 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридин-2-ілметил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною кристалізацією з ацетонітрилу одержували 0,013 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИКЛАД 266: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: трет-бутил-4-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 1H-індол-4-карбальдегіду (0,435 г, 2,997 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (0,786 г, 3,601 ммоль) і DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонітрилі (7,5 мл) з одержанням 0,654 г (89 %) бажаної сполуки у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,26 (1H, s); 8,41 (1H, d); 7,92 (1H, d); 7,88 (1H, d); 7,57 (1H, t); 7,34 (1H, d); 1,65 (9H, s).

Стадія 2: 1-(1H-індол-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-4-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнту етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 4) одержували 0,051 г (14 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 357 (M+H). ESI/APCI(-): 355 (M-H).

ПРИКЛАД 267: ОДЕРЖАННЯ 1-(1-(2-гідроксіетил)-1H-індазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 1H-індазол-3-карбальдегіду (0,201 г, 1,375 ммоль), карбонату калію (0,218 г, 1,577 ммоль) і йодиду літію (0,095 г, 0,710 ммоль) в NMP (3 мл) додавали 2-(2-хлоретокси)тетрагідро-2H-піран (0,210 г, 1,422 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 20 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 35 %) у гептані одержували 0,145 г (38 %) 1-(2-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)оксі)етил)-1H-індазол-3-карбальдегіду у вигляді блідо-жовтого масла.

Стадія 2: 2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)оксі)етил)-1Н-індазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,050 г, 0,359 ммоль) в етанолі (0,7 мл), 1-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)оксі)етил)-1Н-індазол-3-карбальдегіду (0,145 г, 0,529 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,483 ммоль) в етанолі (1,2 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 30 %) у гептані одержували 0,138 г (59 %) бажаного продукту у вигляді жовтого масла (80 % чистоти). ESI/APCI(+): 486 (M+H).

Стадія 2: До розчину 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-феніл-1-(1-(2-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)оксі)етил)-1Н-індазол-3-іл)етанону (0,138 г, 0,284 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додавали 1 н розчин хлорводневої кислоти (0,150 г, 0,150 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,022 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИКЛАД 268: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,352 ммоль), триетиламіну (0,057 г, 0,423 ммоль) і 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,107 г, 0,423 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 15 хв і при 150 °С протягом 1 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,151 г (88 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 487 (M+H), 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

ПРИКЛАД 269: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон (0,150 г, 0,308 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (10,00 г, 40,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у дихлорметані одержували 0,032 г (24 %) 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,94 (1H, br s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,55 (1H, d); 7,11-7,37 (5H, m); 6,35 (1H, d); 5,91-6,08 (3H, m); 5,72 (1H, br s); 4,79 (1H, br s); 3,90 (3H, s); 3,83 (2H, m); 3,61 (5H, m).

ПРИКЛАД 270: ОДЕРЖАННЯ 3-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)бензилацетату

Стадія 1: До розчину (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,300 г, 1,958 ммоль), триетиламіну (0,817 г, 5,894 ммоль) і DMAP (0,024 г, 0,196 ммоль) у дихлорметані (10 мл) по краплях додавали оцтовий ангідрид (0,184 г, 1,965 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., і реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,314 г (82 %) 3-аміно-5-метоксибензилацетату у вигляді масла. ESI/APCI(+): 196 (M+H).

Стадія 2: 3-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно) бензилацетат одержували відповідно до загальної процедури С з 2-хлор-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,080 г, 0,282 ммоль), триетиламіну (0,078 г, 0,564 ммоль) і 3-аміно-5-метоксибензилацетату (0,110 г, 0,564 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 1 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,057 г (46 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого гарячої твердої речовини. ESI/APCI(+): 443 (M+H); 465 (M+Na).

ПРИКЛАД 271: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

До розчину 3-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно) бензилацетату (0,057 г, 0,129 ммоль) у суміші THF (1,5 мл) і метанолу (1,5 мл) додавали карбонат калію (0,036 г, 0,258 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 год. реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і фільтрували через целітну підкладку.

Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,020 г (38 %) 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,92 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,54 (1H, d); 7,11-7,35 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,24 (1H, s); 6,12 (1H, s); 5,99 (1H, d); 4,99 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,90 (3H, s); 3,62 (3H, s).

ПРИКЛАД 272: ОДЕРЖАННЯ 1-(ізохінолін-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону 1-(ізохінолін-4-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), ізохінолін-4-карбальдегіду (0,157 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,002 г (1 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 369 (M+H). ESI/APCI(-): 367 (M-H).

ПРИКЛАД 273: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилпіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((5-метилпіридин-3-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-метилнікотинальдегіду (0,105 г, 0,867 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,111 г, 0,983 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метилпіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,130 г, 0,482 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,230 г, 0,938 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метилпіридин-3-іл)метилен)аніліну (0,867 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,029 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИКЛАД 274: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((5-метоксипіридин-2-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-метоксипіколінальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і мета-анізидину (0,112 г, 1,000 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C всю ніч. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 243 (M+H); 265 (M+Na).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіридин-2-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру і гептану одержували 0,139 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,07 (1H, br s); 8,71 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,53 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,33 (1H, dd); 7,12-7,25 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,28-6,45 (3H, m); 6,01-6,17 (2H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 275: ОДЕРЖАННЯ 2-(6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: До розчину гідрохлориду морфолін-3-карбонової кислоти (1,000 г, 5,967 ммоль) у воді (3 мл), охолодженої до 0 °C, додавали порційно нітрит натрію (0,553 г, 8,015 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок поглинали в ацетоні. Тверду речовину фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок спільно випарювали з THF з одержанням 4-нітрозоморфолін-3-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтої піни, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Стадія 2: До розчину 4-нітрозоморфолін-3-карбонової кислоти (5,967 ммоль) в THF (25 мл), охолодженому до 0 °C, по краплях додавали розчин трифтороцтового ангідриду (0,850 г, 6,018

ммоль) в THF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 5 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті (25 мл) і перемішували з карбонатом калію. Тверду речовину фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням 6,7-дигідро-4Н-[1,2,3]оксадіазоло[4,3-с][1,4]оксазин-8-ій-3-олату у вигляді блідо-коричневого воску, що використовували на наступній стадії без Очищення. ESI/APCI (+): 143 (M+H).

Стадія 3: До розчину 6,7-дигідро-4Н-[1,2,3]оксадіазоло[4,3-с][1,4]оксазин-8-ій-3-олату (5,967 ммоль) у ксилоні (20 мл) додавали етилпропіолят (0,650 г, 6,414 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 140 °C протягом 5 год. Знову додавали етилпропіолят (0,500 г, 4,934 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 140 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (50 %) у гептані в якості елюенту одержували 0,638 г (55 % за 3 стадії) етил-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксилату у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI (+): 197 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,55 (1H, s); 4,80 (1H, s); 4,28 (2H, q); 4,18 (1H, t); 4,08 (2H, t); 1,27 (3H, t).

Стадія 4: До розчину етил-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксилату (0,327 г, 1,667 ммоль) в THF (5 мл), охолодженому до -78 °C, додавали гідрід літію алюмінію (0,100 г, 2,635 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Додавали воду, і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Після додавання сульфату магнію перемішування продовжували протягом 5 хв. Реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,245 г (95 %) (6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл) метанолу у вигляді жовтого масла. ESI/APCI (+): 155 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,97 (1H, s); 4,99 (1H, t); 4,75 (2H, s); 4,36 (1H, d); 4,02 (4H, s).

Стадія 5: До розчину (6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метанолу (0,237 г, 1,537 ммоль) у дихлоретані (12 мл) додавали діоксид марганцю (1,210 г, 13,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Тверду речовину промивали дихлорметаном й етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,201 г (86 %) 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегіду у вигляді жовтого гарячої твердої речовини. ESI/APCI (+): 153 (M+H).

Стадія 6: Розчин N-((6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метилен)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегіду (0,102 г, 0,670 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,078 г, 0,690 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення.

Стадія 7: 2-(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,089 г, 0,330 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,193 г, 0,787 ммоль) і розчину N-((6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (0,670 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,087 г (32 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИКЛАД 276: ОДЕРЖАННЯ 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((5-метоксипіридин-3-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-метоксинікотинальдегіду (0,137 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,119 г, 1,056 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Стадія 2: 1-(1Н-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(5-метоксипіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,138 г, 0,512 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1Н-індол-1-карбоксилату (0,260 г, 1,060 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((5-метоксипіридин-3-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з

метанолу одержували 0,065 г (17 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИКЛАД 277: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

5 Стадія 1: Розчин (3-((4-фторбензиліден)аміно)-5-метоксифеніл)метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-фторбензальдегіду (0,114 г, 0,919 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,130 г, 0,849 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 18 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 260 (M+H).

10 Стадія 2: 2-(4-Фторфеніл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,130 г, 0,482 ммоль) і триетиламіну (0,085 г, 0,610 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,220 г, 0,897 ммоль) і розчину (3-((4-фторбензиліден)аміно)-5-метоксифеніл)метанолу (0,849 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (40 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням ізопропанолу (2,5 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,051 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої піни. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

20 ПРИКЛАД 278: ОДЕРЖАННЯ 5-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)піколінонітрилу

Стадія 1: До розчину 6-бромнікотинальдегіду (0,500 г, 2,688 ммоль) в DMF (5 мл) додавали ціанід міді (I) (0,361 г, 4,031 ммоль), і суміш нагрівали до 120 °C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через прокладку целіту. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані з одержанням 0,161 г (45 %) 5-формілпіколінонітрилу у вигляді рожевої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,21 (1H, s); 9,19 (1H, s); 8,33 (1H, dd); 7,90 (1H, d); 7,27 (1H, s).

30 Стадія 2: 5-(((3-Метоксифеніл)іміно)метил)піколінонітрил одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 5-формілпіколінонітрилу (0,132 г, 0,999 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль).

Стадія 3: 5-(2-(1H-індол-3-іл)-1-((3-метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил) піколінонітрил одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-(((3-метоксифеніл)іміно)метил)піколінонітрилу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 3 діб. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (42 %) у гептані в якості елюенту одержували 0,049 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИКЛАД 279: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(трифторметил)піридин-3-іл)етанону

45 Стадія 1: Розчин 3-метокси-N-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метилен)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-(трифторметил)нікотинальдегіду (0,175 г, 0,999 ммоль) і мета-анізидину (0,112 г, 1,000 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C всю ніч. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 281 (M+H).

50 Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-(трифторметил) піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолію хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-(трифторметил) піридин-3-іл)метилен)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані з наступним осадженням з дихлорметану і гептану одержували 0,125 г (29 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,28 (1H, br s); 9,07 (1H, s); 8,96 (1H, s); 8,27 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,16-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,41-6,52 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИКЛАД 280: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину 2-(3-(бензиліденаміно)-5-метоксифенокси)етанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,025 г (6 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,19 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,13 (1H, dd); 7,62 (2H, d); 7,12-7,35 (5H, m); 7,05 (1H, t); 6,34 (1H, d); 5,96-6,11 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,64 (2H, m); 3,60 (3H, s).

ПРИКЛАД 281: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридазин-3-іл)етанону

Стадія 1: Суміш 3-метилпіридазину (1,830 г, 20,03 ммоль), бензальдегіду (4,080 г, 40,08 ммоль) і хлориду цинку (0,546 г, 4,006 ммоль) нагрівали при 150 °С протягом 2,5 год. у герметизованій пробірці. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали 1 н розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 2,820 г (77 %) 3-стирилпіридазину у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 183 (M+H).

Стадія 2: Суміш 3-стирилпіридазину (0,600 г, 3,293 ммоль), періодату натрію (1,410 г, 6,592 ммоль) і 2,5 % розчину тетраоксиду осмію в трет-бутанолі (4,500 г, 0,494 ммоль) у суміші ацетону (6 мл), трет-бутанолу (6 мл) і води (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані одержували 0,264 г (74 %) піридазин-3-карбальдегіду у вигляді ясно-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 109 (M+H).

Стадія 3: Розчин 3-метокси-N-(піридазин-3-ілметил)аніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину піридазин-3-карбальдегіду (0,108 г, 0,999 ммоль) і мета-анізидину (0,112 г, 1,000 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °С всю ніч. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадія 4: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піридазин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піридазин-3-ілметил)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,080 г (22 %) ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,22 (1H, br s); 9,11 (1H, d); 8,83 (1H, s); 8,12 (1H, m); 7,78 (1H, m); 7,66 (1H, dd); 7,50 (1H, d); 7,16-7,30 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,39 (3H, m); 6,17 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИКЛАД 282: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,259 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-(бензиліденаміно)-5-метоксифенілметанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етилацетату одержували 0,080 г (20 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,22-7,33 (2H, m); 7,12-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,07-6,17 (2H, m); 4,97 (1H, t); 4,30 (2H, d); 3,62 (3H, s); 2,47 (3H, s).

ПРИКЛАД 283: ОДЕРЖАННЯ 2-((2,6-диметоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((2,6-диметоксипіридин-4-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,042 г, 0,134 ммоль) і 2,6-диметокси-4-піридинаміну (0,103 г, 0,668 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл), що опромінюють у

мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 30 хв, при 120 °C протягом 15 хв і при 130 °C протягом 35 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані одержували 0,021 г (41 %) бажаного продукту у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,16 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,13 (1H, d); 5,85 (2H, s); 3,69 (6H, s).

ПРИКЛАД 284: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин (3-метокси-5-(((6-метилпіридин-3-іл)метилен)аміно)феніл) метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-фторнікотинальдегіду (0,098 г, 0,809 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,124 г, 0,810 ммоль) в етанолі (0,7 мл) при 60 °C протягом 24 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI (+): 257 (M+H).

Стадія 2: 2-((3-(Гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,110 г, 0,408 ммоль) і триетиламіну (0,080 г, 0,574 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,210 г, 0,856 ммоль) і розчину (3-метокси-5-(((6-метилпіридин-3-іл) метилен)аміно)феніл)метанолу (0,809 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 96 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 15 %) в етилацетаті. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) в етилацетаті одержували 0,056 г (17 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИКЛАД 285: ОДЕРЖАННЯ 2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин N-((5-фторпіридин-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-фторнікотинальдегіду (0,125 г, 0,999 ммоль) і мета-анізідину (0,112 г, 1,000 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C всю ніч. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

Стадія 2: 2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно) етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину N-((5-фторпіридин-3-іл)метилен)-3-метоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,161 г (43 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,26 (1H, br s); 8,95 (1H, d); 8,78 (1H, s); 8,43 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,91 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,15-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,58 (1H, d); 6,40-6,50 (2H, m); 6,27 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИКЛАД 286: Енантімерним поділом 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)етанон одержували (-)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)етанон і (+)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)етанон

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксіпіридин-3-іл)-2-((5-метоксіпіридин-3-іл)аміно)етанон (0,064 г) розділяли на його енантіомери й очищали препаративною ВЕРХ (колонка ChiralPak; спосіб 6). При цих умовах одержували 0,015 г більше швидко елюючого енантіомеру (t_r=9,7 хв; e.i. = 90 %) і 0,013 г більш повільно елюючого енантіомеру (t_r=12,5 хв; e.i. = 96 %).

ПРИКЛАД 287: Енантімерним поділом 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]-2-іл)етанону одержували (-)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон і (+)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл) етанон (0,029 г) розділяли на його енантіомери й очищали препаративною ВЕРХ (колонка ChiralPak; спосіб 7). При цих умовах одержували 0,008 г більше швидко елюючого енантіомеру (t_r=9,3 хв; e.i. = 98 %) і 0,008 г більш повільно елюючого енантіомеру (t_r=12,9 хв; e.i. = 94 %).

ПРИКЛАД 288: Енантімерним поділом 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону одержували (-)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон і (+)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (0,050 г) розділяли на його енантіомери й очищали препаративною ВЕРХ (колонка ChiralPak; спосіб 7). При цих умовах

одержували 0,016 г більше швидко елюючого енантіомеру ($t_r=8,1$ хв; e.i. = 96 %) і 0,012 г більш повільно елюючого енантіомеру ($t_r=17,9$ хв; e.i. = 96 %).

ПРИКЛАД 289: ОДЕРЖАННЯ 2-(бензо[d]оксазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)етанону

Стадія 1: Розчин 2-метилбензо[d]оксазолу (1,020 г, 7,661 ммоль) і N, N-диметилформаміддиметилацетату (1,230 г, 10,32 ммоль) в DMF (8 мл) нагрівали при 140 °C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском з одержанням 1,170 г (81 %) 2-(бензо[d]оксазол-2-іл)-N, N-диметилетенаміну у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI (+): 189 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,64 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,19 (1H, t); 7,09 (1H, t); 5,00 (1H, d); 2,95 (6H, s).

Стадія 2: До розчину 2-(бензо[d]оксазол-2-іл)-N, N-диметилетенаміну (0,233 г, 1,238 ммоль) в THF (3,8 мл), що нагрівається при 45 °C, додавали 1 М розчин періодату натрію у воді (3,800 г, 3,800 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 45 °C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури осад фільтрували і промивали етилацетатом. Фільтрат промивали 1 М розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 25 %) у гептані одержували 0,079 г (43 %) бензо[d]оксазол-2-карбальдегіду у вигляді жовтого масла. ESI/APCI (+): 148 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,92 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,56 (1H, t).

Стадія 3: Розчин N-(бензо[d]оксазол-2-ілметил)-3-метоксіаніліну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину бензо[d]оксазол-2-карбальдегіду (0,100 г, 0,680 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,078 г, 0,698 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 5 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищення. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Стадія 4: 2-(Бензо[d]оксазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно) етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,095 г, 0,352 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,189 г, 0,771 ммоль) і розчину N-(бензо[d]оксазол-2-ілметил)-3-метоксіаніліну (0,680 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з метанолу одержували 0,028 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИКЛАД 290: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксибеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону

2-((3-Метоксибеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,095 г, 0,352 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,502 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,195 г, 0,752 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметил)аніліну (0,704 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані одержували 0,034 г (12 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИКЛАД 291: ОДЕРЖАННЯ 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-((3-метоксибеніл)аміно)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину бензо[d]ізоксазол-3-карбонової кислоти (0,500 г, 3,065 ммоль) в THF (20 мл) додавали N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,359 г, 3,680 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (1,180 г, 6,155 ммоль) і піридин (0,500 г, 6,195 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч і концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом. Фази розділяли. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,225 г (36 %) N-метокси-N-метилбензо[d]ізоксазол-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Стадія 2: До розчину N-метокси-N-метилбензо[d]ізоксазол-3-карбоксаміду (0,100 г, 0,485 ммоль) в THF (5 мл), охолодженому до 0 °C, додавали 1 М розчин бензилмагнійхлориду в THF (1,450 г, 1,450 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Після охолодження до 0 °C реакцію гасили додаванням води. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % -

20 %) у гептані одержували 0,052 г (45 %) 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 238 (M+H). ESI/APCI(+): 236 (M-H).

Стадія 3: 1-(Бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-бром-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-фенілетанону (0,080 г, 0,337 ммоль) в THF (3,5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,140 г, 0,371 ммоль) в THF (4,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у гептані одержували 0,092 г (86 %) 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-бром-2-фенілетанону у вигляді жовтої твердої сполуки.

Стадія 4: 1-(Бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-бром-2-фенілетанону (0,044 г, 0,114 ммоль) і мета-анізидину (0,127 г, 1,134 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінують у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,004 г (9 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 359 (M+H).

ПРИКЛАД 292: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

2-((3-(2-Гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,259 г, 0,999 ммоль) і розчину 2-(3-(бензиліденаміно)-5-метоксифеноксі)етанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 1) одержували 0,012 г (3 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,09 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22-7,36 (2H, m); 7,13-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,95-7,03 (1H, m); 6,32 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,48 (3H, s).

ПРИКЛАД 293: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону

2-((3-Метоксифеніл)аміно)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл) етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,126 г, 0,467 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-7-метил-1H-індол-1-карбоксилату (0,241 г, 0,929 ммоль) і розчину 3-метокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл) метилен)аніліну (0,875 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 98 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані одержували 0,055 г (16 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИКЛАД 294: ОДЕРЖАННЯ 2-(6-фторпіридин-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 3-(((6-фторпіридин-3-іл)метилен)аміно)-5-метоксифеніл метанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 6-фторнікотинальдегіду (0,110 г, 0,879 ммоль) і (3-аміно-5-метоксифеніл)метанолу (0,140 г, 0,914 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °С протягом 5 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 261 (M+H).

Стадія 2: 2-(6-фторпіридин-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,121 г, 0,448 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,235 г, 0,958 ммоль) і розчину 3-(((6-фторпіридин-3-іл)метилен)аміно)-5-метоксифенілметанолу (0,879 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 16 год. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 4 %) у дихлорметані одержували 0,038 г (11 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 295: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,126 г, 0,467 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,259 г, 0,984 ммоль) і розчину (3-метокси-5-((піридин-3-ілметил)аміно)феніл)метанолу (0,953 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 96 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,100 г (26 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 296: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл)етанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метоксипіридин-3-іл) етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,125 г, 0,463 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,260 г, 1,060 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)аніліну (0,912 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 16 год. Додавали трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,127 г, 0,518 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,008 г (2 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H).

ПРИКЛАД 297: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону

Стадія 1: Розчин 2-(3-метокси-5-((піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметил)аміно) феноксі)етанолу в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину піразоло[1,5-a]піридин-2-карбальдегіду (0,073 г, 0,499 ммоль) і 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі) етанолу (0,092 г, 0,502 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C протягом 6 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 312 (M+H).

Стадія 2: 2-((3-(2-Гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,067 г, 0,248 ммоль) і триетиламіну (0,035 г, 0,252 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,123 г, 0,501 ммоль) і розчину 2-(3-метокси-5-((піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметил)аміно)феноксі)етанолу (0,499 ммоль) в етанолі (0,5 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,010 г (4 %) бажаної сполуки у вигляді ясно-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 457 (M+H). ESI/APCI(-): 455 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,10 (1H, br s); 8,80 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,19 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,08-7,29 (3H, m); 6,82 (1H, t); 6,65 (1H, s); 6,29 (2H, s); 6,10 (2H, s); 5,75 (1H, s); 4,81 (1H, t); 3,85 (2H, m); 3,67 (2H, m); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 298: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 7-метиліндолу (0,500 г, 3,811 ммоль) у дихлорметані (16 мл), 1 M розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (5,790 г, 5,790 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (0,762 г, 5,718 ммоль) у дихлорметані (16 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,320 г (34 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,200 г, 0,802 ммоль) в THF (5,5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,332 г, 0,882 ммоль) в THF (7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,314 г (99 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадія 3: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-бром-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-

фенілетанону (0,120 г, 0,366 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,280 г, 1,828 ммоль) в ацетонітрилі (1,5 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 5 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,042 г (29 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 401 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,08 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,23-7,34 (2H, m); 7,18 (1H, d); 7,03-7,12 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,71 (1H, m); 3,61 (6H, s); 2,48 (3H, s).

ПРИКЛАД 299: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину фенілоцтової кислоти (0,500 г, 3,672 ммоль) у дихлорметані (7 мл) додавали розчин 1H-бензотриазолу (1,360 г, 11,42 ммоль) і тіонілхлорид (0,294 г, 4,053 ммоль) у дихлорметані (7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Білий осад фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином карбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином карбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,812 г (93 %) 1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-2-фенілетанону у вигляді жовтої твердої сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,27 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,25-7,5 (6H, m); 4,74 (2H, s).

Стадія 2: 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували згідно з описаними у даному документі 2 різними процедурами як спосіб А і спосіб В.

Спосіб А: До розчину N-метиліндолу (0,300 г, 2,287 ммоль) і 1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-2-фенілетанону (0,434 г, 1,829 ммоль) у дихлорметані (19 мл), охолодженому до 0 °С, додавали порційно трихлорид алюмінію (0,381 г, 2,857 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали метанол, і реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином карбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином карбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані одержували 0,266 г (58 %) 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді рожевого масла. ESI/APCI(+): 250 (M+H); 272 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,56 (1H, s); 8,18 (1H, d); 7,54 (1H, d); 7,2-7,4 (7H, m); 4,11 (2H, s); 3,89 (3H, s).

Спосіб В: 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину N-метиліндолу (0,300 г, 2,287 ммоль) у дихлорметані (11,5 мл), 1 М розчину діетилалюміній хлориду в гексані (3,960 г, 3,960 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (0,518 г, 3,887 ммоль) у дихлорметані (11,5 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані одержували 0,350 г (76 %) бажаного продукту у вигляді рожевого порошку.

Стадія 3: 2-бром-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,256 г, 1,027 ммоль) в THF (11 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,448 г, 1,192 ммоль) в THF (13,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 2 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 50 %) у гептані одержували 0,302 г (90 %) бажаного продукту у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,69 (1H, s); 8,20 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,57 (1H, d); 7,0-7,4 (5H, m); 6,73 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Стадія 4: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-бром-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,152 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,116 г, 0,757 ммоль) в ацетонітрилі (0,7 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 10 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані одержували 0,051 г (84 %) бажаного продукту у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,93 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,1-7,3 (4H, m); 6,36 (1H, d); 3,88 (3H, s).

ПРИКЛАД 300: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суспензії 1H-індол-7-карбоксальдегіду (1,000 г, 6,889 ммоль) і метилтрифенілфосфонового броміду (2,960 г, 8,286 ммоль) в THF (40 мл), охолодженого до 0 °С, по краплях додавали розчин трет-бутоксида калію (1,170 г, 10,43 ммоль) в THF (10 мл). Реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали в

суміш лід/вода й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 50 %) у гептані одержували 0,914 г 7-вініл-1Н-індолу у вигляді рожевого масла. ESI/APCI(+): 144 (M+H).

