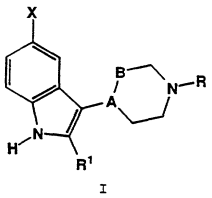
С 1938 г. доминировали теории патофизиологии мигрени, разработанные Graham and Wolff (Arch.Neurol. Psychiatry, 39, 737-63 (1938)). Они предполагали, что причиной мигрени было расширение (вазодилатация) внечерепных сосудов. Этот взгляд подтверждался тем, что алкалоиды спорыньи и суматриптан, гидрофильный агонист серотонинового рецептора 5-HT_1, который не преодолевает гематоэнцефалический барьер, сокращают гладкую мышцу головного кровеносного сосуда и эффективны в лечении мигрени. (Humphrey et al., Ann.NY Acad.Sci., 600, 587-600 (1990)). Недавняя работа Московица (Moskowitz) показала, что появление мигренозных головных болей не зависит от изменений диаметра кровеносных сосудов. (Cephalalgia 12, 5-7 (1992)).

Московиц предположил, что неизвестные в настоящее время пусковые механизмы боли стимулируют ганглии тройничного нерва, которые иннервируют кровеносную сеть в головной ткани, вызывая высвобождение вазоактивных нейропептидов из аксонов кровеносной сети. Эти высвобожденные нейропептиды активируют затем серию событий, следствием которых является боль. Суматриптан и алкалоиды спорыньи блокируют это нейрогенное воспаление посредством механизмов, включающих в себя рецепторы 5-НТ (по-видимому, близко родственные подтипу 5-HT_{1D}), расположенные на тригеминоваскулярных волокнах (Neurology, 43, (прилож.3), S16-S20 (1993)).

Серотонин (5-НТ) проявляет разнообразную активность через посредство, по крайней мере, семи классов рецепторов, наиболее гетерогенным из которых, видимо, является 5-HT_1. Человеческий ген, который выражает один из подтипов этих 5-HT_1 рецепторов, а именно 5-HT_{1F}, был выделен Као (Као) с сотрудниками (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 408-412 (1993)). Этот рецептор 5-HT_{1F} имеет фармакологическую характеристику, отличную от любого, уже описанного серотонергического рецептора. Высокий аффинитет суматриптана к этому подтипу (К = 23 нМ) говорит о роли рецептора 5-HT_{1F} в мигрени.

Настоящее изобретение дает новые агонисты рецептора 5-HT_{1F}, которые ингибируют транссудацию пептидов вследствие стимуляции ганглий тройничного нерва и, следовательно, полезны для лечения мигрени и связанных с ней расстройств.

В соответствии с настоящим изобретение предлагаются новые 5-замещенные-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолы и 5-замещенные-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индолы формулы I:



I

в которой

A-B представляет -CH-CH_2- или -CH=CH-;

R представляет H или C_1-C_6-алкил;

R^1 представляет H или C_1-C_4-алкил;

X представляет -S-R^2, -(O)R^3, -C(O)NR^4R^{15}, -NR^5R^6, -$NR^7SO_2R^8$, -NHC(Q)$NR^{10}R^{11}$, -NHC(O)OR^{12} или $NR^{13}C(O)R^{14}$;

где Q представляет O или S;

R^2 представляет фенил, замещенный фенил, фенил(C_1-C_4-алкилен), фенил(C_1-C_4-алкилен), замещенный в фенильном кольце, или пиридинил;

R^3 представляет C_1-C_6-алкил, фенил(C_1-C_4-алкилен), фенил(C_1-C_4-алкилен), замещенный в фенильном кольце, нафтил, N-метил-N-метоксиамино, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарил(C_1-C_4-алкил) или замещенный гетероарил(C_1-C_4-алкил);

R^4 представляет гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарил-(C_1-C_4-алкил) или замещенный гетероарил (C_1-C_4-алкил);

R^4 и R^{15}, взятые вместе с атомом азота, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, замещенное пиперидиновое, пиперазиновое, 4-замещенное пиперазиновое, морфолиновое или триморфолиновое кольцо;

R^5 и R^6 оба представляют трифторметансульфонил;

R^7 представляет H или C_1-C_4-алкил;

R^8 представляет C_1-C_4-алкил, фенил, замещенный фенил или ди-(C_1-C_4-алкил)амино;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6-алкила, C_3-C_6-алкенила, C_3-C_8-циклоалкила, фенила, замещенного фенила, фенил(C_1-C_4-алкилена), фенил(C_1-C_4-алкилена), замещенного в фенильном кольце, ((C_1-C_4-алкил- или C_1-C_4-алкоксикарбонилзамещенного) C_1-C_4-алкил)фенила, C_1-C_4-алкила, α-замещенного C_1-C_4-алкоксикарбонилом; или

R^{10} и R^{11}, взятые вместе с атомом азота, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, 4-замещенное пиперазиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо;

R^{12} представляет C_1-C_6-алкил, C_3-C_6-алкенил, фенил, замещенный фенил, C_3-C_8-циклоалкил, C_1-C_4-алкил, ω-замещенный C_1-C_4-алкокси;

R^{13} представляет H или C_1-C_4-алкил;

R^{14} представляет C_1-C_{10}-алкил, замещенный заместителями в количестве до трех, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_4-алкокси, галоген, арилокси, C_1-C_4-алкоксикарбонила и гетероарилокси,

C_2-C_{10}-алкенил, C_2-C_{10}-алкинил, C_3-C_8-циклоалкил, фенил, замещенный фенил, нафтил,

фенил(C_1-C_4-алкилен), фенил(C_1-C_4-алкилен), замещенный в фенильном кольце, 2-фенилэтилен-1-ил, дифенилметил, C_4-C_8-циклоалкил, сконденсированный с бензольным кольцом, C_1-C_4-алкилен, ω-замещенный C_3-C_6-циклоалкилом, или гетероцикл;

R^{15} представляет H или C_1-C_6-алкил;

при условии, что когда R^7 представляет H, то R^8 не является C_1-C_4-алкилом;

и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и сольваты.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается также фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы I в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем.

Еще одним видом осуществления настоящего изобретения является способ активации рецептора 5-HT_{1F} для лечения самых разнообразных расстройств, связанных с уменьшением нейротрансмиссии серотонина у млекопитающих. К этим расстройствам относятся депрессия, мигренозная боль, булимия, предменструальный синдром или синдром поздней лютеиновой фазы, алкоголизм, злоупотребление табаком, паническое расстройство, страх, обычная боль, посттравматический синдром, потеря (снижение) памяти, возрастное слабоумие, социальная фобия, гиперфункциональное расстройство с дефицитом внимания, деструктивные поведенческие расстройства, расстройства импульсивного контроля, пограничное личностное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (навязчивое состояние), синдром хронической усталости, преждевременное семяизвержение, затруднение с эрекцией, нервно-психическая анорексия, расстройства сна, аутизм, мутизм, трихотилломания, невралгия тройничного нерва, зубная боль или боль от дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Соединения по настоящему изобретению полезны также для профилактического лечения мигрени. В любом из этих способов используют соединение формулы I.

Применение соединения формулы I для активации рецептора 5-HT_{1F}, для ингибирования транссудации пептидов вообще или вследствие стимуляции ганглий тройничного нерва в частности и для лечения любого из описанных выше расстройств - все это виды осуществления настоящего изобретения.

Общие химические термины, использованные в приведенных выше формулах, имеют обычные значения. Например, термины "алкил, алкокси и алкилтио" включают такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, гексил, гептил, октил и тому подобное. Термин "алкенил" включает винил, аллил, 1-бутен-4-ил, 2-бутен-4-ил, 1-пентен-5-ил, 2-пентен-5-ил, 3-пентен-5-ил, 1-гексен-6-ил, 2-гексен-6-ил, 3-гексен-6-ил, 4-гексен-6-ил и тому подобное.

Термин "алкинил" включает ацетиленил, пропинил, 2-бутин-4-ил, 1-бутин-4-ил, 1-пентин-5-ил, 2-пентин-5-ил и тому подобное. Термин "ацил" включает, например, формил, ацетил, пропаноил, бутаноил и 2-метилпропаноил. Термин "циклоалкил" включает такие группы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Термин "фенил(C_1-C_4-алкилен)" включает такие группы, как бензил, фенетил, фенпропил и фенбутил. Термин "(C_1-C_4-алкил)сульфонил" включает метансульфонил, этансульфонил, пропансульфонил, изопропансульфонил, бутансульфонил и тому подобное. Термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод.

Принято, что термин "замещенный фенил" или "фенил(C_1-C_4-алкилен), замещенный в фенильном кольце" означает, что фенильная часть может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4-алкила, C_1-C_8-алкокси, C_1-C_4-алкилтио, нитро, циано, ди-(C_1-C_4-алкил)амино, трифторметила, трифторометокси, фенила, C_1-C_4-ацила, бензоила или (C_1-C_4-алкил)сульфонила, или двумя-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, C_1-C_4-алкила или C_1-C_4-алкокси.

Принято, что термин "гетероцикл" означает устойчивые ароматические и неароматические 5- и 6-членные кольца, содержащие от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем указанные кольца необязательно сконденсированы с бензольным кольцом. Все указанные кольца могут иметь до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-алкила, циано, нитро, гидрокси, -$S(O)_n$-(C_1-C_4-аклкила) и -$S(O)_n$-фенила, где n составляет 0, 1 или 2. Неароматические кольца включают, например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидрофурил, оксазолидинил, диоксанил, пиранил и тому подобное. Неароматические кольца, сконденсированные с бензольным кольцом, включают индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил и тому подобное. Ароматические кольца включают фурил, тиенил, пиридинил, пирролил, N-метилпирролил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил и тому подобное. Ароматические кольца, сконденсированные с бензольным кольцом, включают изохинолинил, бензоксазолил, бензтиазолил, хинолинил, бензофуранил, тионафтил, индолил и тому подобное.

Принято, что термин "гетероарил" означает ароматический или сконденсированный с бензольным кольцом ароматический гетеро-

цикл, как определенный в предшествующем абзаце. Принято, что термин "замещенный гетероарил" означает ароматический или сконденсированный с бензольным кольцом ароматический гетероцикл, как определенный в предшествующем абзаце, который имеет до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-алкила, циано, нитро, гидрокси, -$S(O)_n$-(C_1-C_4-алкила) и -$S(O)_n$-фенила, где n составляет 0, 1 или 2. Термин "гетероарил(C_1-C_4-алкил)" означает разветвленную или неразветвленную алкильную цепь с 1-4 углеродными атомами, замещенную в каком-нибудь месте ароматическим или сконденсированным с бензольным кольцом ароматическим гетероциклическим фрагментом. Термин "замещенный гетероарил (C_1-C_4-алкил)" означает разветвленную или неразветвленную алкильную цепь с 1-4 углеродными атомами, замещенную в каком-нибудь месте ароматическим или сконденсированным с бензольным кольцом ароматическим гетероциклическим фрагментом, который имеет до трех заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-алкила, циано, нитро, гидрокси, -$S(O)_n$-(C_1-C_4-алкила) и -$S(O)_n$-фенила, где n составляет 0, 1 или 2.

Термин "гетероарилокси" означает такую, как определенная в предшествующем абзаце, гетероарильную или замещенную гетероарильную группу, связанную с атомом кислорода.

Термин "арилокси" означает фенильную или замещенную фенильную группу, связанную с атомом кислорода.

Термин "4-замещенный пиперазин" означает пиперазиновое кольцо, замещенное в положении 4 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6-алкила, C_1-C_4-алкоксизамещенного C_1-C_6-алкила, фенила, замещенного фенила, фенил(C_1-C_4-алкилена), фенил(C_1-C_4-алкилена), замещенного в фенильном кольце, гетероарила и гетероарил(C_1-C_4-алкилена).

Принято, что термин "замещенный пиперидин" означает пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидрокси, гидроксиметила и N,N-ди(C_1-C_4-алкил)карбоксамидо.

Термин "C_4-C_8-циклоалкил, сконденсированный с бензольным кольцом" означает C_4-C_8-циклоалкильную группу, сконденсированную с фенильным кольцом. Примеры этих групп включают бензоциклобутил, инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и тому подобное.

Хотя полезны в качестве агонистов 5-HT_{1F} все соединения по настоящему изобретению, но некоторые классы являются предпочтительными. В следующих абзацах описаны такие предпочтительные классы.

aa) A-B представляет -C=CH-;

ab) A-B представляет -CH-CH_2-;

ac) R представляет H;

ad) R представляет C_1-C_4-алкил;

ae) R представляет метил;

af) R^1 представляет метил;

ag) R^1 представляет H;

ah) X представляет -S-R^2-;

ai) X представляет -C(O)R^3;

aj) X представляет -C(O)NR^4R^{15};

ak) X представляет -NR^5R^6;

al) X представляет -$NR^7SO_2R^8$;

am) X представляет -NHC(Q)$NR^{10}R^{11}$;

an) X представляет -NHC(O)OR^{12};

ao) X представляет -NR^{13}C(O)R^{14};

ap) Q представляет O;

aq) R^2 представляет фенил, однозамещенный галогеном;

ar) R^2 представляет 4-хлорфенил;

as) R^2 представляет фенил(C_1-C_4-алкилен);

at) R^2 представляет бензил;

au) R^2 представляет пиридинил;

av) R^2 представляет 2-пиридинил;

aw) R^3 представляет C_1-C_4-алкил;

ax) R^3 представляет метил;

ay) R^3 представляет бутил;

az) R^3 представляет фенил(C_1-C_4-алкилен);

ba) R^3 представляет бензил;

bb) R^3 представляет фенил;

bc) R^3 представляет гетероарил;

bd) R^4 представляет гетероарил или замещенный гетероарил;

be) R^4 представляет гетероарил(C_1-C_4-алкил) или замещенный гетероарил(C_1-C_4-алкил);

bf) R^7 представляет C_1-C_4-алкил;

bg) R^7 представляет метил;

bh) R^7 представляет H;

bi) R^8 представляет C_1-C_4-алкил;

bj) R^8 представляет метил;

bk) R^8 представляет этил;

bl) R^8 представляет фенил;

bm) R^8 представляет ди(C_1-C_4-алкил)амино;

bn) R^8 представляет диметиламино;

bo) R^{10} представляет H;

bp) R^{11} представляет C_1-C_4-алкил;

bq) R^{11} представляет метил;

br) R^{11} представляет этил;

bs) R^{11} представляет пропил;

bt) R^{11} представляет изопропил;

bu) R^{11} представляет фенил;

bv) R^{11} представляет C_3-C_8-алкенил;

bw) R^{11} представляет аллил;

bx) R^{11} представляет фенил, однозамещенный галогеном;

by) R^{11} представляет 4-фторфенил;

bz) R^{11} представляет 4-хлорфенил;

ca) R^{11} представляет фенил(C_1-C_4-алкилен);

cb) R^{11} представляет бензил;

cc) R^{11} представляет фенэтил;

cd) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют морфолиновое кольцо;

ce) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют тиоморфолиновое кольцо;

cf) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют пирролидиновое кольцо;

cg) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют пиперидиновое кольцо;

ch) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют пирролидиновое кольцо;

ci) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют пиперазиновое кольцо;

cj) R^{10} и R^{11}, взятые вместе с азотом, образуют 4-замещенное пиперазиновое кольцо;