5 Стадія 2: До розчину 7-вініл-1Н-індолу (0,914 г, 6,383 ммоль) в THF (37 мл), охолоджену до 0 °С, по краплях додавали 1 М розчин комплексу борану-тетрагідрофурану в THF (6,400 мл; 6,400 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. По краплях додавали 10 % розчин гідроксиду натрію (3,100 г, 7,750 ммоль), а потім додавали 30 % розчин пероксиду водню у воді (0,869 г, 9,837 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 10 кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали насичений розчин хлориду амонію. Через 5 хв при кімнатній температурі реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 70 %) у гептані одержували 0,490 г (44 % за дві 15 стадії) 2-(1Н-індол-7-іл)етанолу у вигляді коричневого масла. ESI/APCI(+): 162 (M+H). ESI/APCI(-): 160 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,00 (1H, br s); 7,35 (1H, m); 7,28 (1H, t); 6,90 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,67 (1H, t); 3,70 (2H, q); 2,98 (2H, t).

Стадія 3: 7-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1Н-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 2-(1Н-індол-7-іл)етанолу (0,200 г, 1,241 ммоль), DBU (0,280 г, 1,876 20 ммоль) і TBDMSCl (0,412 г, 2,734 ммоль) в THF (4,6 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані одержували 0,288 г (84 %) бажаного продукту у вигляді жовтого гарячого масла. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,12 (1H, br s); 7,48 (1H, m); 7,39 (1H, t); 7,00 (2H, m); 6,51 (1H, m); 3,97 (2H, t); 3,14 (2H, t); 0,91 (9H, s); 0,00 (6H, s).

25 Стадія 3: 1-(7-(2-((трет-Бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 7-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1Н-індолу (0,193 г, 0,701 ммоль) у дихлорметані (3,5 мл), 1 М розчину хлориду в гексані (1,200 г, 1,200 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (0,156 г, 1,171 ммоль) у дихлорметані (3,5 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із 30 застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 70 %) у гептані одержували 0,179 г (65 %) бажаного продукту у вигляді рожевого порошку. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,11 (1H, br s); 8,64 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,3-7,5 (5H, m); 7,17-7,26 (2H, m); 4,30 (2H, s); 4,01 (2H, t); 3,21 (2H, t); 0,93 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадія 4: 2-бром-1-(7-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно 35 до загальної процедури P з розчину 1-(7-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,064 г, 0,163 ммоль) в THF (2 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,074 г, 0,197 ммоль) в THF (2,4 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,045 г (77 %) 40 бажаного продукту у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадія 5: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-бром-1-(7-(2-гідроксіетил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,045 г, 0,126 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,194 г, 1,266 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 5 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,033 г (61 %) бажаного продукту у вигляді зеленого порошку. ESI/APCI(+): 431 45 (M+H); 453 (M+Na). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,28 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,33 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,71 (1H, s); 4,69 (1H, br s); 3,69 (2H, t); 3,61 (6H, s); 3,00 (2H, t).

50 ПРИКЛАД 301: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)етанолу

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі 55 (1 мл), 1-метил-1Н-індазол-3-карбальдегіду (0,160 г, 0,999 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-3,5-диметоксіаніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступною кристалізацією з дихлорметану одержували 60 0,062 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 420 (M+H).

ESI/APCI(-): 418 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,63 (2H, dd); 7,53 (1H, t); 7,33-7,44 (1H, m); 7,16 (2H, t); 6,57 (1H, d); 6,43 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

ПРИКЛАД 302: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: До розчину 2-(4-фторфеніл)оцтової кислоти (0,500 г, 3,244 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали оксалілхлорид (0,550 г, 6,282 ммоль) і DMF (1 краплю). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок спільно випарювали з толуолом із одержанням у кількісному відношенні 2-(4-фторфеніл)ацетилхлориду, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-(4-Фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину 7-метил-1H-індолу (0,280 г, 2,135 ммоль) у дихлорметані (8,5 мл), 1 М розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (4,300 г, 4,300 ммоль) і розчину 4-(2-фторфеніл)ацетилхлориду (3,244 ммоль) у дихлорметані (8,5 мл). Очищенням, осадженням з діетилового ефіру одержували 0,188 г (33 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 268 (M+H). ESI/APCI(-): 266 (M-H).

Стадія 3: 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону (0,186 г, 0,696 ммоль) в THF (5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,296 г, 0,787 ммоль) в THF (6 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 4 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 30 %) у гептані одержували 0,225 г (93 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI (+): 346, 348 (M+H). ESI/APCI (-): 344, 346 (M-H).

Стадія 4: Суміш 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанону (0,050 г, 0,144 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,047 г, 0,307 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 М розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані одержували 0,054 г (89 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-метил-1H-індол-3-іл)етанон у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI (+): 419 (M+H). ESI/APCI (-): 417 (M-H).

ПРИКЛАД 303: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Суміш гідрохлориду (піридин-3-іл)оцтової кислоти (1,850 г, 10,67 ммоль) і оцтового ангідриду (1,000 г, 10,68 ммоль) нагрівали в герметизованій пробірці при 85 °C протягом 1 години. Додавали індол (1,250 г, 10,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 85 °C протягом 20 хв і при 105 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш перетворювали в основу насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,674 г (27 %) 1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону (0,570 г, 2,412 ммоль) в THF (17 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,997 г, 2,652 ммоль) в THF (22 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,275 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Стадія 3: Суміш 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону (0,060 г, 0,190 ммоль) і 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,091 г, 0,381 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,041 г 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 474 (M+H), 496 (M+Na). ESI/APCI(-): 472 (M-H).

ПРИКЛАД 304: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанон (0,040 г, 0,084 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3,000 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. і частково концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 15 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,015 г (42 %) 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,22 (1H, br s); 8,94 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,14-7,27 (2H, m); 6,47 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,70-5,79 (1H, m); 4,79 (1H, t); 3,76-3,93 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s).

ПРИКЛАД 305: ОДЕРЖАННЯ 1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанону

1-(6-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(гідроксиметил)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(піридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-6-фтор-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,263 г, 0,999 ммоль) і розчину (3-метокси-5-((піридин-3-ілметил)аміно)феніл)метанолу (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 4 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 12 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу (10 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,029 г (7 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИКЛАД 306: ОДЕРЖАННЯ 2-((2-фтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 3,5-диметоксіаніліну (0,200 г, 1,306 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали N-фтор-2,4,6-триметилпіридиній трифлат (0,377 г, 1,303 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,068 г (30 %) 2-фтор-3,5-диметоксіаніліну у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 172 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,94 (1H, dd); 5,89 (1H, dd); 3,73 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Стадія 2: 2-((2-фтор-3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,120 г, 0,382 ммоль), 2-фтор-3,5-диметоксіаніліну (0,065 г, 0,382 ммоль) і триетиламіну (0,106 г, 0,764 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінують у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв і при 120 °C протягом 10 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,058 г (37 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,20 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,24-7,34 (2H, m); 7,13-7,23 (3H, m); 6,21 (1H, d); 6,13 (1H, dd); 5,98 (1H, dd); 5,72-5,81 (1H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИКЛАД 307: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону

Стадія 1: Суміш 2-(6-метилпіридин-3-іл)оцтової кислоти (0,150 г, 0,992 ммоль) в оцтовому ангідриді (0,094 г, 0,996 ммоль) опромінювали при 85 °C протягом 1 год. у мікрохвильовій печі. Додавали 1H-індол (0,116 г, 0,990 ммоль), і реакційну суміш опромінювали при 85 °C протягом 60 хв у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 М розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані одержували 0,057 г (23 %) 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 251 (M+H). ESI/APCI(-): 249 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону (0,084 г, 0,336 ммоль) в THF (5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,145 г, 0,386 ммоль) в THF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 4 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта

метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,039 г (35 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 329, 331 (M+H). ESI/APCI(-): 327, 329 (M-H).

Стадія 3: Суміш 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону (0,038 г, 0,115 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,036 г, 0,235 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 96 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,020 г (43 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(6-метилпіридин-3-іл)етанону у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИКЛАД 308: ОДЕРЖАННЯ 2-((4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

До розчину 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,050 г, 0,159 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали 4,6-диметоксипіримідин-2-амін (0,123 г, 0,793 ммоль), і суміш опромінювали при 130 °C протягом 20 хв у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 70 %) у гептані. Додатковим Очищенням твердофазним екстрагуванням на C18-колонці для обертово-фазової хроматографії із застосуванням градієнта ацетонітрилу (30 % - 100 %) у воді одержували 0,010 г (16 %) 2-((4,6-диметоксипіримідин-2-іл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИКЛАД 309: ОДЕРЖАННЯ 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(орто-толіл)етанону

Стадія 1: 3-метокси-N-(2-метилбензиліден)анілін одержували кількісно відповідно до загальної процедури I з 2-метилбензальдегіду (0,116 г, 1,003 ммоль) і 3-метоксіаніліну (0,112 г, 1,001 ммоль). ESI/APCI(+): 226 (M+H).

Стадія 2: 1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-(орто-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,245 г, 0,999 ммоль) і розчину 3-метокси-N-(2-метилбензиліден)аніліну (1,001 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,056 г (15 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИКЛАД 310: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: 2-(4-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 1H-індолу (0,234 г, 1,997 ммоль) у дихлорметані (10 мл), 1 M розчину діетиламонію хлориду в гексані (3,000 г, 3,000 ммоль) і розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилхлориду (0,411 г, 3,001 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 80 %) у гептані одержували 0,324 г (64 %) бажаного продукту. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону (0,320 г, 1,263 ммоль) в THF (8,5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,522 г, 1,389 ммоль) в THF (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 80 %) у гептані одержували в кількісному відношенні бажаний продукт у вигляді неочищеної коричневої твердої речовини. ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Стадія 3: 2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури C з 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону (0,200 г, 0,602 ммоль), 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,200 г, 0,836 ммоль) і триетиламіну (0,168 г, 1,212 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані одержували 0,153 г (52 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИКЛАД 311: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон (0,150 г, 0,306 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3,000 г, 12,00

ммоль) з перемішуванням при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,052 г (39 %) 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 312: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з (1H-індол-5-іл)метанолу (1,000 г, 6,785 ммоль), DBU (1,520 г, 10,18 ммоль) і TBDMSCl (2,250 г, 14,93 ммоль) в THF (25 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (5 % - 50 %) у гептані одержували 1,540 г (86 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

Стадія 2: 1-(5-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури A з 5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індолу (0,700 г, 2,675 ммоль), піридину (0,210 г, 2,602 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,386 г, 2,678 ммоль) у толуолі (2 мл). Отриманий після екстрагування залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 100 %) у гептані з одержанням 0,550 г (50 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону (0,300 г, 0,724 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (1,110 г, 7,246 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 30 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,019 г (5 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, s); 7,64 (2H, d); 7,41 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (2H, m); 6,33 (1H, d); 5,98-6,15 (3H, m); 5,73 (1H, s); 5,11 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,63 (6H, s).

ПРИКЛАД 313: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 4-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з (1H-індол-4-іл)метанолу (1,000 г, 6,785 ммоль), DBU (1,520 г, 10,18 ммоль) і TBDMSCl (2,250 г, 14,93 ммоль) в THF (25 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані одержували 1,650 г (93 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 2: До розчину 4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індолу (1,000 г, 3,825 ммоль) і піридину (0,300 г, 3,717 ммоль) у толуолі (10 мл), що нагрівають при 55 °C, по краплях додавали α-хлорфенілацетилхлорид (0,552 г, 3,825 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і метанол. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,648 г (41 %) 1-(4-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону у вигляді коричневого масла та 0,317 г (28 %) 2-хлор-1-(4-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону.

Стадія 3: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-хлор-1-(4-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,150 г, 0,500 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,767 г, 5,007 мэк-моль) в ацетонітрилі (3 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 130 °C протягом 15 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,028 г (14 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,24 (1H, br s); 8,96 (1H, s); 7,60 (3H, d); 7,25-7,43 (4H, m); 7,20 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,08 (2H, s); 4,94-5,15 (2H, m); 4,65 (1H, dd); 3,64 (6H, s).

ПРИКЛАД 314: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суміші 1H-індол-5-карбоксальдегіду (4,790 г, 33,00 ммоль) і карбонату калію (11,40 г, 82,48 ммоль) в THF (90 мл) додавали метилдіетилфосфоноацетат (8,700 г, 47,40 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 24 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок поглинали водою, 1 н розчином хлорводневою кислотою та діетиловим ефіром. Жовтогарячий осад фільтрували. Фази фільтрату розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані одержували 2,350 г (35 %) метил-3-(1H-індол-5-іл)акрилату у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(-): 200 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,32 (1H, br s); 7,85 (1H, d); 7,81 (1H, s); 7,43 (1H, dd); 7,38 (1H, d); 7,24 (1H, t); 6,59 (1H, br s); 6,42 (1H, d); 3,81 (3H, s).

Стадія 2: До розчину метил-3-(1H-індол-5-іл)акрилату (2,000 г, 9,939 ммоль) у метанолі (20 мл) додавали 10 % паладію на вугіллі (0,530 г, 0,489 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 24 год. Реакційну суміш фільтрували через прокладку целіту, і фільтрат концентрували під зниженим тиском з одержанням 1,820 г (90 %) метил-3-(1H-індол-5-іл)пропаноату у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Стадія 3: До розчину метил-3-(1H-індол-5-іл)пропаноату (1,820 г, 8,955 ммоль) у суміші THF (30 мл) і етанолу (7,5 мл) додавали 4 М розчин боргідриду літію в THF (5,000 г, 20,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Після охолодження до 0 °C реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію та концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані одержували 1,400 г (89 %) 3-(1H-індол-5-іл)пропан-1-олу у вигляді безбарвного масла. ESI/APCI(+): 176 (M+H).

Стадія 4: 5-(3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 3-(1H-індол-5-іл)пропан-1-олу (0,200 г, 1,141 ммоль), DBU (0,255 г, 1,708 ммоль) і TBDMSCl (0,378 г, 2,508 ммоль) в THF (4 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта дихлорметану (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,313 г (95 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Стадія 5: До розчину 5-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індолу (0,310 г, 1,071 ммоль) у дихлорметані (4 мл), охолодженому до 0 °C, додавали 1 М розчин діетилалюміній хлориду в THF (1,630 г, 1,630 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, і по краплях додавали розчин фенілацетилхлориду (0,214 г, 1,606 ммоль) у дихлорметані (4 мл). Отриманий розчин перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакцію гасили додаванням суміші води і насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 100 %) у гептані одержували 0,071 г (23 %) 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na). ESI/APCI(-): 292 (M-H).

Стадія 6: 2-бром-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,088 г, 0,300 ммоль) в THF (2,5 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,124 г, 0,330 ммоль) в THF (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані одержували 0,096 г (86 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H); 394, 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Стадія 7: Суміш 2-бром-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,269 ммоль), 3,5-диметоксіаніліну (0,205 г, 1,345 ммоль) і триетиламіну (0,075 г, 0,541 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Додавали 1 н розчин хлорводневої кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані одержували 0,071 г (59 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 445 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, br s); 8,01 (1H, s); 7,65 (2H, d); 7,38 (1H, d); 7,31 (2H, t); 7,16-7,25 (1H, m); 7,08 (1H, d); 6,32 (1H, br s); 6,06 (3H, br s); 5,74 (1H, br s); 4,45 (1H, br s); 3,63 (6H, s); 3,43 (2H, m); 2,69 (2H, t); 1,65-1,85 (2H, m).

ПРИКЛАД 315: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину 5-фтор-1H-індолу (0,680 г, 5,032 ммоль) у дихлорметані (20 мл), 1 М розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (7,600 г, 7,600 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (1,000 мл, 7,504 ммоль) у дихлорметані (20 мл). Очищенням осадженням з етилацетату одержували 0,820 г (64 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,800 г, 3,159 ммоль) в THF (22 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (1,310 г, 3,485 ммоль) в THF (25 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 4 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 70 %) у гептані одержували 1,040 г (99 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI (-): 330, 332 (M-H).

Стадія 3: Розчин 2-бром-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,301 ммоль), 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,075 г, 0,313 ммоль) і триетиламіну (0,085 г, 0,610 ммоль) в ацетонітрилі (0,45 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 7 діб. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнту етилацетату (0 % - 50 %) у гептані одержували 0,101 г (68 %) 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді масла. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИКЛАД 316: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону

2-((3-(2-трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (0,101 г, 0,206 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (2,000 г, 8,000 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. і концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і 1 М розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (50 % - 100 %) у гептані одержували 0,060 г (67 %) 1-(5-фтор-1H-індол-3-іл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанону у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 317: ОДЕРЖАННЯ 2-((4-фтор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Розчин 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,048 г, 0,153 ммоль), 4-фтор-3-метоксіаніліну (0,026 г, 0,184 ммоль) і триетиламіну (0,030 г, 0,215 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) перемішували при 50 °C протягом 16 год. і при кімнатній температурі протягом 96 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 40 %) у гептані одержували 0,054 г (94 %) 2-((4-фтор-3-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої піни. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИКЛАД 318: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 1H-індол-4-карбальдегіду (1,000 г, 6,889 ммоль) і метил-2-(діетоксифосфорил)ацетату (1,511 г, 8,268 ммоль) в THF (15 мл) додавали карбонат калію (2,380 г, 17,22 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між діетиловим ефіром і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 60 %) у гептані одержували 1,059 г (76 %) метил-3-(1H-індол-4-іл)акрилату у вигляді масла. ESI/APCI(-): 200 (M-H).

Стадія 2: До розчину метил-3-(1H-індол-4-іл)акрилату (1,059 г, 5,263 ммоль) у метанолі додавали 10 % паладій на вугіллі (0,560 г, 5,262 ммоль). Суспензію перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через прокладку целіту. Тверду речовину промивали етанолом, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 60 %) у гептані одержували 0,936 г (88 %) метил-3-(1H-індол-4-іл)пропаноату. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Стадія 3: До розчину метил-3-(1H-індол-4-іл)пропаноату (0,935 г, 4,601 ммоль) у суміші THF (15 мл) і етанолу (4 мл) додавали боргідрид літію (0,230 г, 10,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,730 г (91 %) 3-(1H-індол-4-іл)пропан-1-олу у вигляді молочного масла. ESI/APCI(+): 176 (M+H). ESI/APCI(-): 174 (M-H).

Стадія 4: 4-(3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 3-(1H-індол-4-іл)пропан-1-олу (0,300 г, 1,712 ммоль), TBDMSCl (0,568 г, 3,769 ммоль) і DBU (0,387 г, 2,568 ммоль) в THF (6 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 60 %) у гептані одержували 0,388 г (78 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 290 (M+H). ESI/APCI(-): 288 (M-H).

Стадія 5: 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 4-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індолу (0,385 г, 1,330 ммоль) у дихлорметані (7 мл), 1 M розчину діетилалюміній хлориду в гексані (1,995 г, 1,995 ммоль) і фенілацетилхлориду (0,266 г, 1,996 ммоль). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 60 %) у гептані одержували 0,090 г (17 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 408 (M+H); 430 (M+Na). ESI/APCI(-): 406 (M-H).

Стадія 6: 2-бром-1-(4-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,090 г, 0,221 ммоль) в THF (2 мл) і розчину фенілтриметиламоній триброміду (0,091 г, 0,243 ммоль) в THF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 100 %) у гептані одержували 0,040 г (49 %) бажаного продукту. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Стадія 7: До розчину 2-бром-1-(4-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,040 г, 0,107 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали 3,5-диметоксіанілін (0,049 г, 0,322 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 %-80 %) у гептані. Додатковим Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,009 г (18 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(4-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої аморфної твердої речовини. ESI/APCI(+): 445 (M+H). ESI/APCI(-): 443 (M-H).

ПРИКЛАД 319: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: 2-(1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури Q з 2-(1H-індол-7-іл)етанолу (0,200 г, 1,241 ммоль), DMAP (0,310 г, 2,537 ммоль) й оцтового ангідриду (0,310 г, 3,285 ммоль) у дихлорметані (30 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані одержували 0,218 г (86 %) бажаного продукту у вигляді безбарвного масла. ESI/APCI(+): 204 (M+H); 226 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,11 (1H, br s); 7,41 (1H, m); 7,33 (1H, t); 6,93 (2H, m); 6,43 (1H, m); 4,29 (2H, t); 3,16 (2H, t); 1,97 (3H, s).

Стадія 2: До розчину 2-(1H-індол-7-іл)етилацетату (0,118 г, 0,581 ммоль) в DMF (4 мл) додавали карбонат цезію (0,483 г, 2,965 ммоль) і метилйодид (0,055 г, 1,767 ммоль). Через 7 год. при кімнатній температурі знову додавали карбонат цезію (0,483 г, 2,965 ммоль) і метилйодид (0,055 г, 1,767 ммоль). Реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 60 %) у гептані одержували 0,094 г (75 %) 2-(1-метил-1H-індол-7-іл)етилацетату у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 218 (M+H); 240 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,44 (1H, m); 7,24 (1H, t); 6,95 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,30 (2H, t); 4,04 (3H, s); 3,38 (2H, t); 2,02 (3H, s).

Стадія 3: 2-(1-метил-3-(2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 2-(1-метил-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,094 г, 0,433 ммоль) у дихлорметані (2,2 мл), 1 M розчину діетилалюміній хлориду в гексані (0,750 г, 0,750 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (0,098 г, 0,735 ммоль) у дихлорметані (2,2 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 80 %) у гептані

одержували 0,071 г (49 %) бажаного продукту у вигляді пурпурного порошку. ESI/APCI(+): 336 (M+H); 358 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d); 7,1-7,4 (7H, m); 4,31 (2H, t); 4,15 (3H, s); 4,11 (2H, s); 3,40 (2H, t); 2,00 (3H, s).

Стадія 4: До суспензії 2-(1-метил-3-(2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,090 г, 0,268 ммоль) у суміші діоксану (1,4 мл) і води (1,4 мл) додавали 1 н розчин оксиду літію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали 1 н розчином хлорводневої кислоти, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,069 г (88 %) 1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої піни. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na).

Стадія 4: 2-бром-1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,069 г, 0,235 ммоль) в THF (2,9 мл) і розчину фенілтриметиламонію триброміду (0,131 г, 0,348 ммоль) в THF (3,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,057 г (65 %) бажаного продукту у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,62 (1H, m); 8,12 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,35 (3H, m); 7,16 (1H, m); 7,08 (1H, m); 6,70 (1H, s); 4,11 (3H, s); 3,67 (2H, t); 3,19 (2H, t).

Стадія 5: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-бром-1-(7-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,052 г, 0,140 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,216 г, 1,410 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 10 хв. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнту етилацетату (40 % - 95 %) у гептані одержували 0,042 г (68 %) бажаного продукту у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 445 (M+H); 467 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,85 (1H, s); 8,09 (1H, d); 7,62 (2H, m); 7,29 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,34 (1H, d); 6,01 (1H, s); 5,96 (2H, d); 5,72 (1H, s); 4,80 (1H, t); 4,15 (3H, s); 3,68 (2H, q); 3,61 (6H, s); 3,20 (2H, m).

ПРИКЛАД 320: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-гідрокси-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Суміш 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,065 г, 0,207 ммоль), 3-аміно-5-метоксифенолу (0,115 г, 0,828 ммоль) і триетиламіну (0,058 г, 0,418 ммоль) в ацетонітрилі (0,75 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 65 год. Додавали 1 н розчин хлорводневої кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 20 %) у дихлорметані одержували 0,033 г (43 %) 2-((3-гідрокси-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,12 (1H, br s); 8,93 (1H, br s); 8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,35 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,17 (1H, d); 6,00 (1H, d); 5,90 (1H, s); 5,84 (1H, s); 5,58 (1H, s); 3,56 (3H, s).

ПРИКЛАД 321: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанолу

Стадія 1: До розчину 3-ацетиліндолу (2,000 г, 12,56 ммоль) в DMF (26 мл), охолоджену до 0 °C, додавали порційно гідрид натрію (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 0,552 г, 13,80 ммоль). Через 10 хв при 0 °C додавали метилйодид (0,939 г, 15,08 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 23 год. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 50 %) у гептані одержували 1,732 г (80 %) 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)етанолу у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 174 (M+H); 196 (M+Na).

Стадія 2: Суміш трис(дифенілфосфіно)дипаладію (0,030 г, 0,033 ммоль), (±) 2,2'-біс(дифенілфосфіно)бінафтилу (0,051 г, 0,082 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,211 г, 2,300 ммоль) в THF (3,9 мл) дегазували протягом 15 хв за допомогою аргону. Додавали 1-(1-метил-1H-індол-3-іл)етанон (0,200 г, 1,155 ммоль), 3-бромпіридин (0,094 г, 0,862 ммоль) і THF (1,9 мл).

Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 39 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою. Органічну фазу промивали 1 н розчином хлорводневої кислоти. Водну фазу перетворювали в основу за допомогою 2 н розчину гідроксиду натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,093 г (39 %) 1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону. ESI/APCI(+): 251 (M+H); 273 (M+Na). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,60 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,44 (1H, dd); 8,17 (1H, d); 7,74 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,2-7,35 (3H, m); 4,20 (2H, s); 3,91 (3H, s).