ck) R^{12} представляет C_1-C_4-алкил;

cl) R^{12} представляет метил;

cm) R^{12} представляет этил;

cn) R^{12} представляет пропил;

co) R^{12} представляет C_3-C_6-алкенил;

cp) R^{12} представляет аллил;

cq) R^{12} представляет C_3-C_8-циклоалкил;

cr) R^{12} представляет циклопентил;

cs) R^{12} представляет фенил, однозамещенный C_1-C_4-алкокси;

ct) R^{12} представляет 4-метоксифенил;

cu) R^{13} представляет H;

cv) R^{13} представляет C_1-C_4-алкил;

cw) R^{14} представляет C_3-C_6-алкенил;

cx) R^{14} представляет аллил;

cy) R^{14} представляет C_3-C_6-циклоалкил;

cz) R^{14} представляет циклопропил;

da) R^{14} представляет циклобутил;

db) R^{14} представляет фенил (C_1-C_4-алкилен);

dc) R^{14} представляет C_1-C_4-алкил, ω-замещенный фенокси;

dd) R^{14} представляет C_1-C_4-алкил, ω-замещенный C_1-C_4-алкокси;

de) R^{14} представляет метоксиметил;

df) R^{14} представляет этоксиметил;

dg) R^{14} представляет фенил;

dh) R^{14} представляет 2-фенилэтилен-1-ил;

di) R^{14} представляет фенил, однозамещенный галогеном;

dj) R^{14} представляет фенил, однозамещенный хлором;

dk) R^{14} представляет фенил, однозамещенный фтором;

dl) R^{14} представляет 4-фторфенил;

dm) R^{14} представляет 2-хлорфенил;

dn) R^{14} представляет фенил, однозамещенный C_1-C_4-алкокси;

do) R^{14} представляет фенил, однозамещенный метокси;

dp) R^{14} представляет 4-метоксифенил;

dq) R^{14} представляет фенил, однозамещенный C_1-C_4-алкилом;

dr) R^{14} представляет фенил, однозамещенный метилом;

ds) R^{14} представляет фенил, однозамещенный трифторметилом, C_1-C_4-алкилтио, циано, нитро, фенилом, C_1-C_4-ацилом или бензоилом;

dt) R^{14} представляет 4-цианофенил;

du) R^{14} представляет 4-нитрофенил;

dv) R^{14} представляет 4-фенилфенил;

dw) R^{14} представляет фенил, двузамещенный заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-алкокси и нитро;

dx) R^{14} представляет фенил, двузамещенный галогеном;

dy) R^{14} представляет 2,4-дихлорфенил;

dz) R^{14} представляет гетероцикл;

ea) R^{14} представляет фурил, необязательно замещенный C_1-C_4-алкилом, C_1-C_4-алкокси или галогеном;

eb) R^{14} представляет 2-фурил;

ec) R^{14} представляет 3-фурил;

ed) R^{14} представляет тиенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4-алкилом или C_1-C_4-алкокси;

ef) R^{14} представляет 2-тиенил;

eg) R^{14} представляет 3-тиенил;

eh) R^{14} представляет 3-метил-2-тиенил;

ei) R^{14} представляет 5-метил-2-тиенил;

ej) R^{14} представляет пиридинил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4-алкилом или C_1-C_4-алкокси;

ek) R^{14} представляет 3-пиридинил;

el) R^{14} представляет 4-пиридинил;

em) R^{14} представляет 6-галоген-3-пиридинил;

en) R^{14} представляет пиразинил;

eo) R^{14} представляет изоксазолил;

ep) R^{14} представляет 2-бензофуранил;

eq) R^{15} представляет водород;

er) R^{15} представляет C_1-C_6-алкил;

es) R^{15} представляет метил;

et) R^{15} представляет бутил;

eu) R^{15} представляет изопропил;

ev) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют пирролидиновое кольцо;

ew) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют пиперидиновое кольцо;

ex) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют замещенное пиперидиновое кольцо;

ey) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют пиперазиновое кольцо;

ez) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют 4-замещенное пиперазиновое кольцо;

fa) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют морфолиновое кольцо;

fb) R^4 и R^{15}, взятые вместе в азотом, образуют тиоморфолиновое кольцо;

fc) соединение представляет свободное основание;

fd) соединение представляет соль;

fe) соединение представляет соль гидрохлорид;

ff) соединение представляет соль фумарат;

fg) соединение представляет соль оксалат.

Следует понимать, что все указанные выше классы можно объединять для образования дополнительных предпочтительных классов.

Соединения по настоящему изобретению полезны в способе активации рецептора 5-HT_{1F} для лечения самых разнообразных расстройств, связанных с пониженной нейротрансмиссией серотонина у млекопитающих. Является предпочтительным, чтобы млекопитающим, которое должно быть подвержено лечению путем введе-

ния соединения по настоящему изобретению, был человек.

Поскольку соединения по настоящему соединению являются аминами, то они основны по своей природе и, следовательно, взаимодействуют с любой из многих неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. Так как некоторые свободные амины из числа соединений по настоящему изобретению обычно являются маслами при комнатной температуре, то является предпочтительным преобразовывать свободные амины в их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли, чтобы облегчить обращение с ними и их введение, поскольку соли при комнатной температуре обычно являются твердыми веществами. Кислотами, обычно используемыми для образования таких солей, являются неорганические кислоты, такие как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, иодоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и органические кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и тому подобное. Примерами таких фармацевтически приемлемых солей являются, таким образом, сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капроат, гептаноат, пропиолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксибензоат, метоксибензоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, b-гидроксибутират, гликоллат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и тому подобное. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, образованные с хлороводородной, щавелевой или фумаровой кислотой.

Следующая группа иллюстрирует соединения, входящие в объем настоящего изобретения:

5-(4-фторфенил)тио-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-хлорфенил)тио-3-(1-(пент-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-метил-1Н-индол,

5-(2-бромфенил)тио-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-иодфенил)тио-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-метоксифенил)тио-3-(-1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-иодфенил)тио-3-(1-(пент-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-этоксифенил)тио-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-этоксифенил)тио-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-пропоксифенил)тио-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид,

5-(2-изопропоксифенил)тио-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-изопропоксифенил)тио-3-(1-(изобутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидробромид,

5-(3-бутоксифенил)тио-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидроиодид,

5-(2-изобутоксифенил)тио-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-изобутоксифенил)тио-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолацетат,

5-(3-втор-бутоксифенил)тио-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-трет-бутоксифенил)тио-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолпропионат,

5-(4-трет-бутоксифенил)тио-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-пиридинил)тио-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолдеканоат,

5-(4-пиридинил)тио-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-фенетил)тио-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолкаприлат,

5-(4-фенбутил)тио-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорфенил)тио-3-(1-(неопентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индолакрилат,

5-(4-бромфенил)тио-3-(1-(пент-3-ил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-бромфенил)тио-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индолформиат,

5-(3-иодфенил)тио-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-метоксифенил)тио-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индолизобутират,

5-(4-метоксифенил)тио-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-этоксифенил)тио-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-2-метил 1Н-индолкапроат,

5-(2-пропоксифенил)тио-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-пропоксифенил)тио-3-(1-(втор-бутил) пиперидин-4-ил)-1Н-индолгептаноат,

5-(3-изопропоксифенил)тио-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-бутоксифенил)тио-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индолпропиолат,

5-(4-бутоксифенил)тио-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-втор-бутоксифенил)тио-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат,

5-(4-втор-бутоксифенил)тио-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-трет-бутоксифенил)тио-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индолмалонат,

5-(3-пиридинил)тио-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензилтио-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индолсукцинат,

5-(3-фенпропил)тио-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-пропаноил-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолсуберат,

5-(2-метилпропаноил)-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бутаноил-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолсебацат,

5-(втор-бутаноил)-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-метилбутаноил)-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-метил-1Н-индолфумарат,

5-(3,3-диметилбутаноил)-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-гептаноил-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-ин-долбутан-1,4-диоат,

5-(3-хлорбензоил)-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фторбензоил)-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-бромбензоил)-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидробромид,

5-(2-бромбензоил)-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-иодбензоил)-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-метоксибензоил)-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-этоксибензоил)-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-этоксибензоил)-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-пропоксибензоил)-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид,

5-(3-пропоксибензоил)-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-бутоксибензоил)-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-метилбензоил)-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-этилбензоил)-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-пропилбензоил)-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-пропилбензоил)-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-бутилбензоил)-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-трифторметилбензоил)-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-трифторметоксибензоил)-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-диметиламинобензоил)-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фенилпропаноил)-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(5-фенилпентаноил)-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-пиридинкарбонил)-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фенилпропаноил)-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бутаноил-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-метил)бутаноил-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-2-метил-1Н-индол,

5-(2,2-диметил)пропаноил-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат,

5-гексаноил-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-этил)бутаноил-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-фторбензоил)-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-бромбензоил)-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-иодбензоил)-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-иодбензоил)-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-метоксибензоил)-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-этоксибензоил)-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-пропоксибензоил)-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-бутоксибензоил)-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индолгексин-1,6-диоат,

5-(4-бутоксибензоил)-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-метилбензоил)-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-этилбензоил)-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-этилбензоил)-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индолбензоат,

5-(3-пропилбензоил)-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-бутилбензоил)-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-бутилбензоил)-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-трифторметилбензоил)-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-хлорбензоат,

5-(3-трифторметоксибензоил)-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-диметиламинобензоил)-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фенилбутаноил)-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индола 4-метилбензоат,

5-(1-нафтоил)-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-пиридинкарбонил)-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-фенил)карбоксамидо-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-метил-1Н-индола 2,4-динитробензоат,

5-(N-бензил)карбоксамидо-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(2-(4-хлорфенил)этил))карбоксамидо-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола 4-гидроксибензоат,

5-(N-(2-(3-метилфенил)этил))карбоксамидо-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(3-(2-метоксифенил)пропил))карбоксамидо-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(4-(4-трифторметилфенил)бутил)) карбоксамидо-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола 3-метоксибензоат,

5-(N-(4-хлорфенил))карбоксамидо-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-бензил)карбоксамидо-3-(1-(3-пентил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(2-фенетил))карбоксамидо-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1Н-индол,

5-(N-(3-фенпропил))карбоксамидо-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(3-фенпропил))карбоксамидо-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфталат,

5-(N-(4-фенбутил))карбоксамидо-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-метил-N-этансульфонил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-этил-N-пропансульфонил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-изопропансульфонил)амино-3-(1-(3-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-пропил-N-бутансульфонил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-изобутансульфонил)амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолметансульфонат,

5-(N-втор-бутансульфонил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-трет-бутансульфонил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-бутил-N-бензолсульфонил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-диэтиламиносульфонил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-метил-1Н-индол,

5-(N,N-дипропиламиносульфонил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-диизопропиламиносульфонил) амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-дибутиламиносульфонил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-этансульфонил)амино-3-(1-(3-пентил) пиперидин-4-ил)-1Н-индолфенилсульфонат,

5-(N-пропансульфонил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-изопропансульфонил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-бутансульфонил)амино-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-изобутансульфонил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-изопропил-N-втор-бутансульфонил) амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N-(трет-бутил)сульфонил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-диэтиламиносульфонил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-дипропиламиносульфонил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метил-1Н-индол,

5-(N,N-диизопропиламиносульфонил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(N,N-дибутиламиносульфонил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

N-этил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-изопропил-N'-(3-(1-втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-метокси)фенил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-этокси)фенил-N'-(2-метил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-этокси)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-этокси)фенил-N'-(3-(1-(2-гексил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-пропокси)фенил-N'-(3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевинафенилацетат,

N-(3-бутокси)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевинагидрохлорид,

N-(2,3-дибром)фенил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-бром-3-иод)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3,4-дифтор)фенил-N'-(3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-хлор-4-бром)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-бром-4-фтор)фенил-N'-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2,4-дииод)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-хлор-5-иод)фенил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-фтор-6-иод)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-фтор-5-хлор)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-фенетил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-фенбутил)N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-трифторметил)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-фенил)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-пропил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-бутил-N'-(3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-метокси)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-этокси)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-пропокси)фенил-N'-(2-метил-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-пропокси)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-бутокси)фенил-N'-(3-пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-бутокси)фенил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевинафумарат,

N-(2-метокси)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2,3-дибром)фенил-N'-(3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-бром-3-иод)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3,4-дифтор)фенил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-хлор-4-бром)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-бром-4-фтор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2,4-дииод)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-хлор-5-иод)фенил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(2-фтор-6-иод)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-фтор-5-хлор)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(3-фенпропил)-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-трифторметил)фенил-N'-(3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-(4-фенил)фенил-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина,

N-пентил-N'-(3-(1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(1-бутен-4-ил)-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(1-пентен-5-ил)-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевинагидрохлорид,

N-(3-пентен-5-ил)-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-гексен-6-ил)-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-гексен-6-ил)-N'-(3-(1-неопентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-циклобутил-N'-(3-(1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-циклогентил-N'-(3-(1-пентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-хлор)фенил-N'-(2-метил-3-(1-пропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-бром)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бром)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-фтор)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-иод)фенил-N'-3-(1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-иод)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-метокси)фенил-N'-(3-(1-бутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-этокси)фенил-N'-(3-(1-пентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пропокси)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-пропокси)фенил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-бутокси)фенил-N'-(3-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бутокси)фенил-N'-(3-(1-бутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-формил)фенил-N'-(3-(1-пентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-ацетил)фенил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пропаноил)фенил-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-пропаноил)фенил-N'-(3-(1-неопентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-метилтио)фенил-N'-(3-(1-бутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-этилтио)фенил-N'-(3-(1-пентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пропилтио)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-пропилтио)фенил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бутилтио)фенил-N'-(3-(1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-бутилтио)фенил-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-метил)фенил-N'-(3-(1-пропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-этил)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-этил)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-пропил)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-изопропил)фенил-N'-(3-(1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-бутил)фенил-N'-(3-(1-пропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-метоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-этоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пропоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-этил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-пропоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-бутоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-неопентил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2,3-дибром)фенил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бром-3-иод)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3,4-дифтор)фенил-N'-(3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-хлор-4-бром)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бром-4-фтор)фенил-N'-(3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2,4-дииод)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-хлор-5-иод)фенил-N'-(3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-фтор-6-иод)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-фтор-5-хлор)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-фенбутил)фенил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-фенил-N-пропил-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-фенил-N-бутил-N'-(3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-метил-N-пропил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-этил-N-изопропил-N'-(3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N,N-дипропил-N'-(3-(1-изобутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-бутил-N-пропил-N'-(3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-бутил-N-изопропил-N'-(3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-гексил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бутен-4-ил)-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пентен-5-ил)-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(1-гексен-6-ил)-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-гексен-6-ил)-N'-(3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-циклопропил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-циклопентил-N'-(3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-мочевина,

N-циклооктил-N'-(3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) мочевина,

N-(2-хлор)фенил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-бром)фенил-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-фтор)фенил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-иод)фенил-N'-(2-метил-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-фенил)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) мочевина,