Стадія 3: До розчину 1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону (0,051 г, 0,204 ммоль) в THF (5 мл) додавали піридиній трибромід (0,130 г, 0,406 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 6 год. Додавали 3,5-диметоксіанілін (0,312 г, 2,037 ммоль), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 90 %) у гептані одержували 0,043 г (53 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-(піридин-3-іл)етанону у вигляді жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 9,02 (1H, s); 8,94 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 8,22 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,27-7,41 (3H, m); 6,55 (1H, d); 6,14 (1H, d); 6,10 (2H, d); 5,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,68 (6H, s).

ПРИКЛАД 322: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(3-гідроксипропокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До суміші 3-аміно-5-метоксифенолу (1,000 г, 7,186 ммоль) і карбонату цезію (4,680 г, 14,37 ммоль) в DMF (24 мл) додавали 3-бромпропан-1-ол (1,100 г, 7,914 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 20 год. Після охолодження до 0 °С додавали насичений розчин бікарбонату натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 100 %) у гептані одержували 0,758 г (53 %) 3-(3-аміно-5-метоксифеноксипропан-1-олу) у вигляді масла. ESI/APCI(+): 198 (M+H).

Стадія 2: Суміш 2-бром-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,100 г, 0,318 ммоль), 3-(3-аміно-5-метоксифеноксипропан-1-олу) (0,063 г, 0,319 ммоль) і триетиламіну (0,088 г, 0,635 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Знову додавали 3-(3-аміно-5-метоксифеноксипропан-1-олу) (0,063 г, 0,319 ммоль) і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали 1 н розчином хлорводневої кислоти. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,036 г (26 %) 2-((3-(3-гідроксипропокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,07-7,36 (5H, m); 6,32 (1H, d); 5,93-6,15 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,51 (1H, t); 3,89 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,51 (2H, m); 1,78 (2H, m).

ПРИКЛАД 323: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(гідроксиметил)-1Н-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: Розчин (1Н-індол-7-іл)метанолу (0,251 г, 1,705 ммоль), імідазолу (0,287 г, 4,216 ммоль) і TBDMSCl (0,300 г, 1,990 ммоль) в THF (8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Тверду речовину фільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 10 %) у гептані одержували 0,344 г (77 %) 7-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1Н-індолу у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,83 (1H, s); 7,35 (1H, d); 7,23 (1H, t); 7,01 (1H, d); 6,89 (1H, t); 6,35 (1H, dd); 4,91 (2H, s); 0,83 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадія 2: 1-(7-(((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1Н-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури А з 7-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1Н-індолу (0,173 г, 0,662 ммоль), піридину (0,060 г, 0,742 ммоль) і α-хлорфенілацетилхлориду (0,095 г, 0,662 ммоль) у толуолі (1,5 мл). Отриманий після екстрагування залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 25 %) у

гептані з одержанням 0,060 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді червоно-коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 414, 416 (M+H). ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Стадія 3: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(гідроксиметил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 1-(7-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-індол-3-іл)-2-хлор-2-фенілетанону (0,060 г, 0,145 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,220 г, 1,436 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінують при 100 °С протягом 15 хв і при 150 °С протягом ще 15 хв. Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,006 г (10 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H).

ПРИКЛАД 324: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату

Стадія 1: 2-(3-форміл-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури R з розчину оксалілхлориду (0,806 г, 9,207 ммоль) у дихлорметані (30 мл), DMF (0,773 г, 9,984 ммоль) і розчину 2-(1H-індол-7-іл)етилацетату (1,560 г, 7,676 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Залишок, який одержали після концентрування органічної фази під зниженим тиском, сушили з одержанням неочищеного 2-(3-форміл-1H-індол-7-іл)етилацетату у вигляді бежевої твердої речовини, що використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 232 (M+H). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Стадія 2: трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 2-(3-форміл-1H-індол-7-іл) етилацетату (1,776 г, 7,680 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (2,011 г, 9,214 ммоль) і DMAP (0,094 г, 0,768 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 60 %) у гептані одержували 1,770 г (70 %) бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої сполуки.

Стадія 3: 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл) етилацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,120 г, 0,445 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,646 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,273 г, 0,824 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,857 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,148 г (41 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИКЛАД 325: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(7-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,148 г, 0,334 ммоль) у суміші THF (2 мл) і метанолу (2 мл) і карбонату калію (0,095 г, 0,689 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 6 %) у дихлорметані, з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,037 г (28 %) бажаної сполуки у вигляді коричневого порошку. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИКЛАД 326: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 1-(7-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,178 г, 0,452 ммоль) у дихлорметані (7 мл) додавали 4 н розчин хлориду водню в діоксані (1,600 г, 6,400 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (40 % - 80 %) у гептані одержували 0,102 г (81 %) 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону. ESI/APCI(+): 280 (M+H); 302 (M+Na). ESI/APCI(-): 278 (M-H).

Стадія 2: До суспензії 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,102 г, 0,365 ммоль) у дихлорметані (4,9 мл) додавали триетиламін (0,074 г, 0,534 ммоль) і мезилхлорид (0,032 г, 0,413 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Поступово протягом 4 діб додавали 2 н розчин диметиламіну в THF (2,100 г, 4,200 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш частково концентрували під зниженим тиском з видаленням дихлорметану. Додавали 2 н розчин диметиламіну в THF (1,000 г, 2,000 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 6 год. Додавали 2 н розчин диметиламіну в THF

(1,000 г, 2,000 ммоль), і реакційну суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу промивали декілька разів 2 н розчином хлорводневої кислоти. Кислотні водні фази поєднували, перетворювали в основу за допомогою 2 н розчину гідроксиду натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з одержанням 0,064 г (57 %) 1-(7-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді жовтогарячого масла, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищення. ESI/APCI(+): 307 (M+H); 329 (M+Na). ESI/APCI(-): 305 (M-H).

Стадія 3: До розчину 1-(7-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,063 г, 0,206 ммоль) в THF (2,5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали розчин фенілтриметиламоній триброміду (0,110 г, 0,292 ммоль) в THF (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 5 год. Додавали 3,5-диметоксіанілін (0,154 г, 1,005 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. і перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Додавали 3,5-диметоксіанілін (0,051 г, 0,553 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 65 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 10 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ТШХ із застосуванням метанолу (10 %) у дихлорметані в якості елюенту одержували 0,029 г (31 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,24 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,04 (1H, d); 7,64 (2H, m); 7,29 (1H, t); 7,05-7,2 (4H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,68 (6H, s); 3,08 (2H, m); 2,79 (2H, m); 2,43 (6H, m).

ПРИКЛАД 327: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-гідроксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Суспензію 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,098 г, 0,312 ммоль) і 3-амінофенолу (0,068 г, 0,623 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (0 % - 50 %) у гептані одержували 0,065 г (61 %) 2-((3-гідроксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 343 (M+H). ESI/APCI(-): 341 (M-H).

ПРИКЛАД 328: ОДЕРЖАННЯ етил-4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноату.

Стадія 1: До розчину 3-аміно-5-метоксифенолу (0,500 г, 3,593 ммоль) в THF (10 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,863 г, 3,954 ммоль) в THF (2 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником всю ніч. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 0,427 г (50 %) трет-бутил-(3-гідрокси-5-метоксифеніл)карбамату у вигляді масла. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Стадія 2: Суміш трет-бутил-(3-гідрокси-5-метоксифеніл)карбамату (0,200 г, 0,836 ммоль), карбонату калію (0,231 г, 1,671 ммоль), етил-4-бромбутирату (0,245 г, 1,256 ммоль) і йодиду калію (0,014 г, 0,084 ммоль) в ацетоні (5 мл) перемішували при 60 °C протягом 65 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 40 %) у гептані одержували 0,189 г (64 %) етил-4-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноату у вигляді масла. ESI/APCI(+): 354 (M+H); 376 (M+Na).

Стадія 3: Етил-4-(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноат (0,104 г, 0,294 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діоксані (3,000 г, 12,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Реакційну суміш частково концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 0,054 г (72 %) етил-4-(3-аміно-5-метоксифенокси)бутаноату у вигляді жовтогарячого масла.

Стадія 3: Етил-4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноат одержували відповідно до загальної процедури С з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,102 г, 0,324 ммоль), етил-4-(3-аміно-5-метоксифенокси)бутаноату (0,082 г, 0,324 ммоль) і триетиламіну (0,090 г, 0,647 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл), що опромінують у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 20 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані з наступним осадженням з діетилового ефіру одержували 0,057 г (36 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

ПРИКЛАД 329: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону

Стадія 1: 1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину 1H-індолу (0,350 г, 2,988 ммоль) у дихлорметані (15 мл), 1 М розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (3,880 г, 3,880 ммоль) і розчину 2-(пара-толіл)ацетилхлориду (0,655 г, 3,884 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Отриманий після екстрагування залишок очищали осадженням з дихлорметану з одержанням 0,417 г (56 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H)

Стадія 2: 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону (0,417 г, 1,673 ммоль) в THF (11 мл) і фенілтриметиламонію триброміду (0,692 г, 1,840 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 80 %) у гептані одержували 0,642 г неочищеного 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону у вигляді рожевої твердої речовини, що використовували на наступній стадії без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H)

Стадія 3: 2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанон одержували відповідно до загальної процедури С з 2-бром-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону (0,075 г, 0,228 ммоль), 3-(2-(трет-бутоксі)етокси)-5-метоксіаніліну (0,060 г, 0,251 ммоль) і триетиламіну (0,064 г, 0,456 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінують у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10-80 %) у гептані одержували 0,058 г (52 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H)

ПРИКЛАД 330: ОДЕРЖАННЯ 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону

2-((3-(2-(трет-Бутоксі)етокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанон (0,058 г, 0,119 ммоль) розчиняли в 4 н розчині хлориду водню в діюсані (1,5 г, 6,000 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнту етилацетату (50 % - 100 %) у гептані одержували 0,030 г (58 %) 2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанону у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,40-7,56 (3H, m); 7,12-7,27 (2H, m); 7,08 (2H, d); 6,27 (1H, d); 6,03 (3H, br s); 5,70 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,83 (2H, d); 3,58-3,68 (5H, m); 2,20 (3H, s).

ПРИКЛАД 331: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

Стадія 1: До розчину 1H-індол-5-карбальдегіду (5,000 г, 34,45 ммоль) в THF (200 мл), охолоджену до 0 °С, додавали метилтрифенілфосфонію броміду (14,77 г, 41,33 ммоль) і розчин трет-бутоксиду калію (5,800 г, 51,67 ммоль) в THF (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш частково концентрували під зниженим тиском. Залишок виливали в суміш лід/вода й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 3,110 г (63 %) 5-вініл-1H-індолу у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 144 (M+H). ESI/APCI(-): 142 (M-H).

Стадія 2: До розчину 5-вініл-1H-індолу (2,960 г, 20,67 ммоль) в THF (100 мл) по краплях додавали 1 М розчин комплексу борану-тетрагідрофурану в THF (20,70 г, 20,70 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. Послідовно додавали 10 % розчину гідроксиду натрію (8,240 г, 24,83 ммоль) і 30 % розчину пероксиду водню (2,350 г, 24,83 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год. Реакцію гасили додаванням

насиченого розчину хлориду амонію. Реакційну суміш енергійно перемішували протягом 5 хв і розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 2,310 г (66 %) 2-(1H-індол-5-іл)етанолу у вигляді масла. ESI/APCI(+): 162 (M+H); 184 (M+Na).

Стадія 3: 5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індол одержували відповідно до загальної процедури N з 2-(1H-індол-5-іл)етанолу (0,464 г, 2,878 ммоль), TBDMSCl (0,954 г, 6,330 ммоль) і DBU (0,651 г, 4,319 ммоль) в THF (10 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 16 %) у гептані одержували 0,582 г (73 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Стадія 4: 1-(5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індолу (0,580 г, 2,106 ммоль) у дихлорметані (15 мл), 1 M розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (2,740 г, 2,740 ммоль) і розчину фенілацетилхлориду (0,365 г, 2,739 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 80 %) у гептані одержували 0,182 г (22 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

Стадія 5: 2-бром-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 1-(5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,182 г, 0,462 ммоль) в THF (3 мл) і фенілтриметиламонію триброміду (0,191 г, 0,509 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,083 г (50 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадія 6: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-бром-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,040 г, 0,112 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,086 г, 0,558 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані одержували 0,032 г (65 %) бажаної сполуки у вигляді сірої твердої речовини. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H).

ПРИКЛАД 332: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: 1-(7-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)етанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 7-(2-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)етил)-1H-індолу (0,434 г, 1,576 ммоль) у дихлорметані (9 мл), 1 M розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (2,048 г, 2,048 ммоль) і 2-(4-фторфеніл)ацетилхлориду (0,353 г, 2,048 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані одержували 0,149 г (23 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H). Також виділяли 0,137 г (29 %) 2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону.

Стадія 2: 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону (0,137 г, 0,461 ммоль) в THF (3 мл) і фенілтриметиламонію триброміду (0,203 г, 0,540 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 0,097 г (56 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Стадія 3: 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури E з 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону (0,050 г, 0,133 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,102 г, 0,665 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінюють у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,036 г (58 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,66 (2H, dd); 6,99-7,20 (4H, m); 6,35 (1H, d); 6,12 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,69 (2H, t); 3,62 (6H, s); 3,02 (2H, t).

ПРИКЛАД 333: ОДЕРЖАННЯ 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату

Стадія 1: 3-(1H-індол-5-іл)пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури Q з 3-(1H-індол-5-іл)пропан-1-олу (1,400 г, 7,989 ммоль), DMAP (0,976 г, 8,185 ммоль) і оцтового ангідриду (1,900 г, 20,14 ммоль) у дихлорметані (150 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням дихлорметану в якості елюенту одержували 1,590 г (92 %) бажаної

5 сполуки у вигляді безбарвного масла. ESI/APCI(+): 218 (M+H)

Стадія 2: 3-(3-форміл-1H-індол-5-іл)пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури R з розчину оксалілхлориду (0,800 г, 9,139 ммоль) у дихлорметані (40 мл), DMF (0,750 г, 9,687 ммоль) і розчину 3-(1H-індол-5-іл)пропілацетату (1,590 г, 7,318 ммоль) у дихлорметані (15 мл). Залишок, одержуваний після концентрування органічної фази під

10 зниженим тиском, сушили з одержанням 1,700 г (95 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини, що використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 246 (M+H). ESI/APCI(-): 244 (M-H).

Стадія 3: трет-бутил-5-(3-ацетоксипропіл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 3-(3-форміл-1H-індол-5-іл)пропілацетату (1,710 г, 6,931 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоксилату (1,820 г, 8,339 ммоль) і DMAP (0,090 г, 0,737 ммоль) в ацетонітрилі (35 мл) з одержанням 2,350 г (98 %) бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої

15 твердої сполуки. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,06 (1H, s); 8,63 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,98 (1H, s); 7,31 (1H, dd); 3,99 (2H, t); 2,76 (2H, t); 2,01 (3H, s); 1,92 (2H, m); 1,66 (9H, s).

Стадія 4: 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,132 г, 0,489 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-(3-ацетоксипропіл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,340 г, 0,984 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,980 ммоль) в етанолі (1 мл), що

20 нагрівають при 60 °C протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,224 г (50 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого масла. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H).

ПРИКЛАД 334: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанону

1-(5-(3-Гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 3-(3-(2-(5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату (0,224 г, 0,490 ммоль) в THF (3 мл) і метанолі (3 мл) і карбонату калію (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 45 °C

30 протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,072 г (35 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H)

ПРИКЛАД 335: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксietокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: 2-(3-Фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури O з розчину 1H-індолу (0,292 г, 2,492 ммоль) у дихлорметані (15 мл), 1 M розчину діетилалюміній хлориду в гексані (3,240 г, 3,240 ммоль) і розчину 2-(3-фторфеніл)ацетилхлориду (0,559 г, 3,184 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Очищенням флеш-

40 хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 80 %) у гептані одержували 0,459 г (73 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-2-(3-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури P з розчину 2-(3-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону (0,459 г, 1,812 ммоль) в THF (12 мл) і фенілтриметиламонію триброміду (0,749 г, 1,994 ммоль). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 80 %) у

50 гептані одержували 0,466 г (77 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Стадія 3: До розчину 2-бром-2-(3-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)етанону (0,054 г, 0,164 ммоль) і триетиламіну (0,046 г, 0,328 ммоль) в ацетонітрилі (0,3 мл) додавали 2-(3-аміно-5-метоксифеноксі)етанол (0,030 г, 0,164 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

55 температурі протягом 4 діб і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (10 % - 100 %) у гептані. Додатковим Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (2 % - 8 %) у дихлорметані одержували 0,030 г (42 %) 2-(3-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксietокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанону у вигляді жовтої твердої

60 сполуки. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИКЛАД 336: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату

Стадія 1: Розчин 5-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)піридину-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,130 г, 0,941 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,133 г, 1,071 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 16 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Стадія 2: 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури L із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,717 г, 0,500 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,998 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)піридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані одержували 0,281 г (59 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИКЛАД 337: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанолу

1-(7-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанол одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,280 г, 0,589 ммоль) у суміші THF (4 мл) і метанолу (4 мл) і карбонату калію (0,163 г, 1,178 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,084 г (33 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,76 (1H, s); 8,53 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,04-7,19 (2H, m); 6,85 (1H, s); 6,69 (1H, d); 6,37 (1H, d); 3,86 (3H, s); 3,66-3,77 (5H, m); 3,03 (2H, t).

ПРИКЛАД 338: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату

Стадія 1: Розчин 5-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилен)піридину-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину піразоло[1,5-a]піридин-2-карбальдегіду (0,139 г, 0,951 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,121 г, 0,975 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 5,5 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Стадія 2: 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл) ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,550 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,998 ммоль) і розчину 5-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилен)піридину-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані одержували 0,130 г (27 %) бажаної сполуки у вигляді червоного масла. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H).

ПРИКЛАД 339: ОДЕРЖАННЯ 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанолу

1-(7-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанол одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,130 г, 0,269 ммоль) в THF (2 мл) і метанолі (2 мл) і карбонати калію (0,074 г, 0,538 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,053 г (44 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,05 (1H, br s); 8,77 (1H, s); 8,60 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,00-7,23 (3H, m); 6,76-6,91 (2H, m); 6,55-6,68 (2H, m); 6,42 (1H, d); 4,70 (1H, br s); 3,61-3,79 (5H, m); 3,01 (2H, t).

ПРИКЛАД 340: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-(5-фторпіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату

Стадія 1: Розчин N-((5-фторпіридин-3-іл)метилен)-5-метоксипіридин-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 5-фторнікотинальдегіду (0,125 г, 0,999 ммоль) і 5-

метоксипіридин-3-аміну (0,124 г, 0,999 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °С протягом 4 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-(3-(2-(5-фторпіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,500 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,998 ммоль) і розчину N-((5-фторпіридин-3-іл)метилден)-5-метоксипіридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням осадженням з дихлорметану одержували 0,254 г (55 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИКЛАД 341: ОДЕРЖАННЯ 2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанолу

2-(5-фторпіридин-3-іл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанол одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-(5-фторпіридин-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,190 г, 0,411 ммоль) у суміші THF (3 мл) і метанолу (3 мл) і карбонату калію (0,114 г, 0,822 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,074 г (43 %) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 421 (M+H). ESI/APCI(-): 419 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,93 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,44 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,83-7,96 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,03-7,21 (2H, m); 6,79-6,93 (2H, m); 6,36 (1H, d); 3,65-3,79 (5H, m); 3,03 (2H, t).

ПРИКЛАД 342: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату

Стадія 1: 2-(1H-індол-5-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури Q з 2-(1H-індол-5-іл)етанолу (2,310 г, 14,33 ммоль), DMAP (3,500 г, 28,66 ммоль) і оцтового ангідриду (3,500 г, 37,26 ммоль) у дихлорметані (250 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у гептані одержували 2,580 г (89 %) бажаної сполуки у вигляді масла.

Стадія 2: 2-(3-форміл-1H-індол-5-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури R з розчину оксалілхлориду (1,330 г, 15,23 ммоль) у дихлорметані (8 мл), DMF (1,180 г, 15,23 ммоль) і розчину 2-(1H-індол-5-іл)етилацетату (2,580 г, 12,69 ммоль) у дихлорметані (20 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (30 % - 100 %) у гептані одержували 2,780 г (95 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 232 (M+H); 254 (M+Na). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Стадія 3: трет-бутил-5-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилат одержували відповідно до загальної процедури F з 2-(3-форміл-1H-індол-5-іл) етилацетату (2,780 г, 12,02 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (2,150 г, 14,43 ммоль) і DMAP (0,294 г, 2,406 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у гептані одержували 3,940 г (99 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 354 (M+Na).

Стадія 4: 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл) етилацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-5-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,999 ммоль) і розчину N-бензиліден-5-метоксипіридин-3-аміну (0,996 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,216 г (49 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИКЛАД 343: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанолу

1-(5-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілетанол одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-фенілацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату (0,216 г, 0,487 ммоль) в THF (5 мл) і метанолі (5 мл) і карбонату калію (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з ацетонітрилу одержували 0,075 г (38 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,10 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,66 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,26-7,35 (2H, m); 7,17-7,25 (1H,

m); 7,09 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,68 (1H, d); 6,17 (1H, d); 4,62 (1H, t); 3,72 (3H, s); 3,54-3,66 (2H, m); 2,80 (2H, t).

ПРИКЛАД 344: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату

2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-5-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)піридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,311 г (65 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИКЛАД 345: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

1-(5-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату (0,311 г, 0,654 ммоль) в THF (7,5 мл) і метанолі (7,5 мл) і карбонату калію (0,181 г, 1,210 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з ацетонітрилу одержували 0,165 г (58 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,10 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,52 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,86 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,11 (1H, d); 6,84 (1H, br s); 6,68 (1H, d); 6,33 (1H, d); 4,64 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,55-3,67 (2H, m); 2,81 (2H, t).

ПРИКЛАД 346: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату

2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-5-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,999 ммоль) і розчину 5-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилен)піридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °C всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,218 г (45 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H).

ПРИКЛАД 347: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону

1-(5-(2-Гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату (0,218 г, 0,451 ммоль) в THF (5 мл) і метанолі (5 мл) і карбонату калію (0,124 г, 0,904 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етанолу одержували 0,077 г (39 %) бажаної сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,95 (1H, br s); 8,68 (1H, s); 8,52 (1H, d); 7,94 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,52 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,29 (1H, d); 7,04-7,15 (1H, m); 7,01 (1H, d); 6,68-6,83 (2H, m); 6,58 (1H, s); 6,52 (1H, d); 6,31 (1H, d); 4,55 (1H, t); 3,64 (3H, s); 3,46-3,58 (2H, m); 2,72 (2H, t).

ПРИКЛАД 348: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату

Стадія 1: Розчин N-(4-фторбензиліден)-5-метоксипіридин-3-аміну в етанолі одержували шляхом нагрівання розчину 4-фторбензальдегіду (0,120 г, 0,967 ммоль) і 5-метоксипіридин-3-аміну (0,121 г, 0,975 ммоль) в етанолі (0,5 мл) при 60 °C протягом 20 год. Утворення іміну було кількісним, і розчин використовували без додаткового Очищенням.

Стадія 2: 2-(3-(2-(4-Фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1 мл), трет-бутил-7-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331

г, 0,998 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-5-метоксипіридин-3-аміну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С протягом 2 діб. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані одержували 0,191 г (41 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 462 (M+H). ESI/APCI(-): 460 (M-H).

ПРИКЛАД 349: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

2-(4-Фторфеніл)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-7-іл)етилацетату (0,190 г, 0,412 ммоль) у суміші THF (3 мл) і метанолу (3 мл) і карбонату калію (0,114 г, 0,823 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані з наступним Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 5) одержували 0,038 г (22 %) бажаної сполуки у вигляді жовтого порошку. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

ПРИКЛАД 350: ОДЕРЖАННЯ 4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутанової кислоти

До розчину етил-4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутаноату (0,050 г, 0,103 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали 1 н розчин гідроксиду натрію (0,308 г, 0,308 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Додавали 1 н розчин хлороводневої кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) з наступним Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 7 %) у дихлорметані одержували 0,009 г (19 %) 4-(3-((2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)-5-метоксифенокси)бутанової кислоти у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 459 (M+H). ESI/APCI(-): 457 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (3H, m); 6,31 (1H, d); 5,99-6,12 (3H, m); 5,71 (1H, s); 3,84 (2H, t); 3,61 (3H, s); 2,73 (1H, br s); 2,32 (2H, t); 1,86 (2H, m).

ПРИКЛАД 351: ОДЕРЖАННЯ 2-(3-(2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату

2-(3-(2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,070 г, 0,505 ммоль) в етанолі (1,5 мл), трет-бутил-5-(2-ацетоксіетил)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,331 г, 0,999 ммоль) і розчину 3,5-диметокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилден)аніліну (0,999 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 70 °С всю ніч. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані одержували 0,250 г (50 %) бажаної сполуки у вигляді масла. ESI/APCI(+): 513 (M+H). ESI/APCI(-): 511 (M-H).

ПРИКЛАД 352: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону

2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 2-(3-(2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)етилацетату (0,250 г, 0,488 ммоль) в THF (5 мл) і метанолі (5 мл) і карбонату калію (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 70 %) у дихлорметані з наступним осадженням з етанолу одержували 0,086 г (37 %) бажаної сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 471 (M+H). ESI/APCI(-): 469 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,99 (1H, br s); 8,74 (1H, s); 8,58 (1H, d); 8,01 (1H, s); 7,59 (1H, d); 7,36 (1H, d); 7,00-7,20 (2H, m); 6,80 (1H, t); 6,64 (1H, s); 6,26 (2H, s); 6,09 (2H, s); 5,74 (1H, s); 4,62 (1H, t); 3,62 (6H, s); 3,58 (2H, m); 2,79 (2H, t).

ПРИКЛАД 353: ОДЕРЖАННЯ 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату

3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури K із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-(3-ацетоксипропіл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,353 г, 1,022 ммоль) і розчину 5-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піридин-2-ілметилден)піридин-3-

аміну (0,951 ммоль) в етанолі (2 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 72 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,233 г (46 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 498 (M+H). ESI/APCI(-): 496 (M-H).

5 ПРИКЛАД 354: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону

До розчину 3-(3-(2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату (0,233 г, 0,468 ммоль) у суміші метанолу (3 мл), THF (3 мл) і води (0,5 мл) додавали карбонат калію (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 10 кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в етилацетаті й промивали буферним розчином лимонної кислоти (pH 5). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 7 %) у дихлорметані з наступним Очищенням 15 препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 3) одержували 0,040 г (19 %) 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанону у вигляді бежевої твердої речовини. ESI/APCI(+): 456 (M+H). ESI/APCI(-): 454 (M-H).

ПРИКЛАД 355: ОДЕРЖАННЯ 3-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату

20 3-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,135 г, 0,500 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-(3-ацетоксипропіл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,340 г, 0,984 ммоль) і розчину 5-метокси-N-((5-метоксипіразин-2-іл)метилен)піридин-3-аміну 25 (0,941 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °С протягом 48 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,397 г (64 %) бажаної сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. ESI/APCI(+): 490 (M+H). ESI/APCI(-): 488 (M-H).

ПРИКЛАД 356: ОДЕРЖАННЯ 1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

1-(5-(3-Гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з розчину 3-(3-(2-(5-метоксипіразин-2-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату (0,297 г, 0,607 ммоль) в THF (4 мл) і метанолі (4 мл) і карбонату калію (0,171 г, 1,237 ммоль). Реакційну суміш нагрівають при 45 °С протягом 5 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,090 г (33 %) бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої твердої сполуки. ESI/APCI(+): 448 (M+H).

ПРИКЛАД 357: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону

40 Стадія 1: До суспензії 1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,089 г, 0,319 ммоль) у дихлорметані (4,3 мл) додавали триетиламін (0,065 г, 0,498 ммоль) і мезилхлорид (0,028 г, 0,468 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Додавали воду і фази розділяли. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском з 45 одержанням у кількісному відношенні 2-(3-(2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилметансульфонату, що використовували без додаткового очищення. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

До розчину 2-(3-(2-фенілацетил)-1H-індол-7-іл)етилметансульфонату (0,319 ммоль) у метанолі (3,6 мл) додавали тіометоксид натрію (0,045 г, 0,642 ммоль). Через 18 год. при кімнатній температурі знову додавали тіометоксид натрію (0,045 г, 0,642 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8,5 год. Після додавання тіометоксиду натрію (0,018 г, 0,257 ммоль) продовжували перемішування при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Фази розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (15 % - 50 %) у гептані одержували 0,041 г (42 %) 1-(7-(2-(метилтіо)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 310 (M+H). ESI/APCI(-): 308 (M-H).

60 Стадія 2: До розчину 1-(7-(2-(метилтіо)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,087 г, 0,236 ммоль) у дихлорметані (1 мл), охолоджену до 0 °С, додавали порційно 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,125 г, 0,507 ммоль). Через 2 год. при кімнатній температурі

додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,040 г, 0,174 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (40 % - 90 %) у гептані одержували 0,037 г (46 %) 1-(7-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді білого порошку. ESI/APCI(+): 342 (M+H); 364 (M+Na). ESI/APCI(-): 340 (M-H).

Стадія 3: До розчину 1-(7-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону (0,037 г, 0,108 ммоль) в THF (1,3 мл), охолодженому до 0 °C, додавали розчин фенілтриметиламонію триброміду (0,058 г, 0,154 ммоль) в THF (1,6 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., і при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали 3,5-диметоксіанілін (0,167 г, 1,090 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 3 год. і перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, і тверду речовину промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок розділяли між етилацетатом і 1 н розчином хлороводневої кислоти. Фази розділяли. Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням етилацетату (40 % - 90 %) у гептані одержували 0,035 г (66 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанону у вигляді бежевого порошку. ESI/APCI(+): 493 (M+H); 515 (M+Na). ESI/APCI(-): 491 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,22 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 8,06 (1H, t); 7,63 (2H, m); 7,26 (2H, m); 7,13-7,20 (3H, m); 6,35 (1H, d); 6,11 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,71 (1H, s); 3,61 (6H, s); 3,47 (2H, m); 3,33 (2H, m); 3,02 (3H, s).

ПРИКЛАД 358: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: 1-(5-(3-((трет-Бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)етанон одержували відповідно до загальної процедури О з розчину 5-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індолу (0,130 г, 0,449 ммоль) у дихлорметані (2,5 мл), 1 М розчину діетилалюмінію хлориду в гексані (0,584 г, 0,584 ммоль) і розчину 2-(4-фторфеніл)ацетилхлориду (0,101 г, 0,584 ммоль) у дихлорметані (1 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 100 %) у гептані одержували 0,042 г (22 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H).

Стадія 2: 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Р з розчину 1-(5-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)етанону (0,042 г, 0,099 ммоль) в THF (1 мл) і фенілтриметиламонію триброміду (0,045 г, 0,118 ммоль). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (1 % - 10 %) у дихлорметані одержували 0,020 г (52 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 390, 392 (M+H). ESI/APCI(-): 388, 390 (M-H).

Стадія 3: 2-((3,5-Диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури Е з 2-бром-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанону (0,020 г, 0,051 ммоль) і 3,5-диметоксіаніліну (0,039 г, 0,256 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл), що опромінують у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 15 хв. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (20 % - 100 %) у гептані одержували 0,008 г (34 %) бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИКЛАД 359: ОДЕРЖАННЯ 3-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату

3-(3-(2-(4-Фторфеніл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл) пропілацетат одержували відповідно до загальної процедури К із суміші 3-бензил-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-3-ій хлориду (0,133 г, 0,486 ммоль) і триетиламіну (0,100 г, 0,717 ммоль) в етанолі (0,5 мл), трет-бутил-5-(3-ацетоксипропіл)-3-форміл-1H-індол-1-карбоксилату (0,350 г, 1,013 ммоль) і розчину N-(4-фторбензиліден)-5-метоксипіридин-3-аміну (0,967 ммоль) в етанолі (1 мл), що нагрівають при 60 °C протягом 24 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані одержували 0,193 г (40 %) бажаної сполуки у вигляді коричневого масла. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИКЛАД 360: ОДЕРЖАННЯ 2-(4-фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанону

2-(4-Фторфеніл)-1-(5-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((5-метоксипіридин-3-іл)аміно)етанон одержували відповідно до загальної процедури S з 3-(3-(2-(4-фторфеніл)-2-((5-

метоксипіридин-3-іл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропілацетату (0,193 г, 0,406 ммоль) у суміші THF (3 мл) і метанолу (3 мл) і карбонату калію (0,117 г, 0,847 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 45 °C протягом 5 год. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта метанолу (0 % - 5 %) у дихлорметані з наступним осадженням з дихлорметану одержували 0,027 г (15 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H).

ПРИКЛАД 361: ОДЕРЖАННЯ 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону

Стадія 1: 2-(4-Фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанон одержували відповідно до загальної процедури О з 5-(2-((трет-бутилдиметилсиліл) оксі)етил)-1H-індолу (0,430 г, 1,561 ммоль) у дихлорметані (5 мл), 1 М розчину діетилалюміній хлориду в гексані (0,322 г, 0,322 ммоль) і розчину 2-(4-фторфеніл) ацетилхлориду (0,322 г, 2,351 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (2 % - 70 %) у гептані одержували 0,062 г (13 %) бажаної сполуки. ESI/APCI(+): 298 (M+H). ESI/APCI(-): 296 (M-H).

Стадія 2: До розчину 2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону (0,060 г, 0,202 ммоль) в THF (2,5 мл), охолоджену до 0 °C, додавали розчин фенілтриметиламонійтриброміду (0,106 г, 0,282 ммоль) в THF (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і при кімнатній температурі протягом 5 год. Додавали 3,5-диметоксіанілін (0,309 г, 2,021 ммоль), і реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1 н розчин хлороводневої кислоти, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Очищенням флеш-хроматографією на силікагелі із застосуванням градієнта етилацетату (5 % - 50 %) у дихлорметані з наступним очищенням препаративною ВЕРХ (колонка XBridge; спосіб 2) одержували 0,025 г (28 %) 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанону у вигляді білої твердої речовини. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 12,07 (1H, br s); 8,84 (1H, d); 7,99 (1H, s); 7,59-7,72 (2H, m); 7,36 (1H, d); 7,02-7,19 (3H, m); 5,98-6,13 (3H, m); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s); 3,52-3,60 (2H, m); 2,78 (2H, t).

Без обмеження далі представлені ще приклади сполук згідно з даним винаходом, які можуть бути отримані зі застосуванням описаних у даному документі подібних протоколів:

4-(3-((1-(4,6-диметилпіридин-3-іл)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)аміно)-5-метоксифеніл)бутанова кислота;

2-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-метилсульфоніл)етил)феніл)аміно)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-фтор-7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-((метилсульфоніл)метил)-1H-індол-3-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(3-(диметиламіно)пропіл)-1H-індол-3-іл)-2-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)етанон;

2-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-7-іл)-1-(7-(3-амінопропіл)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)етанон;

2-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(3-гідроксипропіл)-1H-індол-3-іл)етанон;

3-(3-(2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(5-фенілізоксазол-3-іл)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропанова кислота;

1-(5-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-3-іл)етанон;

1-метил-4-((2-(5-(2-(метилсульфоніл)етил)-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил)аміно)піролідин-2-он;

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-((метиламіно)метил)феніл)аміно)-2-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)етанон;

2-(6,7-дигідро-4H-пірано[3,4-d]тіазол-2-іл)-2-((3-(2-гідроксіетил)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)етанон;

2-((3-(2-аміноетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)етанон;

2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)аміно)етанон;

2-((3-(дифторметокси)феніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(тіазоло[4,5-b]піразин-2-іл)етанон;

2-(3-((1-(бензо[b]тіофен-2-іл)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксоетил)аміно)-5-метоксифеніл)оцтова кислота;

2-((3-(3-амінопропокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(тієно[2,3-b]піридин-2-іл)етанон;

5 1-(5-(амінометил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[5,4-c]піридин-2-іл)етанон;

1-(7-(амінометил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[4,5-c]піридин-2-іл)етанон;

10 1-(5-(2-аміноетил)-1H-індол-3-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(тіазоло[4,5-b]піридин-2-іл)етанон;

1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфоніл)етокси)феніл)аміно)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піразин-2-іл)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідротіазоло[4,5-c]піридин-2-іл)етанон;

15 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-(пара-толіл)етанон;

2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(7-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)етанон;

2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;

20 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-(диметиламіно)етил)-1H-індол-3-іл)-2-(4-фторфеніл)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(4-фторфеніл)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індазол-3-іл)етанон;

25 2-(4-фторфеніл)-2-((3-(2-гідроксіетокси)-5-метоксифеніл)аміно)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)етанон;

2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-1-(5-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-індазол-3-іл)-2-(піразоло[1,5-a]піридин-2-іл)етанон;

2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індол-3-іл)-2-((3-метокси-5-((метилсульфоніл)метил)-феніл)аміно)етанон;

30 2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)-2-(3-метилпіридин-2-іл)-1-(7-((метилсульфоніл)-метил)-1H-індол-3-іл)етанон і

3-(3-(2-(6-ціанопіридин-2-іл)-2-((3,5-диметоксифеніл)аміно)ацетил)-1H-індол-5-іл)пропанова кислота.

Частина В

35 ПРИКЛАД 362: ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ СПОЛУК ЗА ДАНИМ ВИНАХОДОМ

Для вірусу Денге: Клітини Vero-B (5×10⁴) висівали на 96-ямкові планшети. Через одну добу культуральне середовище заміняли на 100 мкл аналітичного середовища, що містить 2× серійне розведення сполуки (діапазон концентрації: 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) і 100 мкл інокулюма вірусу Денге (DENV). Після 2-годинного інкубаційного періоду клітинний моношар промивали 3 рази аналітичним середовищем для видалення залишкового не адсорбованого вірусу та культури додатково інкубували протягом 4 діб (DENV-2 NGC), 5 діб (DENV-4, штаб Dak HD 34 460) або 7 або 8 діб (DENV-1, штаб Джібуті D1/H/IMTSSA/98/606 і DENV-3, штаб-прототип H87) у присутності інгібітора. Супернатант збирали і навантаження вірусної РНК визначали кількісним ЗТ-ПЛР у реальному часі. 50 % ефективну концентрацію (EC₅₀), обумовлену як концентрація сполуки, що необхідна для інгібування реплікації вірусної РНК на 50 %, визначали із застосуванням логарифмічної інтерполяції.

Противірусну активність сполук у відношенні DENV-2 NGC також перевіряли на аденокарциномних клітинах людського альвеолярного базального епітелію (клітинах A549) зі застосуванням вищеописаного протоколу з тією відмінністю, що висівали менше клітин на ямку (2×10⁴ клітин/ямку).

Для вірусу жовтої лихоманки: Клітини Vero-B (5×10⁴) висівали на 96-ямкові планшети. Через одну добу культуральне середовище заміняли на 100 мкл аналітичного середовища, що містить 2× серійне розведення сполуки (діапазон концентрації: 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) і 100 мкл інокулюма вірусу жовтої лихоманки (YFV-17D). Після 2-годинного інкубаційного періоду клітинний моношар промивали 3 рази аналітичним середовищем для видалення залишкового не адсорбованого вірусу та культури додатково інкубували протягом 4 діб у присутності інгібітора. Супернатант збирали і навантаження вірусної РНК визначали кількісним ЗТ-ПЛР у реальному часі. 50 % ефективну концентрацію (EC₅₀), обумовлену як концентрація сполуки, що необхідна для інгібування реплікації вірусної РНК на 50 %, визначали із застосуванням логарифмічної інтерполяції.

Кількісна ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-кПЛР)

РНК виділяли з 100 мкл (або в деяких випадках 150 мкл) супернатанту за допомогою набору NucleoSpin 96 Virus kit (Macherey-Nagel, Düren, Germany), як описано виготовлювачем. Послідовності праймерів TaqMaN (DENV-For, DENV-Rev, YFV-For, YFV-Rev; таблиця 2) і проб TaqMaN (DENV-Probe та YFV-Probe; таблиця 2) вибирали з не структурного гена 3 (NS3) або NS5 відповідних флавівірусів із застосуванням програмного забезпечення Primer Express (версія 2.0; Applied Biosystems, LeNik, Belgium). Пробу TaqMaN флуоресцентно мітили 6-карбоксифлуоресцеїног (FAM) на 5'-кінці в якості репортерного барвника та за допомогою білка, що зв'язується з малою борозною (MGB), на 3'-кінці як гасник (таблиця 2). Одностадійну кількісну ЗТ-ПЛР проводили в загальному об'ємі 25 мкл, що містить 13,9375 мкл H₂O, 6,25 мкл мастер-мікса (EurogeNtec, Serain, Belgium), 0,375 мкл прямого праймера, 0,375 мкл зворотного праймера, 1 мкл проби, 0,0625 мкл зворотної траскриптази (EurogeNtec) і 3 мкл зразка. ЗТ-ПЛР проводили із застосуванням системи швидкісний ПЛР у реальному часі ABI 7500 (Applied Biosystems, BraNchburg, New Jersey, USA) при наступних умовах: 30 хв при 48 °C і 10 хв при 95 °C, потім 40 циклів по 15 с при 95 °C і 1 хв при 60 °C. Дані аналізували із застосуванням програмного забезпечення ABI PRISM 7500 SDS (версія 1,3,1; Applied Biosystems). Для абсолютного кількісного визначення становили градувальні криві зі застосуванням 10-кратних розведень стандартних препаратів відомих концентрацій.

Таблиця 2

Праймери і проби, які використовуються для ЗТ-ПЛР у реальному часі.

Праймер/проба	Послідовність (5' → 3') ^a	Джерело ^b	Мішень
DENV-For	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA (SEQ ID N.1)	DENV 2 NGC	NS3
DENV-Rev	TCTTAACGTCCGCCCATGAT (SEQ ID N.2)		
DENV-Probe	FAM-ATTCCACACAATGTGGCAT-MGB (SEQ ID N.3)		
DeN	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID N.4)	DENV-1, -3, -4	NS5
DeNAS1-3	CATTCCATTTTCTGGCGTTC (SEQ ID N.5)	DENV-1, -3	
DeNAS4	CAATCCATCTTGCGGCGCTC (SEQ ID N.6)	DENV-4	
DEN_1-3 probe	FAM-CAGCATCATTCCAGGCACAG-MGB (SEQ ID N.7)	DENV-1, -3	
DEN_4 probe	FAM-CAACATCAATCCAGGCACAG-MGB (SEQ ID N.8)	DENV-4	
YFV-For	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID N.9)	YFV-17D	NS3
YFV-Rev	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID N.10)		
YFV-Probe	FAM-TTCCACACAATGTGGCATG-MGB (SEQ ID N.11)		

^aЕлементи репортерного барвника (FAM) і гасника (MGB/TAMRA) позначені жирним і курсивом.

^bНуклеотидну послідовність та положення праймерів і проб у межах генома виводили з нуклеотидної послідовності DENV 2 NGC (номер доступу GeNBaNk M29095; Irie et al., 1989), вірусу Денге, серотип 1, штаг Джібуті D1/H/MTSSA/98/606 (номер доступу GeNBaNk AF298808), вірусу Денге, серотип 3, штаг-прототип H87 (с93130), вірусу Денге, серотип 4, штаг Dak HD 34 460 (тільки частковий, доступні неопубліковані послідовності) і YFV-17D (номер доступу GeNBaNk X03700; Rice et al., 1985).

Аналіз цитотоксичності

Можливі цитотоксичні ефекти сполук оцінювали на неінфікованих спочиваючих клітинах Vero-B. Клітки висівали при 5×10⁴ клітин/ямку на 96-ямковий планшет у присутності дворазових серійних розведень (у діапазоні від 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) сполуки й інкубували протягом 4 діб. Культуральне середовище видаляли і у кожен ямку додавали 100 мкл феназинметосульфату 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-5-(3-карбоксиметоксифеніл)-2-(4-сульфофеніл)-2Н-тетразолію (MTS/PMS; Promega, Leiden, The Netherlands) у PBS. Після 2-годинного інкубаційного періоду при 37 °C при 498 нг визначали оптичну щільність. Цитотоксичну активність розраховували з використанням наступної формули: % життєздатності клітини = 100×(OD_{сполуки}/OD_{СС}), де OD_{сполуки} і OD_{СС} відповідають оптичній щільності при 498 нг неінфікованих клітинних культур, оброблених сполукою, і оптичній щільності неінфікованих неопрацьованих клітинних культур, відповідно. 50 % цитотоксичну концентрацію (тобто концентрацію, що знижує загальну кількість клітин на 50 %; CC₅₀) розраховували з використанням лінійної інтерполяції.

Подібний протокол використовували для визначення цитотоксичності на клітинах A549 з тією відмінністю, що клітини висівали при 2×10^4 клітин/ямку.

У таблиці 3 показана анти-DENV-2 активність на клітинах Vero-B і цитотоксичність деяких типових сполук за даним винаходом.

5

Таблиця 3

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI	Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-001	0.08	29	380	CPD-036	0.04	14	333
CPD-002	0.01	18	2307	CPD-037	1.20	19	18
CPD-003	0.11	13	114	CPD-038	2.48	15	6
CPD-004	0.19	11	57	CPD-040	4.24	> 129	> 30
CPD-005	0.93	5	8	CPD-041	0.50	14	29
CPD-006	0.75	6	8	CPD-042	12.51	> 138	> 11
CPD-007	2.53	5	2	CPD-043	0.29	> 126	> 440
CPD-008	2.42	12	5	CPD-044	6.48	65	10
CPD-009	0.66	4	7	CPD-045	0.06	> 139	> 2183
CPD-010	0.07	18	244	CPD-046	0.65	17	26
CPD-011	1.66	23	14	CPD-047	0.42	16	38
CPD-012	0.06	14	297	CPD-048	2.09	> 115	> 54
CPD-013	0.002	9	5726	CPD-049	0.06	> 134	> 1642
CPD-014	0.02	8	354	CPD-050	2.40	87	36
CPD-015	0.02	22	1065	CPD-051	2.47	> 125	> 51
CPD-016	5.01	54	11	CPD-052	3.72	52	14
CPD-018	0.37	19	52	CPD-053	0.02	18	774
CPD-019	0.14	71	514	CPD-054	2.09	> 115	> 54
CPD-020	0.14	16	114	CPD-055	0.07	50	759
CPD-021	1.62	> 115	> 70	CPD-056	0.45	> 138	> 312
CPD-022	12.80	77	6	CPD-057	6.05	15	2
CPD-023	0.30	16	53	CPD-058	2.85	64	22
CPD-024	0.50	14	27	CPD-059	1.25	16	13
CPD-025	0.68	48	69	CPD-060	10.33	> 113	> 10
CPD-026	17.19	> 138	> 8	CPD-061	1.71	59	34
CPD-027	0.13	15	111	CPD-062	0.58	> 134	> 230
CPD-028	135.17	> 144	> 1	CPD-063	14.33	> 134	> 9
CPD-029	0.84	65	78	CPD-064	8.75	72	8
CPD-030	0.09	> 126	> 1412	CPD-065	12.10	90	7
CPD-031	50.19	> 145	> 2	CPD-066	6.32	95	15
CPD-032	56.53	> 146	> 2	CPD-067	0.04	20	546
CPD-033	9.15	71	8	CPD-068	1.32	12	9
CPD-034	46.49	> 151	> 3	CPD-069	2.13	71	33
CPD-035	2.11	14	7	CPD-070	3.27	90	27

Таблица 3

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ) ¹	SI	Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-071	60.85	135	2	CPD-108	0.53	84	159
CPD-072	6.84	68	10	CPD-110	0.58	73	127
CPD-073	2.35	76	32	CPD-111	0.44	> 115	> 263
CPD-074	0.81	77	95	CPD-112	3.27	12	4
CPD-075	1.52	102	67	CPD-113	0.49	> 112	> 232
CPD-076	3.77	115	31	CPD-114	1.10	52	48
CPD-077	0.04	13	313	CPD-115	10.58	49	5
CPD-078	11.64	109	9	CPD-116	0.14	13	88
CPD-080	0.99	> 124	> 125	CPD-117	3.57	> 133	> 37
CPD-081	10.76	50	5	CPD-118	0.01	13	943
CPD-082	61.85	109	2	CPD-119	0.03	13	372
CPD-083	0.03	26	941	CPD-120	0.02	11	674
CPD-084	0.03	> 127	> 4185	CPD-121	5.76	60	10
CPD-085	0.07	16	227	CPD-122	0.02	16	785
CPD-086	0.04	12	329	CPD-123	0.05	15	337
CPD-087	0.80	> 128	> 161	CPD-124	0.56	3	5
CPD-088	2.53	> 121	> 48	CPD-125	7.19	> 138	> 19
CPD-089	0.67	> 139	> 208	CPD-126	0.07	16	241
CPD-090	2.90	13	5	CPD-127	2.15	72	33
CPD-092	0.10	19	184	CPD-128	0.56	63	113
CPD-093	16.79	87	5	CPD-129	1.09	> 108	> 99
CPD-094	0.14	11	77	CPD-130	0.03	15	749
CPD-096	2.90	> 121	> 42	CPD-131	0.01	13	1779
CPD-097	2.32	12	5	CPD-132	0.05	12	235
CPD-098	10.69	> 121	> 11	CPD-133	0.04	19	499
CPD-099	1.76	12	7	CPD-134	0.46	49	106
CPD-100	12.03	42	3	CPD-135	40.66	> 124	> 3
CPD-101	4.90	11	2	CPD-136	0.22	> 120	> 545
CPD-102	0.62	65	105	CPD-137	0.05	> 128	> 2762
CPD-103	12.43	> 138	> 11	CPD-138	0.27	20	74
CPD-104	0.35	65	186	CPD-139	0.02	20	915
CPD-105	1.23	14	11	CPD-140	2.15	53	24
CPD-106	8.93	> 120	> 13	CPD-141	1.63	44	27
CPD-107	7.88	20	3	CPD-142	0.10	13	137