N-(4-этокси)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-этокси)фенил-N'-(3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-пропокси)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-изопропокси)фенил-N'-(3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-бутокси)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-формил)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-формил)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-ацетил)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-пропаноил)фенил-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-этилтио)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-этилтио)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-пропилтио)фенил-N'-(3-пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-изопропилтио)фенил-N'-(3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-метил)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-этил)фенил-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-пропил)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-изопропил)фенил-N'-(3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-бутил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бутил)фенил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-метоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-этоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(4-этоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-пропоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бутоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2,3-дибром)фенил-N'-(3-(1-изопропиллиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бром-3-иод)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3,4-дифтор)фенил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-хлор-4-бром)фенил-N'-(3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-бром-4-фтор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2,4-дииод)фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил) пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-хлор-5-иод)фенил-N'-(3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(2-фтор-6-иод)фенил-N'-(3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-фтор-5-хлор)фенил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-(3-фенпропил)фенил-N'-(3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина,

N-этил-N-фенил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N-изопропил-N-фенил-N'-(3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N-этил-N-метил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N-метил-N-изопропил-N'-(3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N-этил-N-пропил-N'-(3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N-этил-N-бутил-N'-(3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил) мочевина,

N-пропил-N-изопропил-N'-(3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N,N-диизопропил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

N,N-дибутил-N'-(3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-ил)мочевина,

5-изопропоксикарбониламино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этил-1H-индол,

5-(1-бутен-4-илокси)карбониламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолгидрохлорид,

5-(1-пентен-5-илокси)карбониламино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(1-бутен-4-илокси)карбониламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-пентен-5-илокси)карбониламино-3-(1-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-гексен-6-илокси)карбониламино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-гексен-6-илокси)карбониламино-3-(1(неопентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-хлорфенокси)карбониламино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-фторфенокси)карбониламино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-бромфенокси)карбониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-бромфенокси)карбониламино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-иодфенокси)карбониламино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-метоксифенокси)карбониламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-этоксифенокси)карбониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-этокси)феноксикарбониламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-пропоксифенокси)карбониламино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-бутоксифенокси)карбониламино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-бутоксифенокси)карбониламино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-циклобутоксикарбониламино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-циклооктилоксикарбониламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(бутоксиметокси)карбониламино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-(этоксипропокси)карбониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол,

5-бутоксикарбониламино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-2-пропил-1H-индол,

5-(2-бутен-4-илокси)карбониламино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-пентен-5-илокси)карбониламино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(1-гексен-6-илокси)карбониламино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-гексен-6-илокси)карбониламино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-хлорфенокси)карбониламино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-фторфенокси)карбониламино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-фторфенокси)карбониламино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-бромфенокси)карбониламино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-иодфенокси)карбониламино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-иодфенокси)карбониламино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-хлорфенокси)карбониламино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-метоксифенокси)карбониламино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-2-этил-1H-индолцитрат,

5-(3-этоксифенокси)карбониламино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(4-пропоксифенокси)карбониламино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(2-пропоксифенокси)карбониламино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-(3-бутоксифенокси)карбониламино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-циклопропоксикарбониламино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-циклогексилоксикарбониламино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1H-индол,

5-циклооктилоксикарбониламино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(пропоксиэтокси)карбониламино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-метоксибутокси)карбониламино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(ацетил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(бутироил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(пентаноил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгликоллат

5-(2-метилбутаноил)амино-3-(1-(втор-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2,2-диметилпропаноил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(гептаноил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(циклооктилкарбонил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол;

5-(4-фенилбутаноил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(феноксиацетил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-феноксибутаноил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(бутоксиацетил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-этоксибутаноил)амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолтартрат,

5-(бутоксикарбонилацетил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-бутоксикарбонилбутаноил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид,

5-бензоиламино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолпропан-сульфонат,

5-бензоиламино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолфумарат,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)-N-метиламино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолнафталин-1-сульфонат,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)-N-этиламино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-бромбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-иодбензоил)-N-пропиламино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-этилбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(4-пропилбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-пропилбензоил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-бутилбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-этоксибензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-этоксибензоил)-N-изопропиламино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-пропоксибензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бутоксибензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-бутоксибензоил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-пентоксибензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-гексилоксибензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-гептилоксибензоил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-октилоксибензоил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-октилоксибензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-октилоксибензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-метилтиобензоил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-пропилтиобензоил)-N-бутиламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-пропилтиобензоил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-бутилтиобензоил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-нитробензоил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-цианбензоил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(диметиламино)бензоил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(диэтиламино)бензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-(дипропиламино)бензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-трифторметоксибензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-трифторметоксибензоил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-формилбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-ацетилбензоил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(пропаноил)бензоил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-(пропаноил)бензоил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(бутаноил)бензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(бензоил)бензоил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-метансульфонилбензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-этансульфонилбензоил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бутансульфонилбензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-бутансульфонилбензоил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фенилбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2,3-дибром)бензоиламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бром-3-иод)бензоиламино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3,4-дифтор)бензоиламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-хлор-4-бром)бензоиламино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бром-4-фтор)бензоиламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2,4-дииод)бензоиламино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлор-5-иод)бензоиламино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фтор-6-иод)бензоиламино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фтор-5-хлор)бензоиламино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

5-(2-тиеноил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-изобутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(втор-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(трет-бутил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-пентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(2-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолнафталин-2-сульфонат,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(3-пентил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-неопентил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-гексил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(пропаноил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индолмандалат,
5-(2-метилпропаноил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-метил-4-бутин-1-оил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-метилбутаноил)-N-метиламино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(гекс-3-еноил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(циклогексанацетил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(циклогептилкарбонил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фенилбутаноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(5-фенилпентаноил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-феноксипропаноил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(5-феноксилентаноил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-пропоксипропаноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(5-метоксипентаноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-((3-пропоксикарбонил)пропаноил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-((5-метоксикарбонил)пентаноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(бензоил-N-этил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-бензоиламино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид,
5-бензоил-N-пропиламино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-бензоиламино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлорбензоил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бромбензоил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-этилбензоил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-этилбензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-пропилбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-бутилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бутилбензоил)амино-3-(1-бутилпилеридин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-этоксибензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-пропоксибензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-бутоксибензоил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-пентилоксибензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-пентилоксибензоил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-гексилоксибензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-гексилоксибензоил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-метилтиобензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-этилтиобензоил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-пропилтиобензоил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-нитробензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-цианбензоил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-(диметиламино)бензоил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(диэтиламино)бензоил)-N-пропиламино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-(диэтиламино)бензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(дибутиламино)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-трифторметоксибензоил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(4-(формил)бензоил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(формил)бензоил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(ацетил)бензоил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-(пропаноил)бензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(бутаноил)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(бутаноил)бензоил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(бензоил)бензоил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-(метансульфонил)бензоил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-(пропансульфонил)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бутансульфонилбензоил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фенилбензоил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2,3-дибром)бензоил-N-изопропиламино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бром-3-иод)бензоиламино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3,4-дифтор)бензоиламино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-хлор-4-бром)бензоиламино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-бром-4-фтор)бензоиламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2,4-дииод)бензоиламино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-хлор-5-иод)бензоиламино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фтор-6-иод)бензоиламино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фтор-5-хлор)бензоиламино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)-N-бутиламино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-тиеноил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-тиеноил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(2-фуроил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-изобутилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(втор-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-пентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,
5-(3-фуроил)амино-3-(1-(2-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фуроил)амино-3-(1-(3-пентил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фуроил)амино-3-(1-неопентилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

5-(3-фуроил)амино-3-(1-гексилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

N-[пиридин-2-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[фур-3-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[пиразол-3-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[тиазол-2-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[хинолин-4-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[имидиазол-4-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