Таблиця 3

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI	Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-144	0.06	20	320	CPD-198	0.14	16	119
CPD-146	0.05	25	498	CPD-199	24.90	> 120	> 4
CPD-148	0.07	44	584	CPD-200	2.24	54	24
CPD-149	0.03	14	554	CPD-201	12.23	74	6
CPD-150	0.03	105	3956	CPD-202	8.33	104	12
CPD-151	0.09	> 133	> 1443	CPD-203	0.73	> 134	> 185
CPD-152	0.09	75	814	CPD-205	0.06	14	244
CPD-153	0.29	> 133	> 454	CPD-206	0.02	12	625
CPD-154	0.06	44	778	CPD-207	3.83	16	4
CPD-155	0.08	15	181	CPD-208	0.37	> 102	> 279
CPD-156	0.02	11	665	CPD-209	1.12	> 100	> 89
CPD-157	0.05	15	299	CPD-210	0.20	13	68
CPD-158	0.09	63	746	CPD-211	2.83	> 111	> 39
CPD-159	0.11	67	624	CPD-212	0.42	> 110	> 260
CPD-170	0.44	26	58	CPD-213	0.06	15	256
CPD-173	0.02	69	3693	CPD-214	0.03	16	469
CPD-174	10.07	61	6	CPD-215	0.16	14	90
CPD-179	5.30	135	26	CPD-216	0.84	> 106	> 127
CPD-180	56.97	> 145	> 2	CPD-217	0.25	11	44
CPD-181	4.22	> 122	> 28	CPD-218	2.39	13	6
CPD-182	3.01	12	4	CPD-219	0.52	86	166
CPD-183	15.20	86	6	CPD-221	29.28	80	3
CPD-184	22.42	70	3	CPD-222	0.13	> 129	> 1003
CPD-186	4.35	40	9	CPD-223	57.95	> 128	> 2
CPD-187	3.18	58	18	CPD-224	0.05	> 134	> 2622
CPD-189	0.93	> 145	> 156	CPD-225	0.38	> 134	> 357
CPD-190	1.71	11	7	CPD-226	0.07	73	1005
CPD-191	2.58	13	5	CPD-227	0.27	> 124	> 454
CPD-192	5.62	50	9	CPD-228	1.62	13	8
CPD-193	0.72	> 133	> 185	CPD-229	2.40	> 115	> 48
CPD-194	0.94	61	65	CPD-230	0.12	21	176
CPD-195	12.73	65	5	CPD-231	1.22	18	15
CPD-196	62.56	> 139	> 2	CPD-232	0.10	> 125	> 1206
CPD-197	3.30	> 139	> 42	CPD-233	0.01	11	817

Таблица 3

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI	Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-234	0.05	15	319	CPD-270	0.13	> 128	> 1001
CPD-235	0.004	13	3701	CPD-272	0.47	> 124	> 263
CPD-236	0.02	69	4562	CPD-273	0.32	> 122	> 382
CPD-237	1.35	> 113	> 84	CPD-274	0.39	100	257
CPD-238	0.04	> 125	> 3548	CPD-275	9.96	> 126	> 13
CPD-239	22.65	> 125	> 6	CPD-276	2.62	23	9
CPD-240	0.11	63	578	CPD-277	0.29	16	54
CPD-241	0.04	58	1531	CPD-278	0.27	> 125	> 455
CPD-242	0.04	59	1340	CPD-279	0.18	> 124	> 682
CPD-243	1.69	13	9	CPD-280	0.78	> 139	> 179
CPD-245	0.08	16	192	CPD-281	0.21	> 128	> 612
CPD-246	0.32	16	51	CPD-282	0.26	> 128	> 490
CPD-247	0.42	15	37	CPD-283	0.17	56	323
CPD-248	0.56	15	27	CPD-284	0.62	74	120
CPD-249	0.10	53	553	CPD-285	0.04	50	1327
CPD-250	0.22	15	65	CPD-286	1.05	> 126	> 120
CPD-251	0.07	14	195	CPD-287	0.44	> 132	> 303
CPD-252	0.48	68	140	CPD-288	0.12	77	620
CPD-254	0.02	13	743	CPD-289	0.06	68	1150
CPD-255	0.04	63	1535	CPD-290	0.88	> 125	> 142
CPD-256	0.19	83	433	CPD-291	0.06	53	872
CPD-257	0.45	17	37	CPD-292	0.06	68	1043
CPD-258	1.47	72	49	CPD-293	0.001	65	50498
CPD-259	0.54	14	26	CPD-294	0.02	41	2598
CPD-260	0.08	> 126	> 1681	CPD-295	0.03	18	679
CPD-261	0.39	15	40	CPD-296	0.05	31	605
CPD-262	0.06	71	1099	CPD-297	0.03	22	668
CPD-263	2.18	13	6	CPD-298	0.42	> 116	> 278
CPD-264	0.51	> 124	> 244	CPD-299	0.02	62	3136
CPD-265	0.02	> 124	> 5616	CPD-300	1.29	50	39
CPD-266	0.06	> 124	> 2222	CPD-301	0.08	89	1097
CPD-267	1.30	79	61	CPD-302	0.65	15	23
CPD-268	0.46	15	34	CPD-303	0.52	71	135
CPD-269	0.48	13	28	CPD-305	0.09	> 116	> 1263

Таблиця 3

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI	Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-307	0.18	> 124	> 702	CPD-338	0.01	> 124	> 16618
CPD-308	0.54	74	138	CPD-339	0.09	19	205
CPD-310	0.06	25	454	CPD-340	0.02	> 119	> 6223
CPD-311	2.58	77	30	CPD-341	0.002	12	6121
CPD-312	4.67	69	15	CPD-343	0.19	> 119	> 637
CPD-313	0.04	58	1464	CPD-344	0.09	94	1054
CPD-314	0.21	50	240	CPD-345	0.21	106	493
CPD-315	0.05	13	265	CPD-346	0.01	54	9945
CPD-316	0.02	29	1180	CPD-347	0.98	6	6
CPD-317	0.58	88	153	CPD-348	0.10	14	151
CPD-318	0.06	54	887	CPD-350	0.01	46	3462
CPD-319	0.12	20	172	CPD-351	0.11	65	605
CPD-320	0.07	> 124	> 1781	CPD-352	0.29	71	247
CPD-321	0.11	33	310	CPD-353	0.10	56	582
CPD-322	0.02	51	2855	CPD-355	0.03	44	1511
CPD-323	0.35	58	166	CPD-356	0.12	13	113
CPD-324	0.01	30	3306	CPD-357	1.35	55	40
CPD-325	0.09	68	731	CPD-358	0.18	63	345
CPD-326	0.001	13	9127	CPD-359	0.10	52	501
CPD-327	0.35	11	33	CPD-360	0.04	> 124	> 3541
CPD-328	0.01	13	1231	CPD-361	0.09	50	586
CPD-329	0.01	41	2980	CPD-362	0.09	41	470
CPD-330	4.63	> 139	> 30	CPD-364	1.12	62	55
CPD-331	0.02	14	736	CPD-365	2.03	12	6
CPD-332	0.04	20	527	CPD-366	0.26	78	293
CPD-333	0.04	90	2078	CPD-367	0.04	> 103	> 2963
CPD-334	0.07	122	1746	CPD-369	0.01	11	1306
CPD-335	0.02	18	909	CPD-370	0.06	66	1152
CPD-336	0.01	> 123	> 8498	CPD-371	0.03	12	389
CPD-337	0.005	15	3237				

У таблиці 4 показана анти-DENV-I, -DENV-3 і -DENV-4 активність на клітинах Vero-B деяких
5 типових сполук за даним винаходом.

Таблиця 4

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
CPD-001	1.60	29.40	4.45	CPD-128	7.50	18.37	ND
CPD-002	0.54	< 0.5	27.20	CPD-130	0.35	1.70	7.42
CPD-004	4.53	8.55	ND	CPD-131	0.25	0.68	4.77
CPD-010	1.29	3.54	5.43	CPD-132	2.45	3.47	ND
CPD-012	4.42	< 0.5	ND	CPD-133	2.25	4.17	ND
CPD-013	0.09	< 0.5	1.81	CPD-137	0.67	3.81	2.78
CPD-019	0.67	2.18	8.38	CPD-138	3.21	6.52	ND
CPD-020	15.08	ND	ND	CPD-139	0.65	0.46	3.81
CPD-025	7.89	12.95	11.76	CPD-142	1.71	3.97	ND
CPD-027	2.10	9.90	3.70	CPD-144	2.89	3.08	ND
CPD-029	2.82	ND	ND	CPD-146	0.89	2.72	4.25
CPD-030	4.80	6.24	13.15	CPD-148	1.65	5.54	2.87
CPD-036	2.43	3.42	5.85	CPD-149	2.88	4.01	5.72
CPD-043	3.38	5.88	4.76	CPD-150	1.28	1.07	8.87
CPD-045	0.64	0.87	11.05	CPD-151	0.53	2.10	4.87
CPD-049	2.21	10.54	2.27	CPD-152	2.05	0.99	5.62
CPD-051	5.76	24.23	32.63	CPD-153	6.28	2.28	3.68
CPD-053	1.64	11.18	7.11	CPD-154	3.92	4.40	9.87
CPD-055	1.86	3.38	4.44	CPD-155	2.94	ND	ND
CPD-058	10.57	69.18	5.92	CPD-156	0.61	2.12	3.37
CPD-067	< 0.5	1.20	ND	CPD-157	1.31	0.85	5.10
CPD-077	1.42	2.07	4.27	CPD-158	2.50	2.19	7.20
CPD-083	0.54	0.71	2.52	CPD-159	1.48	3.16	6.86
CPD-084	< 0.5	2.38	3.09	CPD-173	30.71	ND	ND
CPD-086	0.97	1.05	3.57	CPD-193	23.67	18.93	5.44
CPD-087	6.05	ND	ND	CPD-194	ND	ND	18.69
CPD-092	ND	0.93	6.73	CPD-203	5.09	5.06	5.32
CPD-104	3.85	24.02	14.98	CPD-206	0.37	0.67	1.52
CPD-116	4.19	9.30	ND	CPD-208	ND	6.85	6.95
CPD-118	0.44	3.68	ND	CPD-210	1.03	ND	ND
CPD-119	0.69	1.74	2.91	CPD-212	ND	5.90	2.64
CPD-120	2.31	5.18	ND	CPD-213	0.81	2.54	2.85
CPD-122	3.64	8.25	ND	CPD-214	0.15	0.99	4.16
CPD-123	1.60	2.58	2.64	CPD-219	ND	22.07	ND
CPD-126	2.99	8.50	6.29	CPD-222	1.81	3.27	3.14

ND: не визначено

Таблиця 4

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
CPD-225	ND	2.99	1.16	CPD-299	0.80	0.91	10.22
CPD-226	0.92	0.61	0.64	CPD-291	0.00	0.60	8.67
CPD-227	ND	2.91	7.45	CPD-292	0.83	1.11	7.08
CPD-229	2.81	42.99	7.55	CPD-293	0.06	0.04	1.15
CPD-230	0.35	3.53	2.56	CPD-294	0.23	0.67	7.21
CPD-232	0.85	2.69	1.15	CPD-295	0.34	1.38	6.29
CPD-233	0.22	1.29	3.06	CPD-296	0.99	1.83	3.31
CPD-234	0.76	2.00	4.19	CPD-297	ND	0.57	6.68
CPD-235	0.09	0.27	3.02	CPD-298	2.82	5.79	4.52
CPD-236	0.17	0.31	2.45	CPD-299	0.50	0.78	3.85
CPD-237	ND	ND	ND	CPD-300	5.29	21.12	4.13
CPD-238	0.54	1.65	10.17	CPD-301	1.12	0.50	4.25
CPD-240	1.20	2.38	8.73	CPD-303	3.26	ND	ND
CPD-241	0.62	0.62	5.69	CPD-305	0.44	1.02	2.56
CPD-242	0.40	0.57	7.87	CPD-307	2.43	ND	11.49
CPD-245	0.70	2.38	3.01	CPD-308	0.62	0.70	2.80
CPD-249	1.13	4.57	1.96	CPD-310	1.11	0.65	9.37
CPD-252	ND	12.56	2.29	CPD-313	0.72	1.11	5.84
CPD-254	0.67	0.80	1.15	CPD-314	1.70	2.80	8.76
CPD-255	0.75	1.66	3.36	CPD-315	0.38	1.01	1.97
CPD-256	6.76	4.49	19.90	CPD-316	0.39	0.32	4.42
CPD-258	ND	ND	9.42	CPD-317	4.13	12.84	10.63
CPD-260	6.63	22.63	5.44	CPD-318	0.22	2.32	10.84
CPD-262	2.33	6.73	8.49	CPD-319	2.84	1.70	2.27
CPD-265	0.29	1.64	4.86	CPD-320	0.96	1.17	9.44
CPD-266	0.70	4.32	3.51	CPD-321	0.40	0.32	2.74
CPD-270	1.57	1.87	ND	CPD-322	0.30	0.32	3.00
CPD-273	0.58	7.86	0.41	CPD-323	3.62	4.98	ND
CPD-276	2.84	13.20	5.80	CPD-324	0.27	0.19	5.32
CPD-279	0.62	0.89	8.66	CPD-325	0.87	1.84	7.16
CPD-281	0.85	5.57	1.12	CPD-326	0.05	0.09	1.89
CPD-282	1.24	3.12	13.13	CPD-327	1.42	4.61	2.25
CPD-283	2.83	7.14	7.89	CPD-328	0.20	0.13	2.84
CPD-285	0.84	2.20	2.31	CPD-329	0.27	0.32	2.92
CPD-288	1.90	2.70	6.35	CPD-331	0.39	0.39	3.29

ND: не визначено

Таблиця 4

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	Код	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)	EC ₅₀ (мкМ)
CPD-332	0.72	1.35	2.84	CPD-344	ND	0.79	25.90
CPD-333	0.39	0.49	5.92	CPD-345	ND	1.73	2.94
CPD-334	1.29	0.81	16.77	CPD-346	ND	0.04	1.27
CPD-335	0.32	0.42	2.38	CPD-348	ND	ND	3.75
CPD-336	0.26	0.35	5.77	CPD-350	ND	0.28	3.11
CPD-337	0.09	0.23	0.95	CPD-351	ND	2.02	9.58
CPD-338	0.35	0.25	1.82	CPD-352	ND	3.03	8.60
CPD-339	0.81	0.82	2.93	CPD-353	ND	0.17	7.18
CPD-340	0.18	0.24	6.39	CPD-355	ND	0.30	6.17
CPD-341	ND	0.05	3.36	CPD-359	ND	ND	5.48
CPD-343	ND	3.11	ND	CPD-360	ND	ND	5.78

ND: не визначено

- 5 У таблиці 5 показана анти-YFV активність на клітинах Vero-B деяких типових сполук за даним винаходом.

Таблиця 5

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-001	9.16	43	5
CPD-002	2.81	25	9
CPD-010	< 0.6	12	> 22
CPD-012	< 0.5	12	> 23
CPD-013	0.52	11	20
CPD-019	6.18	56	9
CPD-193	< 0.5	> 133	> 250

10

- У таблиці 6 показана аНТН-DENV-2 активність на клітинах A549 деяких типових сполук за даним винаходом.

Таблиця 6

Код	EC ₅₀ (мкМ)	CC ₅₀ (мкМ)	SI
CPD-010	0.066	16	242
CPD-131	0.008	11	1447
CPD-238	0.019	65	3428
CPD-242	0.010	47	4642
CPD-255	0.029	59	2030
CPD-293	0.003	> 117	> 43103
CPD-294	0.015	61	4048
CPD-320	0.006	> 124	> 22522
CPD-328	0.006	12	2140
CPD-334	0.024	85	3536
CPD-338	0.005	> 123	> 22523
CPD-338	0.026	> 124	> 4908
CPD-340	0.027	> 119	> 4425
CPD-346	0.008	60	7559
CPD-350	0.008	63	7758
CPD-360	0.027	> 124	> 4630

ПРИКЛАД 363: IN VIVO АКТИВНІСТЬ СПЛУК ЗА ДАНИМ ВИНАХОДОМ ПРОТИ ІНФЕКЦІЇ ДЕНГЕ

5 Модель вірусемії Денге в мишей, описана в Schul W, Liu W, Xu HY, FlamaNd M, VasudevaN SG. J. Infect Dis. 2007; 95(5):665-74) (включена в даний документ за допомогою посилання), може бути використана для дослідження iN vivo ефективності сполук. У цій моделі мишей AG129 (з недоліком рецепторів до альфа/бета-інтерферону та гамма-інтерферону) внутрішньочеревинно інокулювали в день 0 2×10^6 бляшко-утворюючих одиниць (б.у.о.) DENV-2 (штаг TSV01). Інфікованих мишей (6 або 8 тварин у групі) відразу ж обробляли сполукою для випробування щонайменше в одній або декількох вибраних дозах за допомогою в/ч, в/в або п/ш ін'єкції або перорального введення та носієм як контроль протягом трьох наступних діб. На 4 добу зразки крові збирали і визначали вірусні титри із застосуванням аналізу бляшок. Модель летальності інфекції Денге в мишей AG129 (з недоліком рецепторів до альфа/бета-інтерферону та гамма-інтерферону), описана в TaN et al (PLo Negl Trop Dis 2010; 4(4) і ANN Acad Med SiNgapore 2011;40:523-32) (включені в даний опис за допомогою посилання), створювали для визначення iN vivo ефективності сполуки CPD-242. Самок мишей AG129 (B&K UNiversal, UK) у віці 7-9 тижнів випадковим чином розділяли на 3 тестові групи (N=4 або 5 у групі): 1 інфікована група, яка отримувала тільки носій, та 2 інфіковані групи, які обробляли або тестовою сполукою CPD-242 (60 мг/кг/доба, п/ш, два рази на добу, розчиненою в 10 % DMSO, 5 % солютолу в сольовому розчині (0,9 %)), або еталонною сполукою Celgosivir (100 мг/кг/доба; в/ч, два рази на добу, розчиненою в 0,9 % NaCl). Мишей підшкірно інокулювали в день 0 1×10^7 бляшкоутворюючих одиниць (б.у.о.) не адаптованого до миші DENV-2 штаму D2Y98P, високоінфекційного штаму для мишей AG129, що призведе до важкого захворювання та у результаті до смерті протягом 2 тижнів. Інфікованих мишей далі два рази на день протягом 17 наступних діб обробляли носієм, Celgosivir або CPD-242. Як тільки у мишей проявлялися симптоми викликаного вірусом паралічу та/або вони втрачали ≥ 30 % маси тіла, їх піддавали евтаназії. Результати, отримані в цьому iN vivo експерименті, представлені на фігурі 1, і вони чітко показують, що лікування інфікованих вірусом Денге мишей AG129 за допомогою CPD-242 призводить до дуже значного вповільнення (p: 0,0017) викликаного вірусом захворювання (день евтаназії показаний).

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

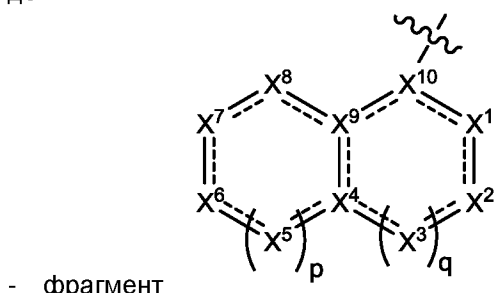
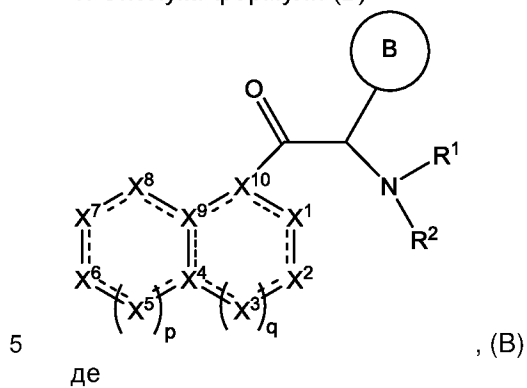
<110> КАТХОЛІКЕ УНІВЕРСИТЕЙТ ЛЕВЕН

	<120> НОВІ ІНГІБІТОРИ ВІРУСНОЇ РЕПЛІКАЦІЇ	
	<130> LRD-010-PCT	
	<140> PCT/EP2012/069007	
5	<141> 2012-09-26	
	<160> 11	
	<170> PatentIn version 3.3	
	<210> 1	
	<211> 20	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> праймер	
	<400> 1	
15	tcggagccgg agtttaca	20
	<210> 2	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> праймер	
	<400> 2	
	tcttaacgtc cgcccatgat	20
	<210> 3	
25	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> зонд	
30	<220>	
	<221> 6-карбоксифлуоресцеїн	
	<222> (1)...(1)	
	<220>	
	<221> сполучна малої борозенки	
35	<222> (19)...(19)	
	<400> 3	
	attccacaca atgtggcat	19
	<210> 4	
	<211> 23	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> праймер	
	<400> 4	
45	ggatagacca gagatcctgc tgt	23
	<210> 5	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> праймер	
	<400> 5	
	cattccattt tctggcgttc	20
	<210> 6	
55	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> праймер	
60	<400> 6	

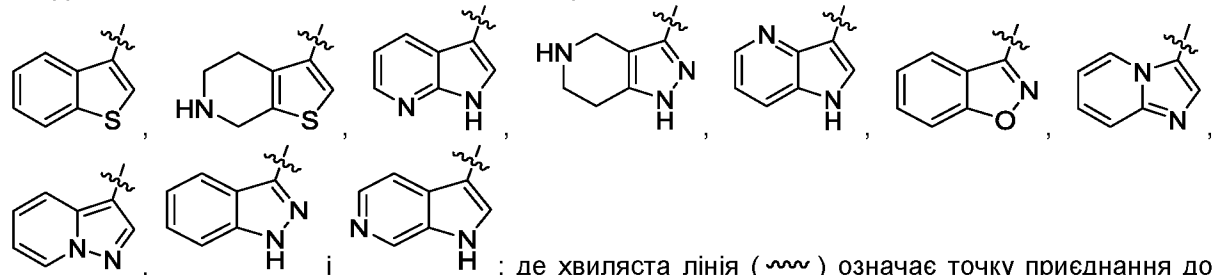
	caatccatct tgcggcgctc	20
	<210> 7	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> зонд	
	<220>	
	<221> 6-карбоксифлуоресцеїн	
10	<222> (1)...(1)	
	<220>	
	<221> сполучна малої борозенки	
	<222> (20)...(20)	
	<400> 7	
15	cagcatcatt ccaggcacaag	20
	<210> 8	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> зонд	
	<220>	
	<221> 6-карбоксифлуоресцеїн	
	<222> (1)...(1)	
25	<220>	
	<221> сполучна малої борозенки	
	<222> (20)...(20)	
	<400> 8	
	саасатсаат ccaggcacaag	20
30	<210> 9	
	<211> 23	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
35	<223> праймер	
	<400> 9	
	tggcatattc cagtcaacct tct	23
	<210> 10	
	<211> 22	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> праймер	
	<400> 10	
45	gaagcccaag atggaatcaa ct	22
	<210> 11	
	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> зонд	
	<220>	
	<221> 6-карбоксифлуоресцеїн	
	<222> (1)...(1)	
55	<220>	
	<221> сполучна малої борозенки	
	<222> (19)...(19)	
	<400> 11	
	ttccacacaa tgtggcatg	19
60		

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули (В)

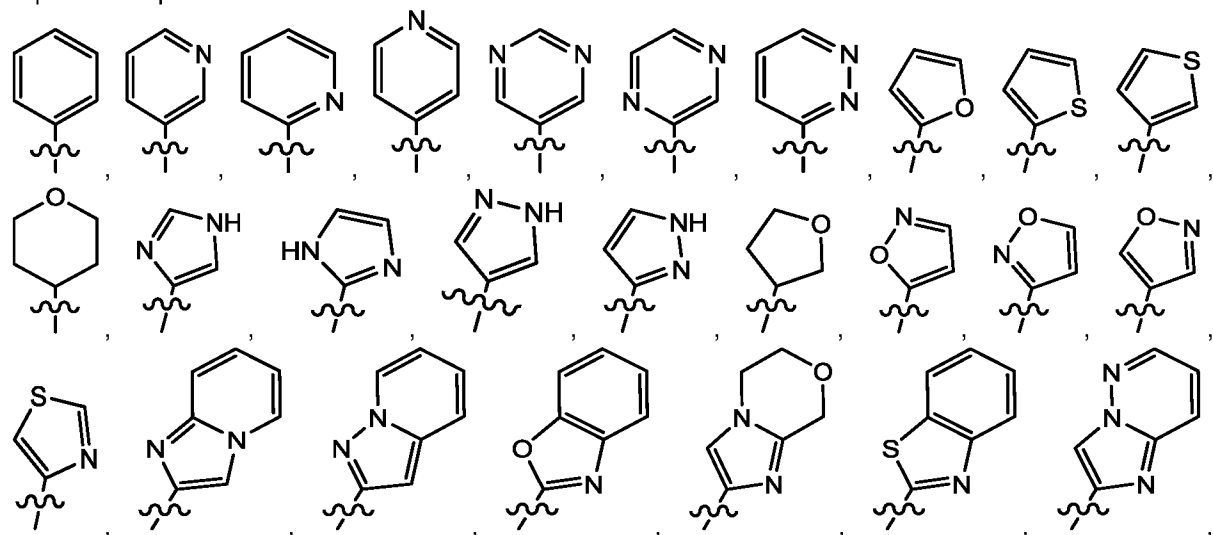


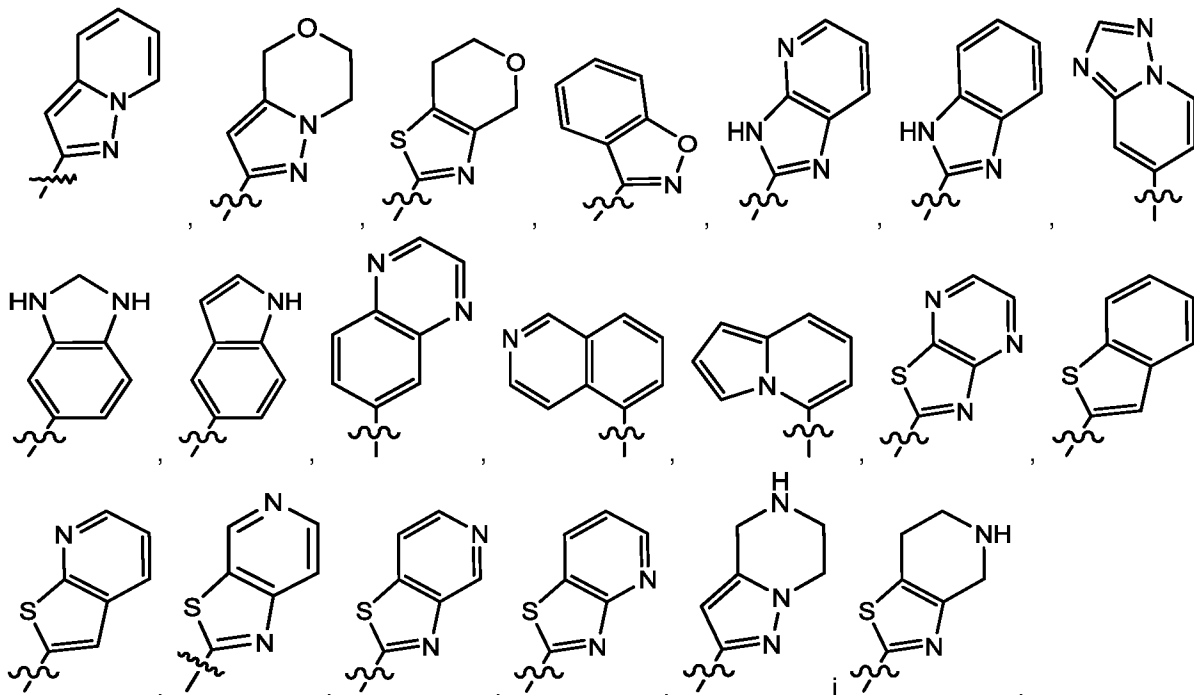
вибраний із



10

карбонілу основної формули (В); де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до
- цикл В вибраний із:





де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (В); і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;

- R^1 вибраний з C_{3-7} циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

і де зазначені C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

- R^2 є воднем;

- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-Z^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

і де зазначені гетеро C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- кожний Z^{1b} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;

і де зазначені C_{1-6} алкіл, гетеро C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідінілу, піперидинілу і піперазинілу;

- кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;

де зазначений C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу і гетероциклу;

або 1-(1H-індол-4-іл)-2-(3-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;

або 1-(4-ізохіноліл)-2-(3-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;

або 1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метокси-N-метиланіліно)-2-фенілетанон;

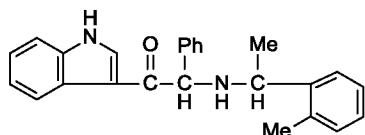
або 3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N,N-диметилбензамід;

або 2-[2-фурилметил(метил)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;

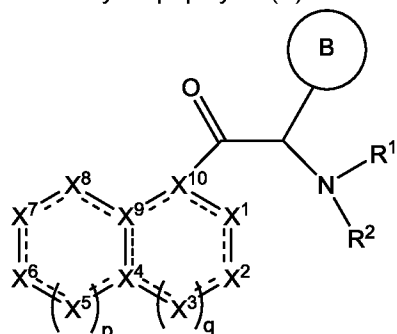
або N-[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]-2-(диметиламіно)-N-(3-метоксифеніл)ацетамід;

- і її стереоізомери або таутомери, сольвати або солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі;
де термін "алкіл" в контексті даного винаходу означає нормальний, вторинний або третинний, лінійний або циклічний або комбінацію лінійного і циклічного, розгалужений або нерозгалужений вуглеводень без ділянки ненасичення,
- 5 де термін "гетероалкіл" в контексті даного винаходу стосується ациклічного алкілу, в якому один або декілька атомів вуглецю замінені на атом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два сусідні атоми O або два сусідні атоми S;
де термін "гетероцикл" означає насичену, ненасичену або ароматичну кільцеву систему з 3-18 атомами, яка містить щонайменше один N, O, S або P;
- 10 термін "арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал із 6-20 атомами вуглецю, отриманий шляхом видалення водню від атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи,
за умови, що сама по собі сполука формула (B) не є такою:
- 3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід (CAS № 1211427-21-2);
- 15 2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1090733-87-1);
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(м-толіламіно)етанон (CAS № 1252467-88-1);
2-(4-етокси-3-(гідроксиметил)феніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1241127-58-1);
- 20 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(6-метокси-3-піридиніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS № 1181884-55-8);
1-(1H-індол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-фенілетанон (CAS № 1134766-19-0);
2-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1030232-46-2);
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(феніламіно)етанон (CAS № 1030214-83-5);
1-(1H-індол-3-іл)-2-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]аміно]-2-фенілетанон (CAS № 1030212-41-9);
- 25 2-(3-(дифторметокси)-4-метоксифеніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1015662-06-2);
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]етанон (CAS № 1014535-82-0);
2-[(4-фторфеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1014493-63-0);
2-[(4-етокси-3-метоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 1014422-80-0);
- 30 1-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метоксифеніл]-2-піролідинон (CAS № 1011119-79-1);
2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 949443-90-7);
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(1-пропіл-4-піперидиніл)аміно]етанон (CAS № 941047-24-1);
- 35 2-(циклопентиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 931079-25-3);
1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метилфеніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS № 931016-79-4);
2-(циклопропіламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 931000-99-6);
2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензотіопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 924713-60-0);
- 40 2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 924712-67-4);
2-етоксі-5-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N,N-диметилбензолсульфонамід (CAS № 920883-17-6);
6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (CAS № 920834-07-7);
- 45 2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 920819-87-0);
4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-бензолацетонітрил (CAS № 920669-36-9);
1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метоксифеніл)аміно]-2-фенілетанон (CAS № 920601-77-0);
1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іламіно)етанон (CAS № 878619-92-2);
- 50 2-[[3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 875166-36-2);
2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон (CAS № 874669-99-5);
1-(1H-індол-3-іл)-2-(морфоліно(феніл)метиламіно)-2-фенілетанон;
2-(4-(диметиламіно)бензиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 55 1-(1H-індол-3-іл)-2-(2-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;
1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;
2-(2-(диметиламіно)-1-фенілетиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
2-(3,4-диметоксифенетиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
1-(1H-індол-3-іл)-2-(1-(2-метоксифеніл)етиламіно)-2-фенілетанон;
- 60 1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метоксибензиламіно)-2-фенілетанон;

- 2-(бензиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-N,N-диметилацетамід;
 4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-1,5-диметил-2-фенілпіразол-3-он;
 (2S)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 5 (2S)-2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2S)-2-аніліно-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метиланіліно)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метиланіліно)-2-фенілетанон;
 10 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;
 метил-4-[[[(1S)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]бензоат;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)етанон;
 (2S)-2-(4-етокси-3-метоксіаніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-[4-[[[(1S)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]ацетонітрил;
 15 (2S)-2-(4-фтораніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2R)-2-[(1-ацетил-2,3-дигідроіндол-5-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2S)-2-(3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2R)-2-(4-фтораніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 3,4-дигідро-6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2(1H)-хінолінон (CAS № 1277962-26-
 20 1);
 2-[(3-(гідроксиметил)-4-метоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; або

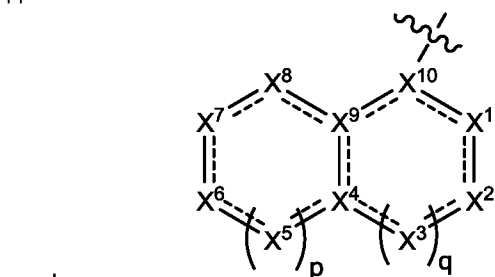


2. Сполука формули (B)



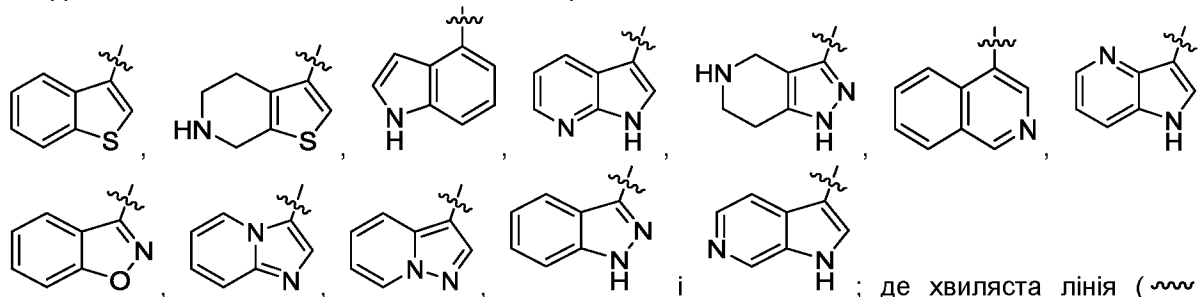
25

де



- фрагмент

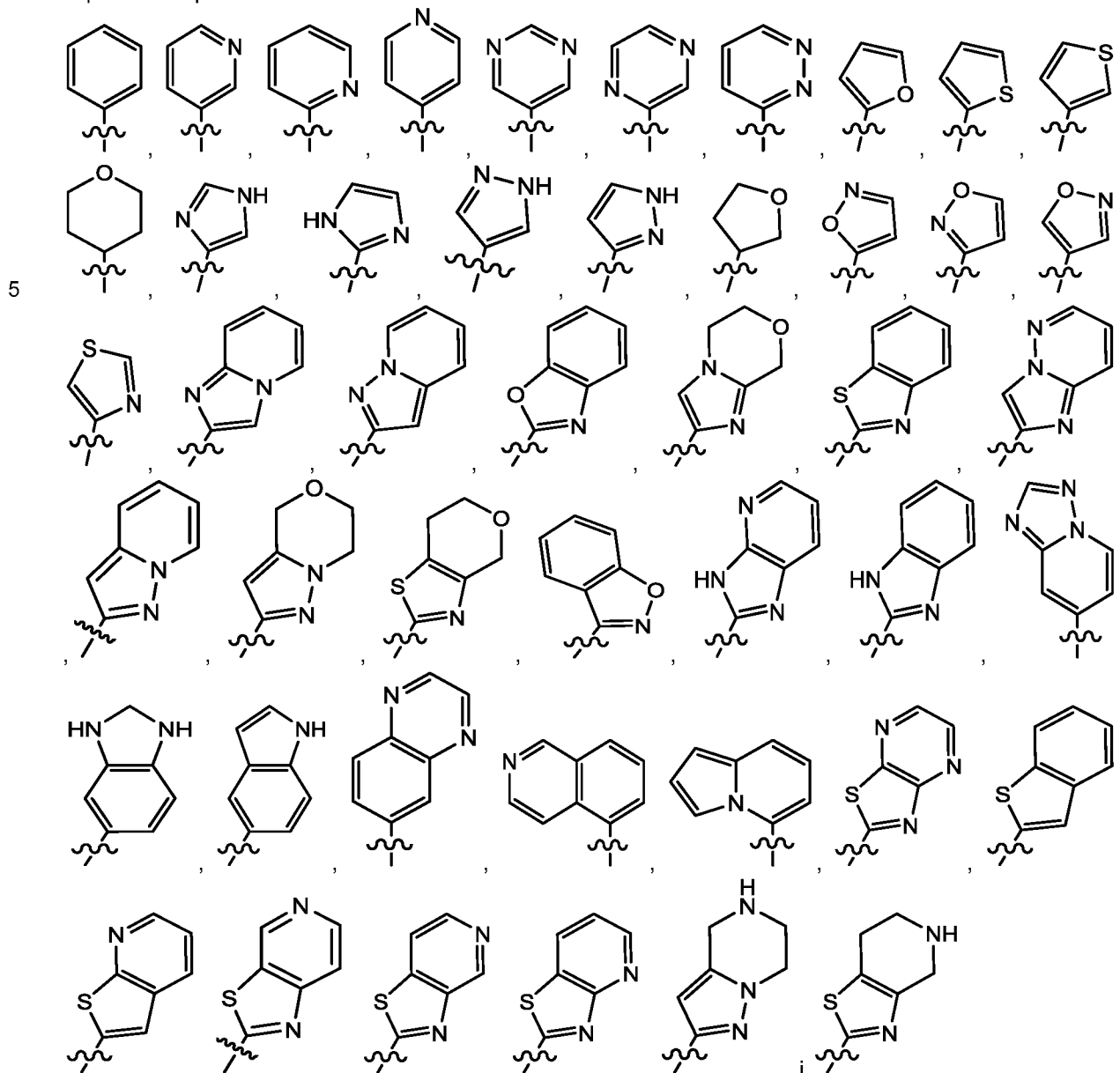
вибраний із



; де хвиляста лінія (~~~~) (~~~~)

означає точку приєднання до карбонілу основної формули (В); де зазначений фрагмент необов'язково заміщений одним або двома Z^1 ;

- цикл В вибраний із:



де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (В); і де зображені цикли є незаміщеними;

- R^1 вибраний з C_{3-7} циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

і де зазначені C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1b} ;

- R^2 є воднем;

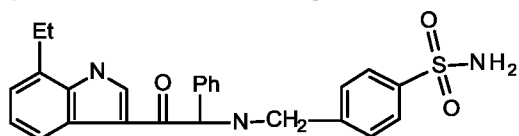
- кожний Z^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

і де зазначені C_{1-6} алкіл, гетеро C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

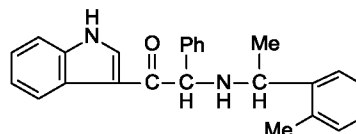
- кожний Z^{1b} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу,

- трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;
- і де зазначені C_{1-6} алкіл, гетеро C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, ціано, нітро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;
- 5 - кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу; де зазначені C_{1-6} алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл- C_{1-6} алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, галогену, $-SH$, $=S$, трифторметилу, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, ціано, нітро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;
- 10 - кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу; де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;
- 15 - кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу, арилу, C_{3-7} циклоалкілу і гетероциклу; або 1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метокси-N-метиланіліно)-2-фенілетанон; або 3-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N,N-диметилбензамід; або 2-[2-фурилметил(метил)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; або N-[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]-2-(диметиламіно)-N-(3-метоксифеніл)ацетамід;
- 20 і її стереоізомери або таутомери, сольвати або солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі; де термін "алкіл" в контексті даного винаходу означає нормальний, вторинний або третинний, лінійний або циклічний або комбінацію лінійного і циклічного, розгалужений або нерозгалужений вуглеводень без ділянки ненасичення, де термін "гетероалкіл" в контексті даного винаходу стосується ациклічного алкілу, в якому один
- 25 або декілька атомів вуглецю замінені на атом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два сусідні атоми O або два сусідні атоми S; де термін "гетероцикл" означає насичену, ненасичену або ароматичну кільцеву систему з 3-18 атомами, яка містить щонайменше один N, O, S або P;
- термін "арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал із 6-20 атомами вуглецю, отриманий шляхом видалення водню від атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи, за умови, що сама по собі сполука формула (B) не є такою:
- 30 N-(5-(2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)-2-метоксифеніл)-метансульфонамід; 3-(2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетиламіно)бензолсульфонамід; 2-(3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 35 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-фенілетанон; 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]етанон; 2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)аміно]-1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 3,4-дигідро-6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2(1H)-хінолінон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(м-толіламіно)етанон;
- 40 2-(4-етокси-3-(гідроксиметил)феніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 2-[(1-ацетил-4-піперидиніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(6-метокси-3-піридиніл)аміно]-2-фенілетанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)аміно]-2-фенілетанон; 2-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 45 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(феніламіно)етанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-[[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]аміно]-2-фенілетанон; 2-(3-(дифторметокси)-4-метоксифеніламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]етанон; 2-[(4-фторфеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
- 50 2-[(4-етокси-3-метоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 2-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-[(1-пропіл-4-піперидиніл)аміно]етанон; 2-(циклопентиламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метилфеніл)аміно]-2-фенілетанон;
- 55 2-(циклопропіламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензотіопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон; 2-етокси-5-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-N,N-диметилбензолсульфонамід; 6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он;
- 60 2-[(3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;

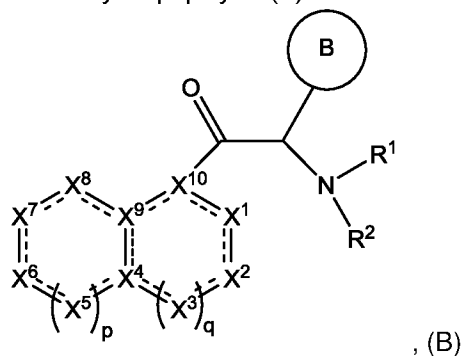
- 4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]бензолацетонітрил;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-[(4-метоксифеніл)аміно]-2-фенілетанон;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іламіно)етанон;
 2-[[3-(гідроксиметил)феніл]аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 5 2-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 1-(1H-індол-3-іл)-2-(морфоліно(феніл)метиламіно)-2-фенілетанон;
 N-[5-[[2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метилфеніл]метансульфонамід;
 N-[5-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-метоксифеніл]метансульфонамід;
 2-[4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-N,N-диметилацетамід;
 10 4-[[2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-1,5-диметил-2-фенілпіразол-3-он;
 4-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-1,5-диметил-2-фенілпіразол-3-он;
 (2S)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2S)-2-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2S)-2-аніліно-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 15 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метиланіліно)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(3-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метиланіліно)-2-фенілетанон;
 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-(4-метоксіаніліно)-2-фенілетанон;
 метил-4-[[1S)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]бензоат;
 20 (2S)-1-(1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)етанон;
 (2S)-2-(4-етокси-3-метоксіаніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 2-[4-[[1S)-2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]ацетонітрил;
 (2S)-2-(4-фтораніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 (2R)-2-[(1-ацетил-2,3-дигідроіндол-5-іл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 25 (2S)-1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-феніл-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)етанон;
 (2S)-2-(3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепін-7-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 N-[4-[[1R)-2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]феніл]-етансульфонамід;
 5-[[1R)-2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-3H-1,3-бензоксазол-2-он;
 (2R)-2-(4-фтораніліно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 30 N-[5-[[1R)-2-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2-
 метоксифеніл]метансульфонамід;
 3,4-дигідро-6-[[2-(1H-індол-3-іл)-2-оксо-1-фенілетил]аміно]-2(1H)-хінолінон (CAS № 1277962-26-
 1);
 2-[(3-(гідроксиметил)-4-метоксифеніл)аміно]-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 35 2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[3-(гідроксиметил)аніліно]-2-фенілетанон;
 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[3-(гідроксиметил)-4-метоксіаніліно]-2-фенілетанон;
 2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-1-(1H-індол-3-іл)-2-фенілетанон;
 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[3-(гідроксиметил)аніліно]-2-фенілетанон;
 40 1-(7-етил-1H-індол-3-іл)-2-[3-(гідроксиметил)-4-метоксіаніліно]-2-фенілетанон;



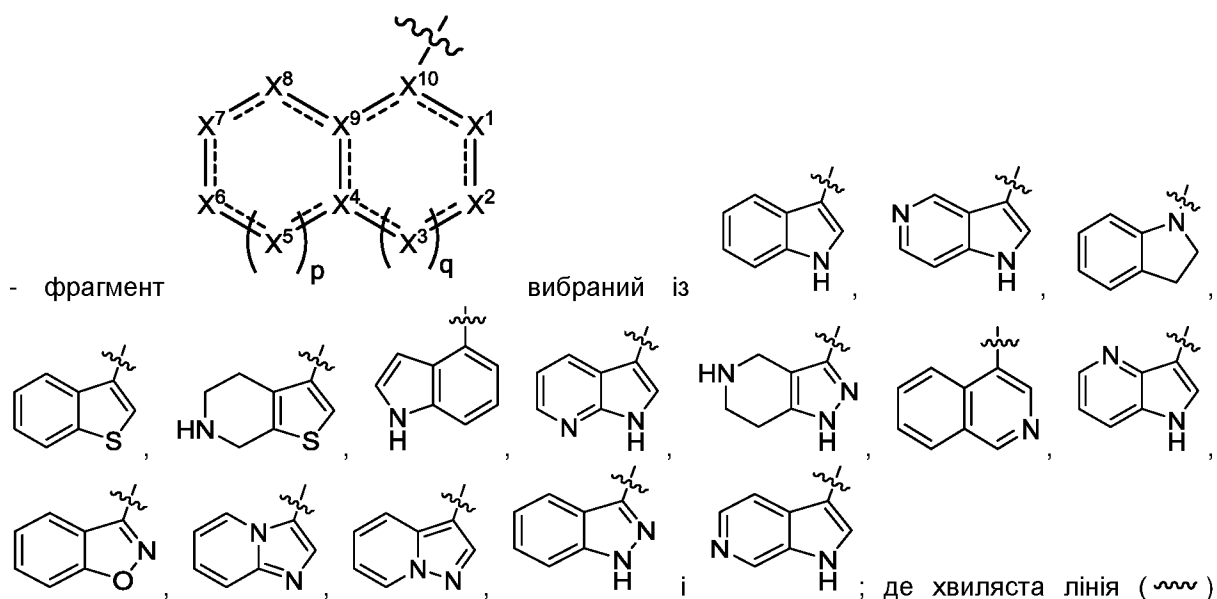
або



3. Сполука формули (B)

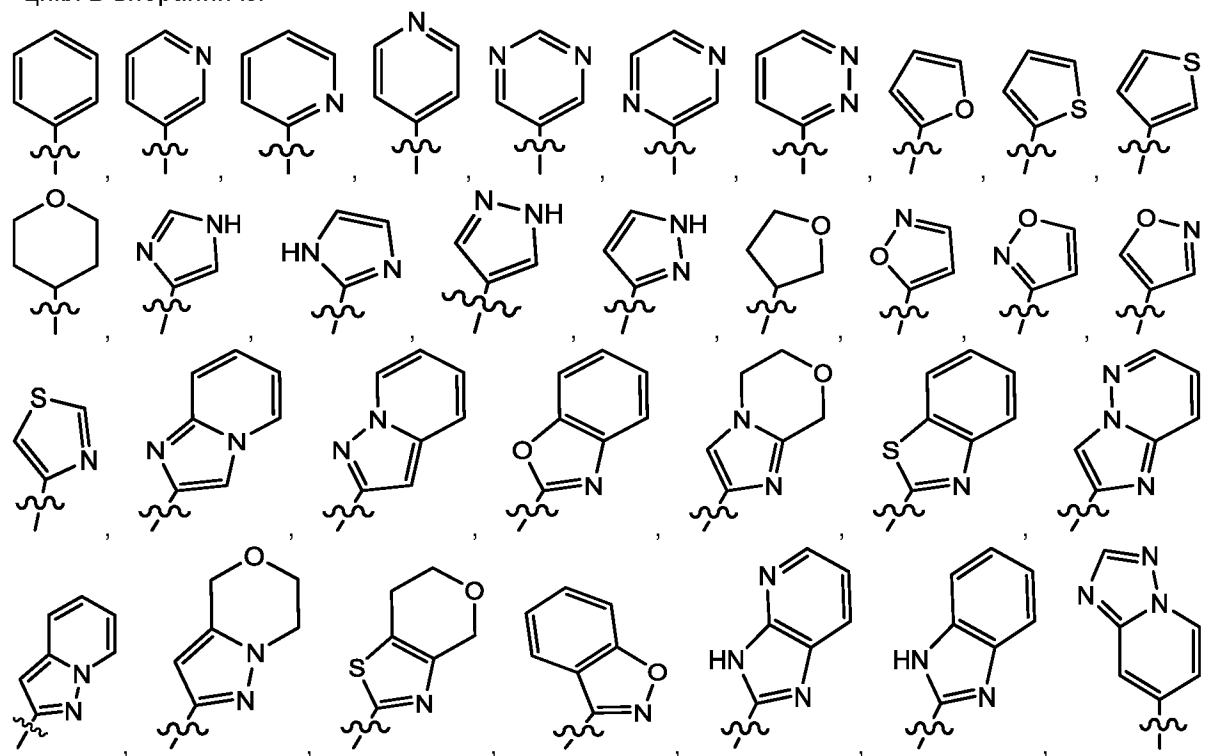


де

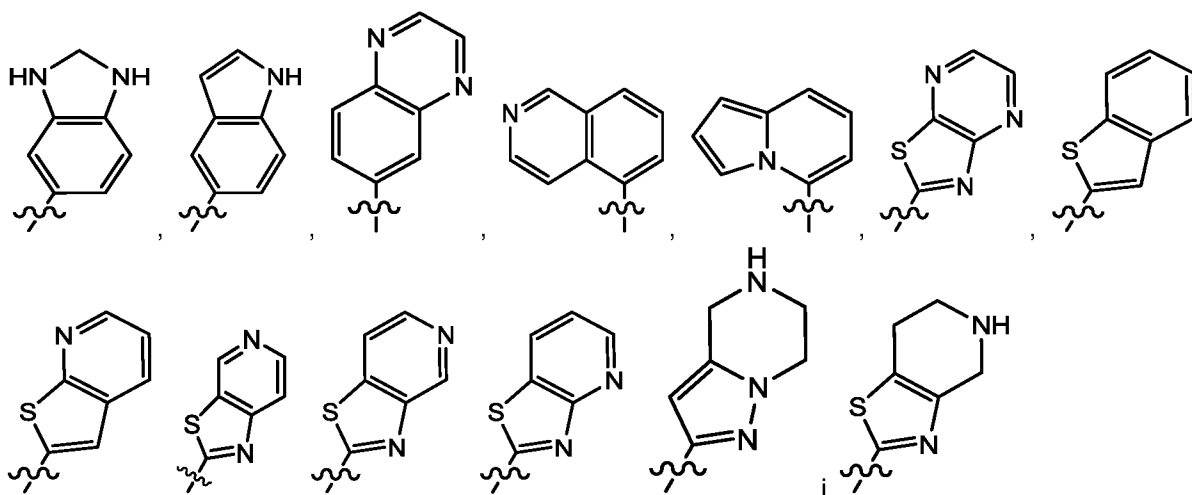


означає точку приєднання до карбонілу основної формули (В); де хвиляста лінія (~~~~) заміщений одним або двома Z¹;

- цикл В вибраний із:



10



де хвиляста лінія () означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (B); і де зображені цикли заміщені одним, двома або трьома Z^{1a}.