N-[фур-3-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол,

N-[пиримидин-5-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

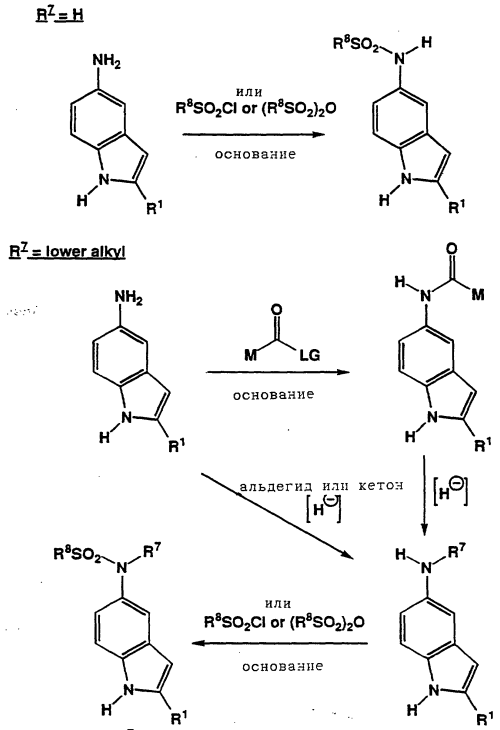
N-[индол-2-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол,

N-[изоксазол-5-ил]-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Соединения по настоящему изобретению получают способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими, как в общем описанные в патенте США № 4443451, который включен в данное описание путем ссылки. Хотя простые индолы, необходимые для получения соединений по настоящему изобретению, в сущности коммерчески доступны, их получение описано у Robinson, The Fisher Indol Synthesis, Wiley, New York (1983); Hamel et al., Journal of Organic Chemistry, 59, 6372 (1994); и Russell et al., Organic Preparations and Procedures International, 17. 391 (1985).

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NR^7SO_2R^8$, можно получить путем первоначального модифицирования соответствующего 5-аминоиндола. Когда R^7 представляет водород, 5-аминоиндол подвергают взаимодействию с подходящим сульфонилгалогенидом или -ангидридом для получения соответствующего сульфонамида. Но когда R^7 представляет низший алкил, 5-аминоиндол сначала ацилируют и затем восстанавливают подходящим гидридным восстановителем. В соответствии с другим вариантом 5-аминоиндол может быть подвергнут гидроалкилированию подходящим альдегидом или кетоном в присутствии подходящего гидридного восстановителя с получением соответственно замещенного индола. Эти замещенные индолы затем подвергают взаимодействию с сульфонилгалогенидом или -ангидридом с получением соответствующего сульфонамида. Эти химические процессы показаны на схеме I синтеза, где M представляет метокси, этокси, метил, этил, пропил или изопропил, LG представляет хлор или бром и R^1, R^7 и R^8 - такие, как определенные выше.

Схема I синтеза



Когда R^7 должен быть водородом, раствор 5-аминоиндола в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир или диметилформамид, при температуре от примерно температуры окружающей среды до примерно 0°C подвергают взаимодействию с коммерчески доступным R^8-сульфонилгалогенидом или R^8-сульфоновым ангидридом в присутствии подходящего основания, такого как пиридин или триэтиламин. Полученный сульфонамид может быть выделен путем разбавления реакционной смеси водой, регулирования pH и экстрагирования несмешивающимся с водой растворителем, таким как дихлорметан. Продукт можно использовать для дальнейшего взаимодействия, как он извлечен, или очищенным путем хроматографии или путем перекристаллизации из подходящего растворителя.

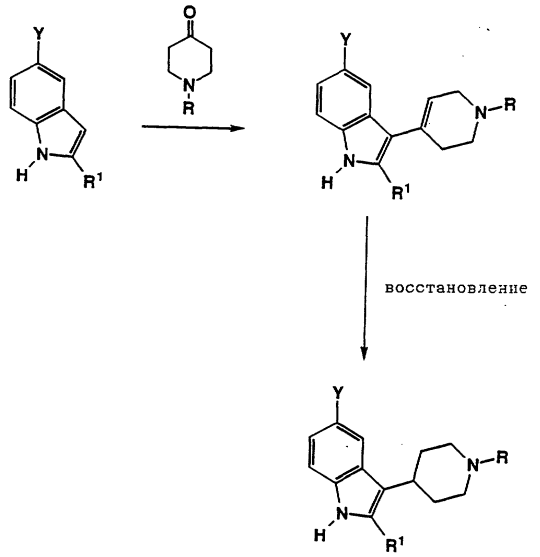
Когда R^7 должен быть низшим алкилом, раствор 5-аминоиндола в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диоксан или диэтиловый эфир, при температуре от примерно температуры окружающей среды до примерно 0°C подвергают взаимодействию с соединением структуры M-C(O)-галоген в присутствии подходящего основания, такого как пиридин или триэтиламин. Полученное соединение выделяют путем разбавления реакционной смеси водой и экстрагирования несмешивающимся с водой растворителем, таким как дихлорметан. Этот ацилированный продукт может быть либо очищен путем хроматографии, либо непосредст-

венно использован на последующей стадии. Ацилированный продукт затем растворяют в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, при температуре от примерно температуры окружающей среды до примерно 0°С и обрабатывают подходящим гидридным восстановителем, таким как диборан или литийалюминийгидрид. Реакционную смесь перемешивают в течение 1-24 ч и затем обрабатывают водным раствором сульфата натрия. Полученную суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Продукт можно использовать для дальнейшей реакции как он есть, очищенным путем хроматографии или перекристаллизованным из подходящего растворителя.

В соответствии с другим вариантом раствор 5-аминоиндола в растворителе, подходящем для азеотропного удаления воды, таком как толуол, бензол или циклогексан, подвергают взаимодействию при нагревании с обратным холодильником с подходящим альдегидом или кетоном, таким как формальдегид, ацетальдегид, пропаналь, бутаналь или ацетон, в присутствии 0,1-10%-ного источника протонов, такого как п-толуолсульфоновая кислота. По завершении реакции удаляют при пониженном давлении летучие вещества и остаток вновь растворяют в алканоле, таком как метанол или этанол. Затем этот раствор подвергают воздействию условий гидрирования или обрабатывают подходящим гидридным восстановителем, таким как борогидрид натрия или, предпочтительно, цианборогидрид натрия, в присутствии безводной кислоты, такой как хлороводород. Реакционную смесь затем разбавляют водой, обрабатывают основанием и экстрагируют несмешивающимся с водой растворителем, таким как дихлорметан. Продукт можно использовать для дальнейшей реакции как он есть, очищенным путем хроматографии или перекристаллизованным из подходящего растворителя. Этот продукт далее обрабатывают коммерчески доступным R^8-сульфонилгалогенидом или R^8-сульфоновым ангидридом так, как описано выше, с получением целевых сульфонамидов.

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-S-R^2$, $-C(O)R^3$ или $-C(O)NR^4R^{15}$, получают путем первоначального преобразования 5-броминдола в 5-бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол или 5-бром-3-(1-пиперидин-4-ил)-1Н-индол. Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NR^5R^6$, $-NHC(Q)NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)OR^{12}$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$, получают путем первоначального преобразования 5-нитро- или 5-аминоиндола в 5-нитро- или 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол или в соответствующий 5-нитро- или 5-амино-(1-пиперидин-4-ил)-1Н-индол. Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NR^7SO_2R^8$ или $-NR^{13}C(O)R^{14}$, могут быть получены путем преобразования подходящим образом замещенного индола в соответствии 3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол или 3-(1-пиперидин-4-ил)-1Н-индол. Эти химические процессы показаны на схеме II синтеза, где Y представляет нитро, амино, бром, $-NR^{13}C(O)R^{14}$ или $NR^7SO_2R^8$ и R, R^1, R^7, R^8, R^{13} и R^{14} - такие, как определено выше.