5 - R¹ вибраний з C₃₋₇циклоалкілу, арилу, гетероциклу;

і де зазначені C_{3-7} циклоалкіл, арил і гетероцикл є незаміщеними;

- R^2 є воднем;

- кожний Z¹ незалежно вибраний з групи, яка складається є галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -SZ², =S, -S(=O)Z², -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, трифторметокси, нітро, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴S(=O)₂Z², -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², -NZ⁴C(=O)NZ⁴Z⁵, ціано, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, -C(=O)H, C₁₋₆алкілу, гетероC₁₋₆алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл-C₁₋₆алкілу;

і де зазначені C₁₋₆алкіл, гетероC₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-C₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкіл, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу; -S(O)₂C₁₋₄алкілу і -O-C₁₋₆алкілу;

- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, сульфгідрилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, нітро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

і де зазначені C₁₋₆алкіл, гетероC₁₋₆алкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-C₁₋₆алкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, -OCF₃, -O-C(O)Me, ціано, нітро, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу; -S(O)₂C₁₋₄алкілу і -O-C₁₋₆алкілу;

- кожний Z² незалежно вибраний з C₁-галкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл-C₁-галкілу; де зазначені C₁-галкіл, арил, гетероцикл і гетероцикл-C₁-галкіл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, галогену, -SH, =S, трифторметилу, дифторметилу, -O-C₁-галкілу, -OCF₃, -S(=O)₂C₁₋₄алкілу, ціано, нітро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C₁₋₄алкілу, -NH₂ і -N(CH₃)₂, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;

- кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;
де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома
замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

- кожний Z⁴ і Z⁵ незалежно вибраний з водню, C₁₋₆-алкілу, арилу, C₃₋₇-циклоалкілу і гетероциклу; або 1-(індолін-1-іл)-2-((3-метоксифеніл)аміно)-2-фенілетанон;

і її стереоізмери або таутомери, сольвати або солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі;

де термін "алкіл" в контексті даного винаходу означає нормальний, вторинний або третинний, лінійний або циклічний або комбінацію лінійного і циклічного, розгалужений або нерозгалужений вуглеводень без ділянки ненасичення.

де термін "гетероалкіл" в контексті даного винаходу стосується ациклічного алкілу, в якому один або декілька атомів вуглецю замінені на атом кисню, азоту або сірки, за умови, що зазначений ланцюг може не містити два сусідні атоми O або два сусідні атоми S;

де термін "гетероцикл" означає насичену, ненасичену або ароматичну кільцеву систему з 3-18 атомами, яка містить щонайменше один N, O, S або P;

термін "арил" означає ароматичний вуглеводневий радикал із 6-20 атомами вуглецю, отриманий шляхом видалення водню від атома вуглецю вихідної ароматичної кільцевої системи.

4. Сполука за п. 1, де

- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

5 і де зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- кожний Z^{1b} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;

10 і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

15 де зазначені C_{1-6} алкіл і арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;

- кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу і гетероциклу;

20 де зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу;

і її стереоізомери або таутомери, сольвати або солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 2, де

25 - кожний Z^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

30 - кожний Z^{1b} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;

і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

35 - кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

40 де зазначені C_{1-6} алкіл і арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;

- кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу і гетероциклу;

де зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу.

45 6. Сполука за п. 3, де

- кожний Z^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

50 і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

55 і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу; $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

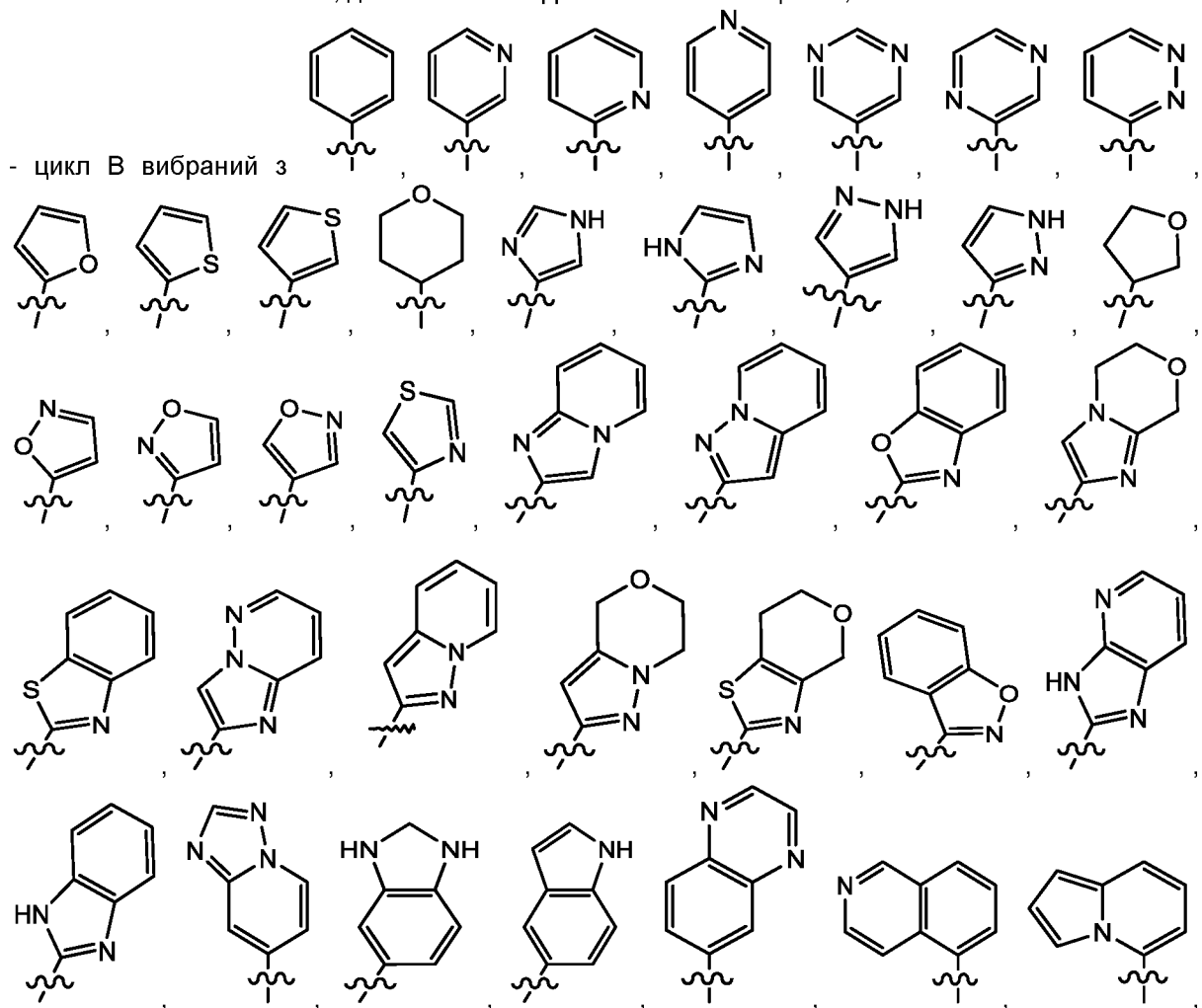
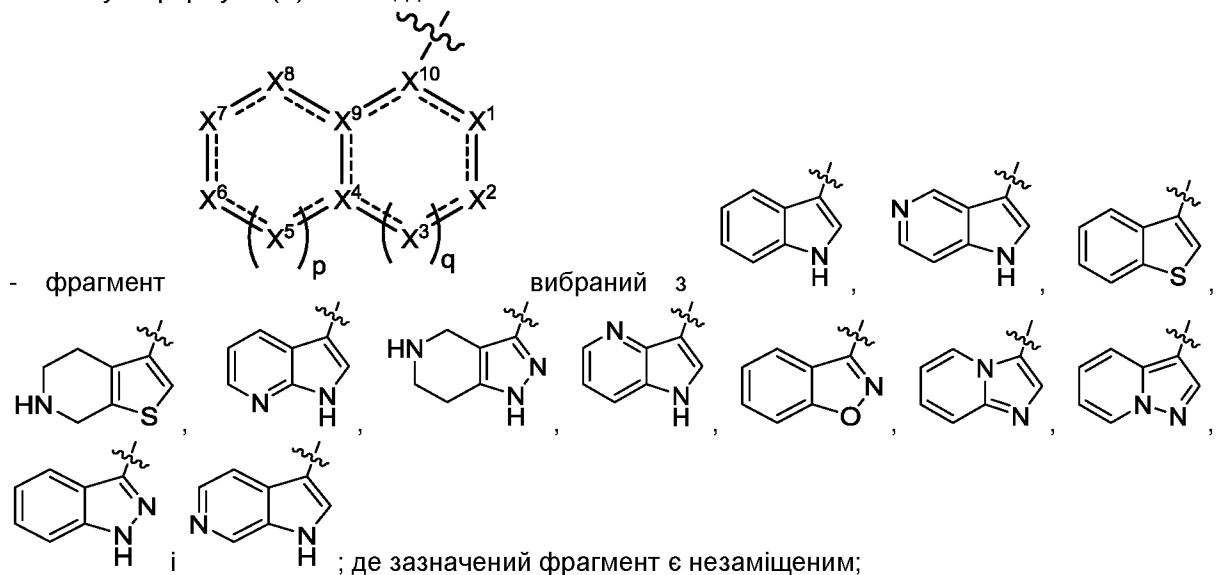
- кожний Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

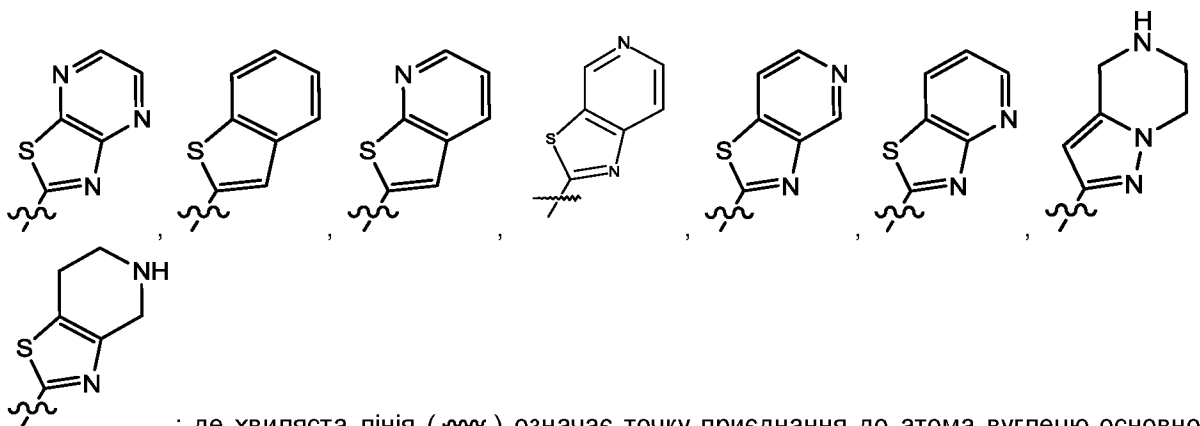
де зазначені C_{1-6} алкіл і арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;
 - кожний Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу і гетероциклу;

5 де зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

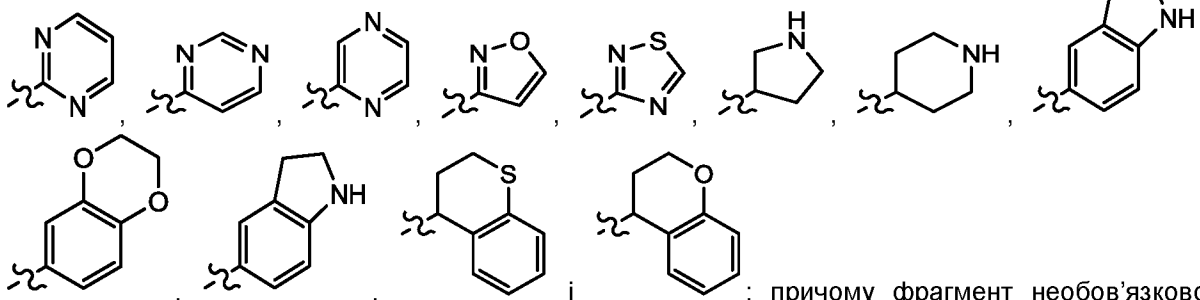
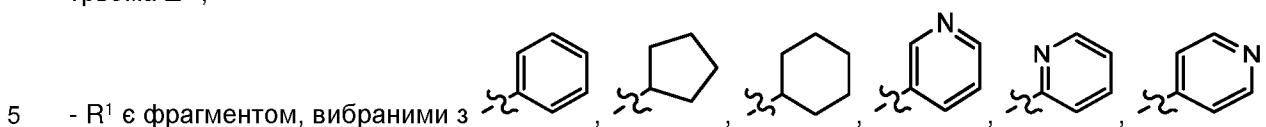
- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу.

7. Сполука формули (B) за п. 1, де





; де хвиляста лінія ($\sim$) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (B); і де зображені цикли можуть бути необов'язково заміщені одним, двома або трьома Z^{1a} ;



; причому фрагмент необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1b} ;

10 - Z^{1b} вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, C_{1-6} алкілу, арилу і гетероциклу;

і де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

15 - R^2 є воднем;

- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

20 де зазначені арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

- Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

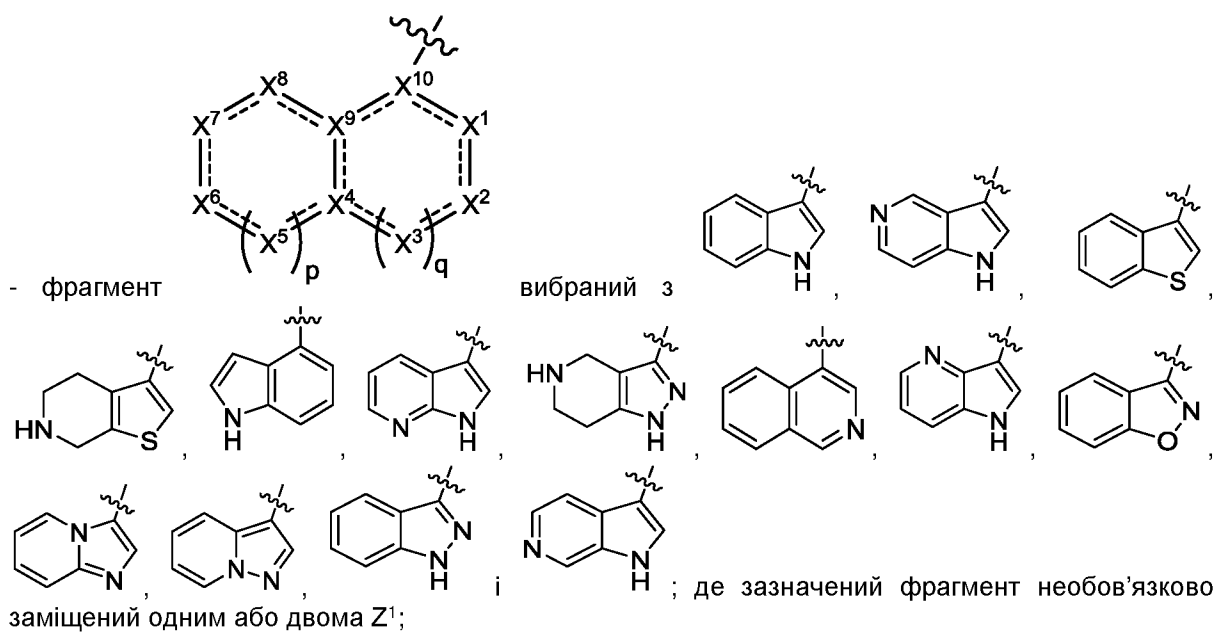
25 де зазначені C_{1-6} алкіл і арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;

- Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу і гетероциклу;

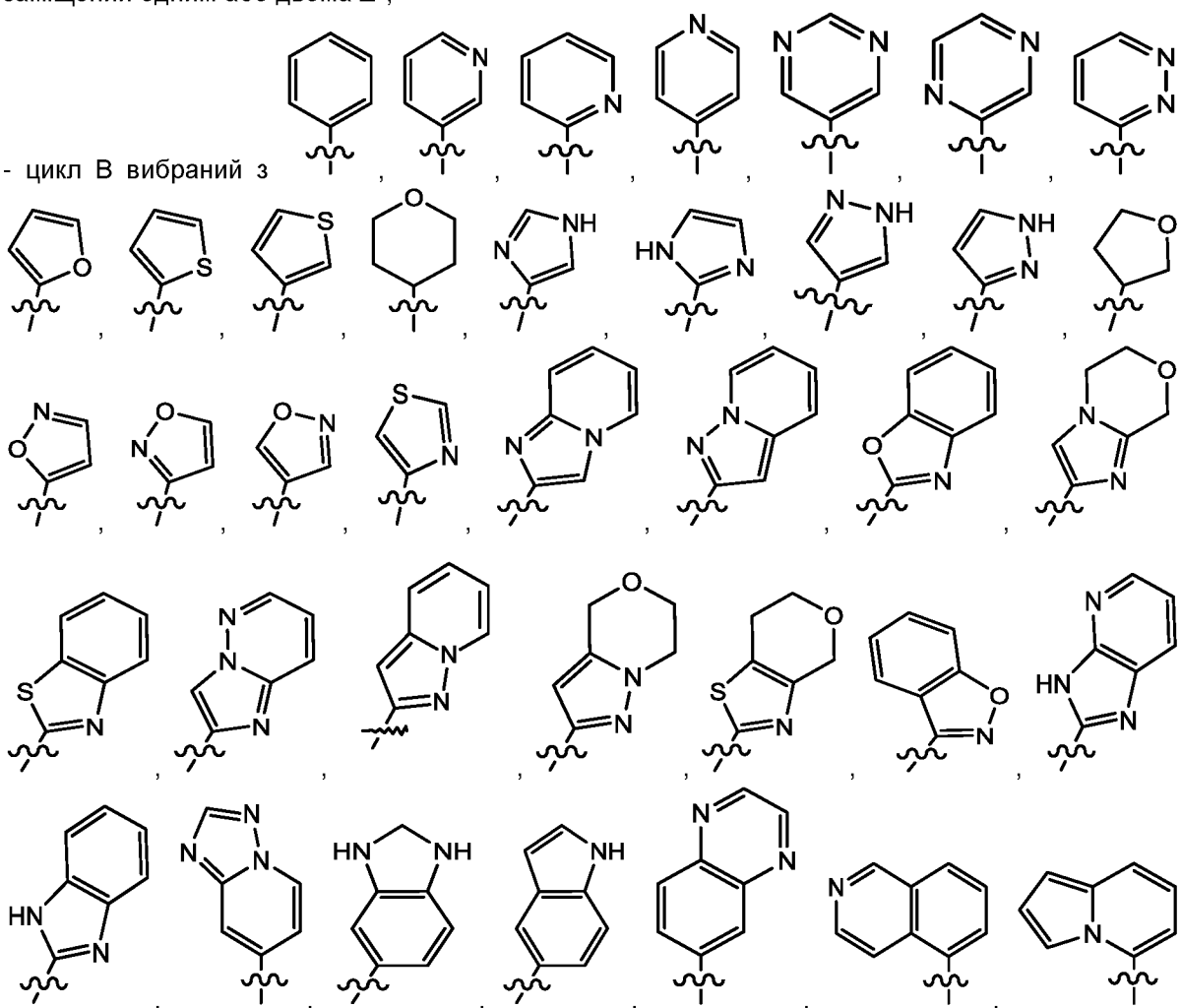
де зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

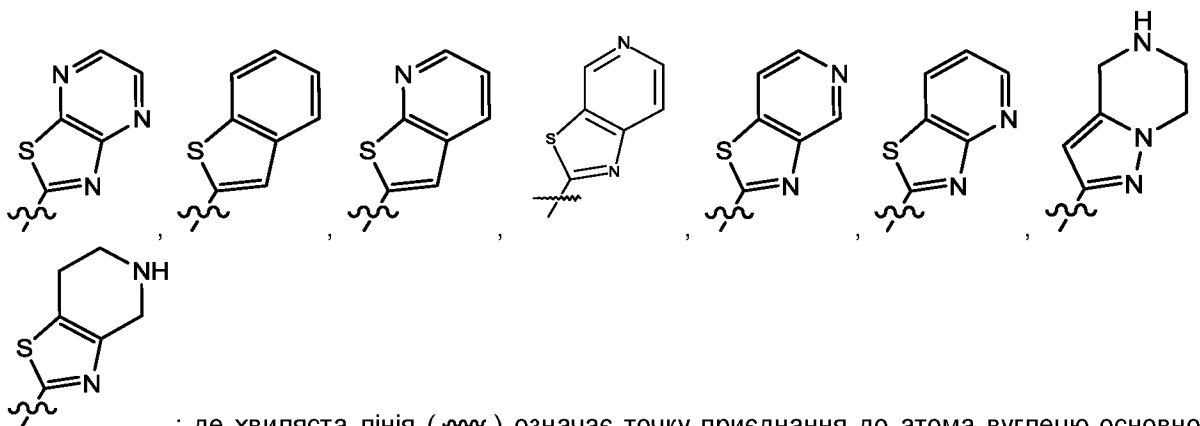
- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу.

30 8. Сполука формули (B) за п. 2, де

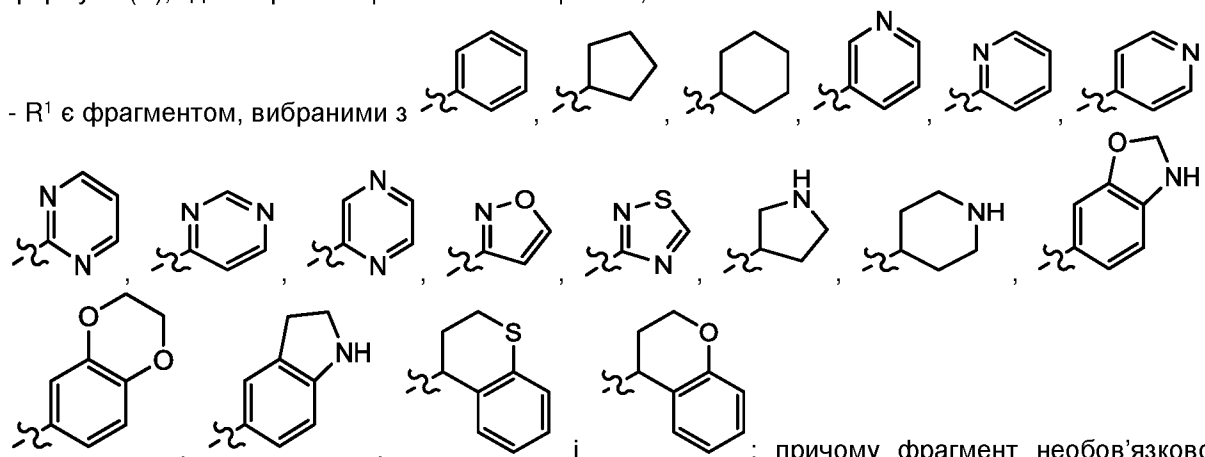


5 - цикл В вибраний 3





; де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (B); і де зображені цикли є незаміщеними;



; причому фрагмент необов'язково заміщений одним, двома або трьома Z^{1b};