Схема II синтеза



5-Замещенный индол конденсируют с 4-пиперидоном в присутствии подходящего основания с получением соответствующего 5-замещеннного-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола. Реакцию осуществляют путем первоначального растворения избыточного количества основания, обычно гидроксида натрия или калия, в низшем алканоле, обычно метаноле или этаноле. Затем добавляют индол и два эквивалента 4-пиперидона и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 8-72 ч.

Полученные 5-замещенные-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолы могут быть выделены из реакционной смеси путем добавления воды. Соединения, выпавшие в осадок, можно извлекать непосредственно путем фильтрования, а другие можно экстрагировать путем регулирования pH раствора и экстрагирования несмешивающимся с водой растворителем, таким как этилацетат или дихлорметан. Извлеченные соединения можно использовать непосредственно на последующих стадиях или сначала очистив путем хроматографии на силикагеле или перекристаллизации из подходящего растворителя.

5-Замещенные-3-(1-замещенные-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолы можно использовать для получения других соединений по настоящему изобретению или, если требуется, гидрировать над катализатором на основе благородного металла, таким как палладий на угле, с получением соответствующих 5-замещенных-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индолов. Когда Y представляет бром, используют такой

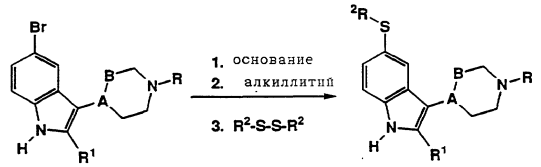
катализатор гидрирования, как сульфидированная платина на угле, оксид платины или смешанная каталитическая система, состоящая из сульфидированной платины на угле и оксида платины, чтобы предотвратить гидрогенолиз 5-бром-заместителя во время восстановления тетрагидропиридильной двойной связи. Растворитель для гидрирования может состоять из низшего алканола, такого как метанол или этанол, тетрагидрофурана или смешанной растворительной системы из тетрагидрофурана и этилацетата. Гидрирование можно осуществлять при начальном давлении водорода 20-80 фунтов на кв.дюйм (1,4-5,6 кг/см^2), предпочтительно 50-60 фунтов на кв.дюйм (3,5-4,2 кг/см^2), при 0-60°C, предпочтительно при температуре от температуры окружающей среды до 40°C, в течение времени от 1 ч до 3 дней. В зависимости от конкретного субстрата для доведения реакции до завершения могут потребоваться дополнительные порции водорода. Полученные описанным образом 5-замещенные-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолы выделяют путем удаления катализатора фильтрованием с последующей концентрацией растворителя реакционной смеси при пониженном давлении. Извлеченный продукт можно использовать непосредственно на последующих стадиях или дополнительно очищенным путем хроматографии или путем перекристаллизации из подходящего растворителя.

В качестве альтернативы гидрированию 5-замещенные-3-(1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил)-1H-индолы можно преобразовать при желании в соответствующие 5-замещенные-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолы путем обработки трифторуксусной кислотой и триэтилсиланом, 5-замещенный-3-(1-замещенный-1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридинил)-1H-индол растворяют в трифторуксусной кислоте, к которой добавляют избыточное количество (1,1-10,0 эквивалентов) триэтилсилана. Реакционную смесь перемешивают примерно при температуре окружающей среды в течение от примерно 1 до примерно 48 ч, после чего реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток обрабатывают 2H гидроксидом натрия или калия и смесь экстрагируют несмешивающимся с водой растворителем, таким как дихлорметан или диэтиловый эфир. Полученный 5-замещенный-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индол при необходимости очищают путем колоночной хроматографии.

Для специалиста в данной области техники понятно, что 5-нитро-заместитель может быть восстановлен до или после конденсации подходящим 4-пиперидоном. Кроме того, при необходимости нитрогруппу и 1,2,3,6-тетрагидропиридинильную двойную связь можно гидрировать одновременно.

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет -S-R^2, получают из соответствующих 5-бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолов или 5-бром-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолов так, как показано на схеме III синтеза, где A, B, R^1 и R^2 - такие, как определенные выше, и R представляет C$_1$-C$_4$-алкил.

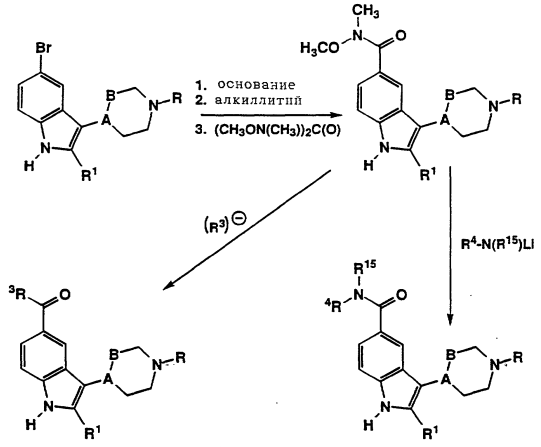
Схема III синтеза



5-Бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолы или 5-бром-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолы в подходящем апротонном растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, охлаждают до примерно 0°C и обрабатывают гидридом калия, чтобы депротонировать индольное ядро в положении 1. Для этого депротонирования пригодны и другие гидриды, но полученная соль калия более растворима в типичных растворителях для этой реакции. Затем реакционную смесь охлаждают до примерно -78°C и осуществляют металлогалогенный обмен путем добавления двух эквивалентов трет-бутиллития. К этому дианионному раствору добавляют затем подходящий дисульфид и дают реакционной смеси согреться до температуры окружающей среды. Соединение по настоящему изобретению выделяют путем обработки реакционной смеси водным основанием, таким как гидроксид натрия или калия, и затем экстрагирования несмешивающимся с водой растворителем, таким как диэтиловый эфир или дихлорметан. Затем продукт реакции очищают путем колоночной хроматографии.

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)R^3 или C(O)NR^{4}R^{15}, получают из соответствующих 5-бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолов или 5-бром-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолов так, как показано на схеме IV синтеза, где A, B, R^1, R^3, R^4 и R^{15} такие, как определенные выше, и R представляет C$_1$-C$_4$-алкил.

Схема IV синтеза



Дианион 5-бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-бром-3-(1-замещенного-пиперидин-4-ил)-1H-индола, получен-

ный так, как описано выше, обрабатывают затем N,N'-диметил-N,N'-диметоксимочевиной. Полученный N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-1H-индол выделяют путем обработки реакционной смеси водным основанием, таким как гидроксид натрия или калия, и затем экстрагированием несмешивающимся с водой растворителем, таким как диэтиловый эфир или дихлорметан. Затем продукт реакции очищают путем колоночной хроматографии.

Соединение по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)-R^3, получают путем осуществления взаимодействия раствора N-метил-N-метокси-5-карбоксиамидо-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при примерно 0°C с подходящим реагентом, таким как арил- или алкиллитий или алкиловый или ариловый реагент Гриньяра. Указанные реагенты либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Арил- или алкиллитиевые реагенты целесообразно получать путем обработки подходящего арил- или алкилгалогенида н-бутиллитием. Ариловые или алкиловые реагенты Гриньяра могут быть получены путем обработки подходящего арил-или алкилгалогенида магнием. Представляющие интерес соединения могут быть выделены путем обработки водой с последующим экстрагированием несмешивающимся с водой растворителем, таким как диэтиловый эфир или дихлорметан, и затем очищением путем хроматографии или путем перекристаллизации из подходящего растворителя.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)R^3, можно также получить путем осуществления взаимодействия дианиона 5-бром-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-бром-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола с подходящим ариловым или алкиловым N-метил-N-метоксикарбоксамидом. Эти карбоксамиды получают из соответствующих карболовых кислот и N-метил-N-метоксиамина при стандартных условиях образования пептидной связи с использованием N,N'-дициклогексилкарбодиимида.