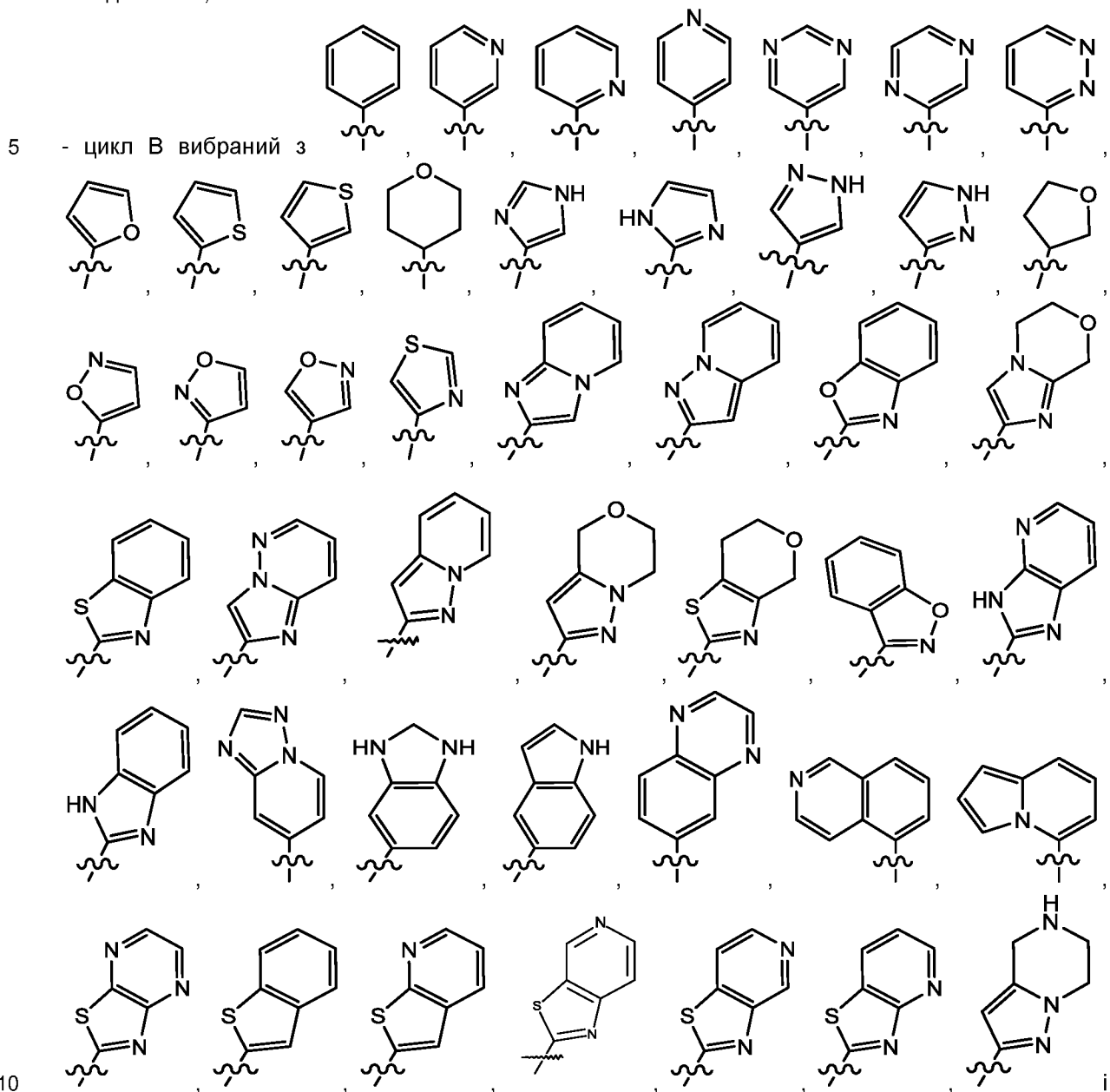
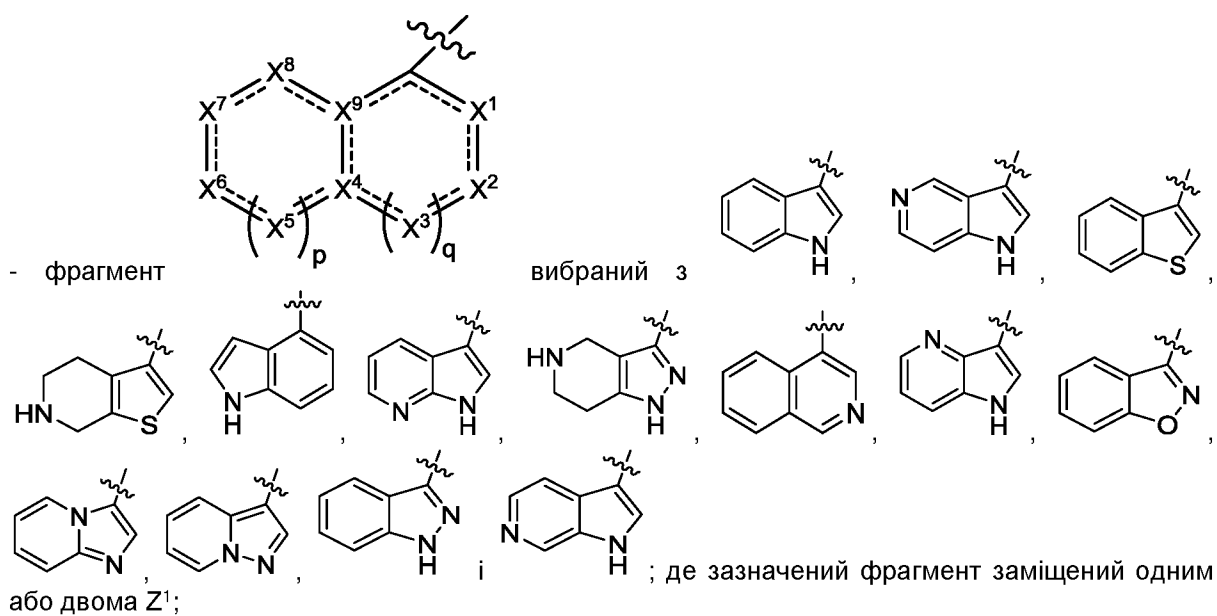
- R² є воднем;

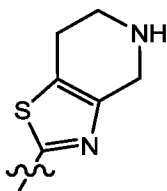
10 - кожний Z¹ незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, трифторметокси, -NZ⁴Z⁵, -NZ⁴C(=O)Z², -NZ⁴C(=O)-OZ², ціано, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², -C(=O)NZ⁴Z⁵, C₁₋₆алкілу, гетероC₁₋₆алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл-C₁₋₆алкілу;

15 де зазначені C₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, =O, -O-C(=O)Me, ціано, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH-C(=O)O-C₁₋₄алкілу, морфолінілу, -S(O)₂C₁₋₄алкілу і -O-C₁₋₆алкілу;

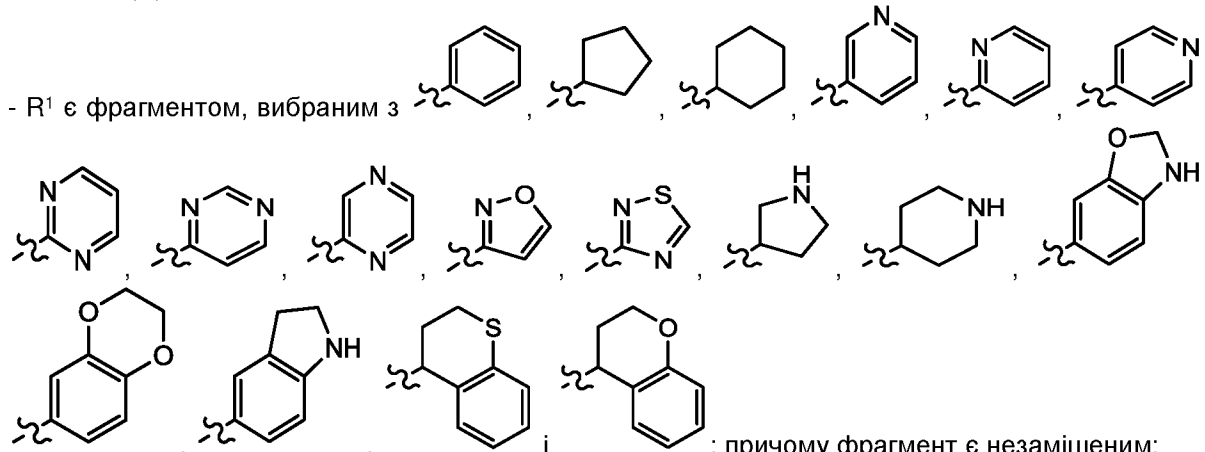
20 - кожний Z^{1b} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, -OZ², -O-C(=O)Z³, =O, -S(=O)₂Z³, -S(=O)₂NZ⁴Z⁵, трифторметилу, трифторметокси, -NZ⁴Z⁵, ціано, -C(=O)Z³, -C(=O)OZ², C₁₋₆алкілу, гетероC₁₋₆алкілу, арилу і гетероциклу;

25 де зазначені C₁₋₆алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, -O-C(=O)Me, ціано, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁₋₆алкілу, -NH₂, -NHCH₃; -N(CH₃)₂,





; де хвиляста лінія (~~~~) означає точку приєднання до атома вуглецю основної формули (B); і де зображені цикли є заміщеними одним, двома або трьома Z^{1a} ;



- R^2 є воднем;

- кожний Z^1 незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметилу, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

15
- кожний Z^{1a} незалежно вибраний з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ціано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} алкілу, гетеро C_{1-6} алкілу, арилу, гетероциклу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

де зазначені C_{1-6} алкіл, арил і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, $=O$, $-O-C(O)Me$, ціано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ алкілу, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, морфолінілу, $-S(O)_2C_{1-4}$ алкілу і $-O-C_{1-6}$ алкілу;

20
- Z^2 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, арилу і гетероцикл- C_{1-6} алкілу;

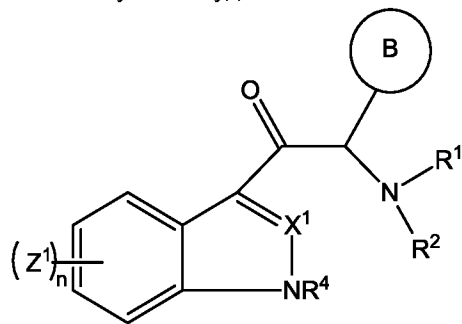
де зазначений C_{1-6} алкіл і арил необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з гідроксилу, галогену, дифторметилу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-S(=O)_2C_{1-4}$ алкілу, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ алкілу, $-NH_2$ і $-N(CH_3)_2$, піролідинілу, піперидинілу і піперазинілу;

25
- Z^3 незалежно вибраний з гідроксилу, C_{1-6} алкілу і гетероциклу;

де зазначені C_{1-6} алкіл і гетероцикл необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, вибраними з C_{1-6} алкілу і $-N(CH_3)_2$;

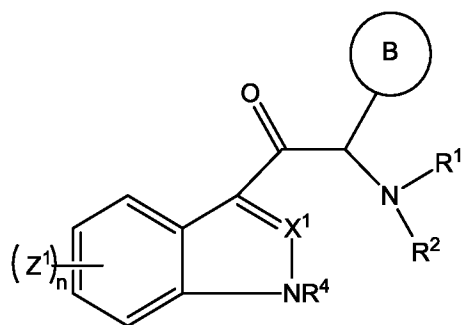
- кожний Z^4 і Z^5 незалежно вибраний з водню, C_{1-6} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 4, де сполука має структуру формули (G)



де цикл B, R^1 , R^2 , X^1 , Z^1 і R^4 мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 1 або 4, R^4 є воднем, X^1 є N або CH, а n вибраний з 0.

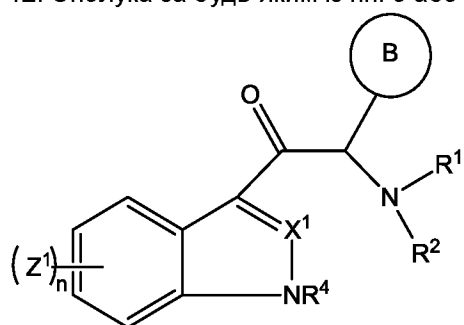
11. Сполука за будь-яким із пп. 2 або 5, де сполука має структуру формули (G),



, (G)

де цикл В, R¹, R², X¹, Z¹ і R⁴ мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 2 або 5, R⁴ є воднем, X¹ є N або CH, а n вибраний з 0, 1, 2 і 3.

12. Сполука за будь-яким із пп. 3 або 6, де сполука має структуру формули (G)

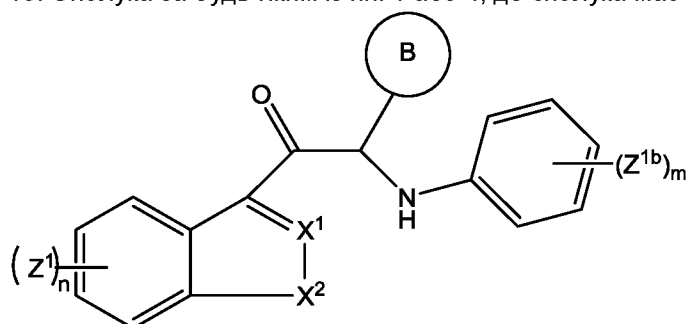


, (G)

5

де цикл В, R¹, R², X¹, Z¹ і R⁴ мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 3 або 6, R⁴ є воднем, X¹ є N або CH, а n вибраний з 1, 2 і 3.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 4, де сполука має структуру формули (H)



, (H)

10

де

- цикл В, кожний Z¹ незалежно і кожний Z¹ᵇ незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 1 або 4;

- m вибраний з 0, 1, 2 і 3;

- n означає 0; і

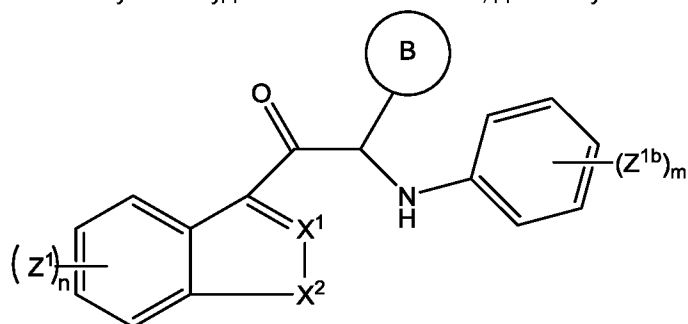
15

де X² є NH, а X¹ є CH або N, або

X² є S, а X¹ є CH, або

X² є O, а X¹ є N.

14. Сполука за будь-яким із пп. 2 або 5, де сполука має структуру формули (H)



, (H)

де

- цикл В, кожний Z^1 незалежно і кожний Z^{1b} незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 2 або 5,

- m вибраний з 0, 1, 2 і 3;

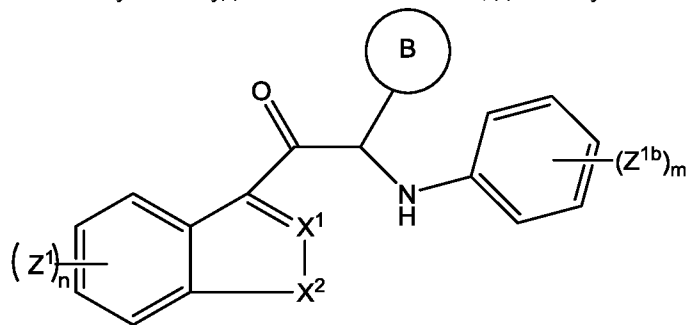
5 - n вибраний з 0, 1, 2 і 3; і

де $X^2 \in \text{NH}$, а $X^1 \in \text{CH}$ або N, або

$X^2 \in \text{S}$, а $X^1 \in \text{CH}$, або

$X^2 \in \text{O}$, а $X^1 \in \text{N}$.

15. Сполука за будь-яким із пп. 3 або 6, де сполука має структуру формули (H)



10

, (H)

де

- цикл В, кожний Z^1 незалежно і кожний Z^{1b} незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 3 або 6,

- m означає 0;

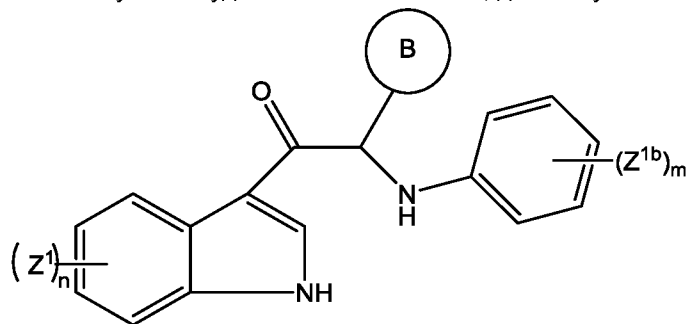
15 - n вибраний з 1, 2 і 3; і

де $X^2 \in \text{NH}$, а $X^1 \in \text{CH}$ або N, або

$X^2 \in \text{S}$, а $X^1 \in \text{CH}$, або

$X^2 \in \text{O}$, а $X^1 \in \text{N}$.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1 або 4, де сполука має структуру формули (I)



20

, (I)

де

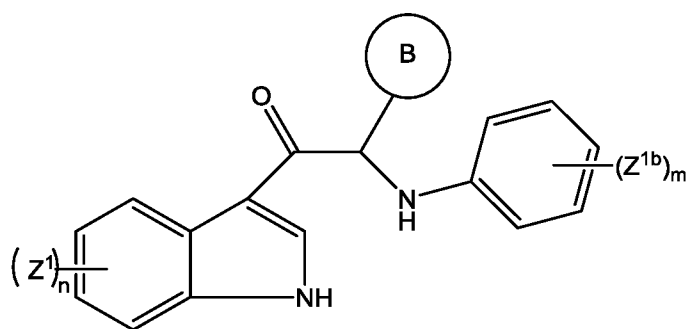
- кожний Z^1 незалежно і кожний Z^{1b} незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 1 або 4;

- цикл В має таке значення, як визначено у будь-якому з пп. 1 або 4;

25 - n означає 0; і

- m вибраний з 0, 1, 2 і 3.

17. Сполука за будь-яким із пп. 2 або 5, де сполука має структуру формули (I)



, (I)

де

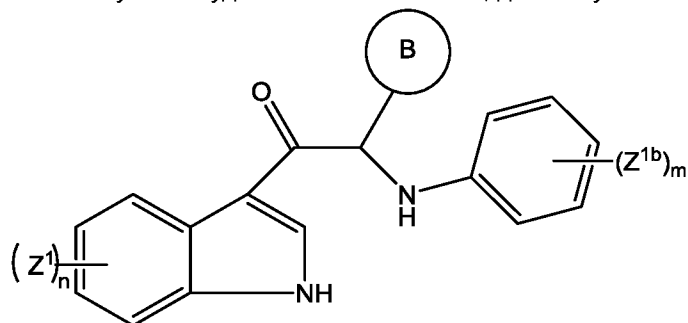
- кожний Z^1 незалежно і кожний Z^{1b} незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 2 або 5;

5 - цикл В має таке значення, як визначено у будь-якому з пп. 2 або 5;

- n вибраний з 0, 1, 2 і 3; і

- m вибраний 0, 1, 2 і 3.

18. Сполука за будь-яким із пп. 3 або 6, де сполука має структуру формули (I)



, (I)

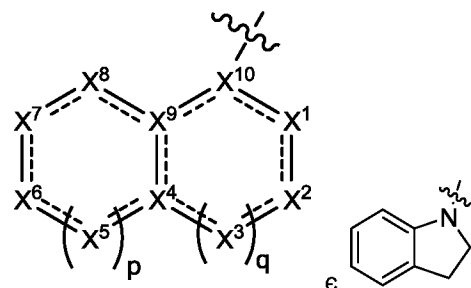
де

- кожний Z^1 незалежно і кожний Z^{1b} незалежно мають такі значення, як визначено у будь-якому з пп. 3 або 6;

- цикл В має таке значення, як визначено у будь-якому з пп. 3 або 6;

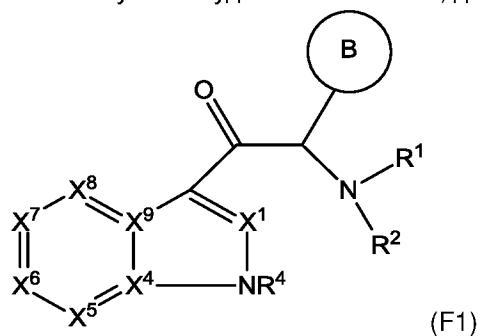
- n вибраний з 1, 2 і 3; і

15 - m означає 0.

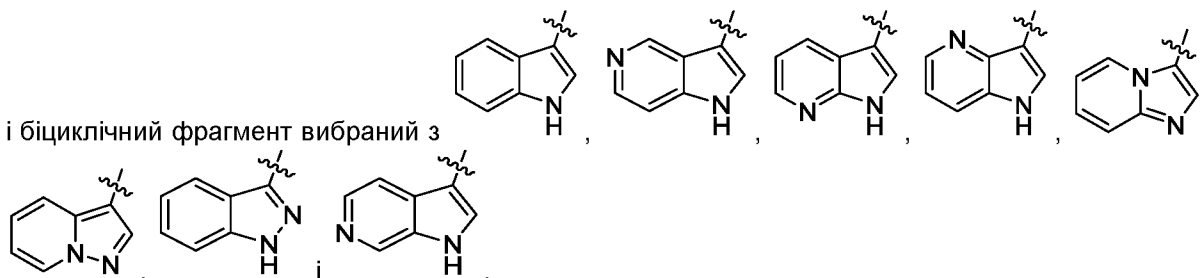


19. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де фрагмент

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де сполука має структуру формули (F1)



і біциклічний фрагмент вибраний з



21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, де атом вуглецю, заміщений циклом В, перебуває в R конфігурації.

5 22. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, де атом вуглецю, заміщений циклом В, перебуває в S конфігурації.

23. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-22 для виготовлення лікарського засобу.

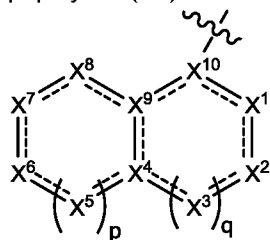
24. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-22 для виготовлення лікарського засобу для запобігання або лікування флавівірусної інфекції у тварини, ссавця або людини.

10 25. Застосування за п. 24, де флавівірусна інфекція є інфекцією, викликаною вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки.

26. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і як активний інгредієнт ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятної солі.

15 27. Спосіб одержання сполуки за будь-яким із пп. 1-22, який включає стадії:

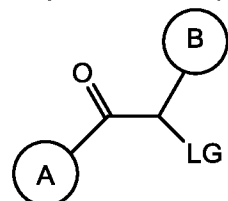
- взаємодії сполуки формули (X1) з аміном R^1R^2NH у придатному розчиннику, де цикл А



відповідає фрагменту

формули (B), як визначено у пп. 1-22, цикл В, R^1 і R^2

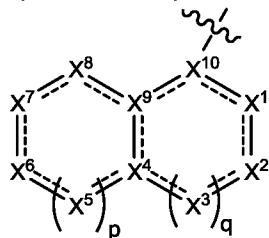
мають значення за будь-яким із пп. 1-22, а LG є відхідною групою, відомою фахівцю в даній галузі техніки, переважно вибраною з хлору, бромі і йоду; або



20

, (X1)

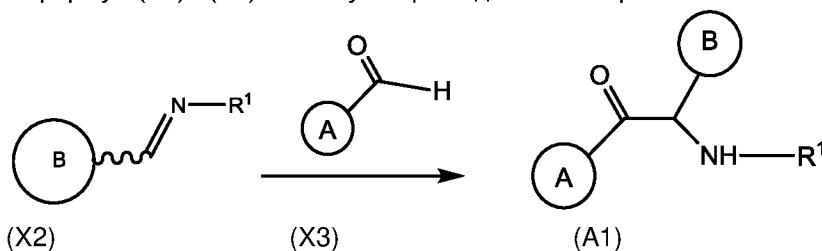
- взаємодії іміну формули (X2) з альдегідом формули (X3) у присутності каталізатора і придатного розчинника з одержанням сполуки формули (A1), де цикл А формули



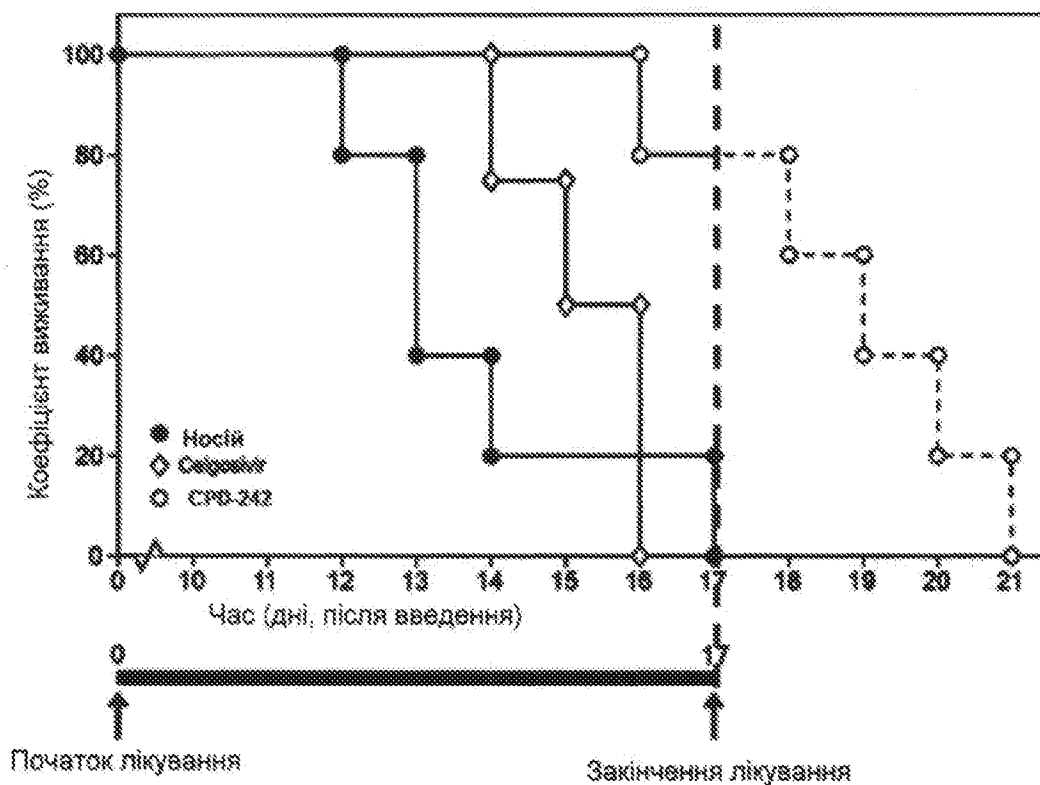
, цикл В і R^1 мають значення за будь-яким із пп. 1-22 і за умови, що в циклі

25

А формул (X3) і (A1) атом вуглецю з'єднаний з карбонілом.



28. Спосіб лікування або запобігання флавівірусним інфекціям у людей шляхом введення ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятної солі, необов'язково у комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, пацієнту, який цього потребує.
- 5 29. Спосіб за п. 28, де флавівірусна інфекція є інфекцією, викликаною вірусом Денге або вірусом жовтої лихоманки.



	Середній час загибелі	p-значення (t-критерій)
Носій	13,8 ± 1,9	
Celgosivir	15,2 ± 1,0	до носія: 0,095
CPD-242	18,8 ± 1,9	до носія: 0,0017 до Celgosivir: 0,0055

Фігура 1