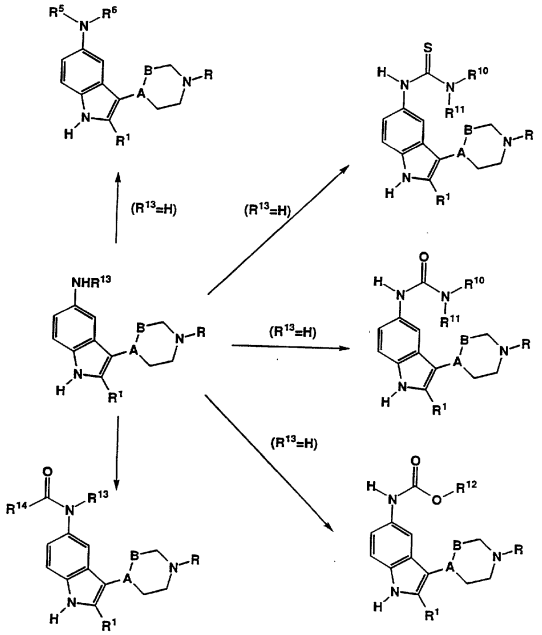
Соединения по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)NR^4R^{15}, получают путем осуществления взаимодействия раствора N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, при примерно 0°C с анионом подходящего амина. Эти анионы получают обработкой подходящего амина н-бутиллитием. Представляющие интерес соединения могут быть выделены путем обработки водой с последующим экстрагированием несмешивающимся с водой растворителем, таким как диэтиловый эфир или дихлорметан, и затем очищением путем хроматографии или путем перекристаллизации из подходящего растворителя.

В соответствии с другим вариантом соединения по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)NR^4R^{15}, получают, подвергая подходящую индол-5-карбоновую кислоту и подходящий амин воздействию стандартных условий образования пептидной связи. Индол-5-карбоновая кислота в подходящем растворителе может быть обработана оксалилхлоридом, тионилхлоридом или фосфористым трибромидом в подходящем растворителе (например, толуоле) с получением соответствующего галогенангидрида кислоты. Галогенангидрид в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране или диметилформамиде) может быть обработан амином формулы: HNR^4R^{14} в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, пиридин или диметиламинопиридин, с получением целевого соединения. Продукт может быть выделен путем обработки водой с последующим экстрагированием несмешивающимся с водой растворителем, таким как диэтиловый эфир, этилацетат или дихлорметан, и затем очищением путем хроматографии или путем перекристаллизации из подходящего растворителя.

В соответствии с предпочтительным вариантом соединения по настоящему изобретению, где X представляет -C(O)NR^4R^{15}, получают путем осуществления взаимодействия подходящей индол-5-карбоновой кислоты с подходящим амином в присутствии типичных реагентов для образования пептидной связи, таких как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DDC) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDC).

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет -NR^5R^6, -NHC(Q)$NR^{10}R^{11}$, -NHC(O)OR^{12} или -NR^{13}C(O)R^{14}, получают путем осуществления взаимодействия подходящего 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола с подходящим электрофилом. Эти реакции показаны на схеме V синтеза, где A, B, R^1, R^5, R^6, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} - такие как описанные выше, и R представляет C_1-C_4-алкил.

Схема V синтеза



Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NR^4R^5$, получают путем обработки раствора 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран, ацетонитрил или диметилформамид, подходящим электрофилом, таким как трифторметансульфоновый ангидрид или N-карбэтоксифталимид, в присутствии подходящего основания, такого как пиридин или триэтиламин. Продукт реакции выделяют путем выпаривания растворителя реакционной смеси при пониженном давлении. Продукт может быть очищен путем хроматографии или путем кристаллизации из подходящего растворителя.

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NHC(Q)NR^{10}R^{11}$, получают путем обработки раствора 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола в подходящем растворителе, таком как хлороформ или дихлорметан, подходящим изоцианатом, изотиоцианатом, карбамоилхлоридом или карбамоилбромидом. Подходящие карбамоилхлориды можно получить путем обработки амина формулы: $HNR^{10}R^{11}$ фосгеном. При использовании карбамоилхлорида или карбамоилбромида реакции проводят в присутствии подходящего основания. Подходящие основания включают амины, обычно используемые в качестве акцепторов кислот, такие как пиридин или триэтиламин, или коммерчески доступные полимерные основания, такие как поливинилпиридин. При необходимости используют избыточное количество изоцианата, изотиоцианата, карбамоилхлорида или карбамоилбромида, чтобы обеспечить полное реагирование исходного амина. Реакции проводят при температуре от примерно температуры окружающей среды до примерно 80°C в течение времени от примерно трех часов до примерно трех дней. Обычно продукт можно выделить путем промывки реакционной смеси водой и концентрирования оставшейся органики при пониженном давлении. Но при использовании избыточного количества изоцианата, изотиоцианата, карбамоилхлорида или карбамоилбромида может оказаться целесообразным добавление полимерного первичного или вторичного амина, такого как аминометилированный полистирол, для реагирования с избыточным реагентом. Выделение продуктов реакций, в которых бы использован полимерный реагент, значительно упрощается и требует лишь фильтрования реакционной смеси и затем концентрирования фильтрата при пониженном давлении. Продукт этих реакций может быть при необходимости очищен путем хроматографии или перекристаллизации из подходящего растворителя. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению, которые являются мочевинами, могут быть преобразованы в соответствующую тиомочевину путем обработки реагентом Лоессона (Lawesson) [2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид] или пентасульфидом фосфора.

Соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NHC(O)OR^{12}$, получают путем осуществления взаимодействия 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола с подходящим образом замещенным хлорформиатом в присутствии подходящего амина при условиях, описанных в предшествующем абзаце. Аналогичным образом, соединения по настоящему соединению, где X представляет $-NR^{13}C(O)R^{14}$, получают путем осуществления взаимодействия 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола с подходящим хлоридом, бромидом или ангидридом карбоновой кислоты, необязательно, в присутствии катализатора ацилирования, такого как диметиламинопиридин, в присутствии подходящего основания, такого как те, что описаны выше.

В соответствии с другим вариантом соединения по настоящему изобретению, где X представляет $-NR^{13}C(O)R^{14}$, получают путем осуществления взаимодействия 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индола с подходящим галогенидом карбоновой кислоты, ангидридом карбоновой кислоты или карбоновой кислотой в присутствии обычных реагентов для образования пептидной связи, таких как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDC). Нанесенная на полимер форма EDC уже описана (Tetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993)) и очень полезна для получения соединений по

настоящему изобретению. Продукт этих реакций выделяют и очищают так, как описано выше.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что порядок выполнения стадий получения соединений по настоящему изобретению во многих случаях не важен. Например, соединения, где X представляет $-NR^7-SO_2R^8$, можно получить, подвергая 5-амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолы или 5-амино-3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолы воздействию условий, показанных на схеме I. Аналогичным образом, 5-аминоиндол может быть подвергнут последовательности реакций, показанной на схеме V, до реакции с 4-пиперидоном, показанной на схеме II. Специалисту будет также понятно, что соединения, где R представляет H, могут быть получены путем конденсирования 4-пиперидона с подходящим образом замещенным индолом с получением соответствующих 3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолов, которые при необходимости могут быть затем гидрированы. В соответствии с другим вариантом подходящим образом замещенный 4-пиперидон может быть в любой момент процесса синтеза заменен 1-бензил-4-пиперидоном. Бензильная группа может быть затем удалена при стандартных условиях гидрирования, после того, как закончатся реакции, с которыми вторичный амин был бы несовместим. Можно также 3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индолы восстановить в соответствующие 3-(пиперидин-4-ил)-1H-индолы в любом удобном месте последовательности реакций синтеза. Указанные варианты ясно показаны в следующих далее получениях и примерах.

Получение I. 5-Бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Получение 5-бром-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола.

К раствору 56,11 г (306 ммоль) гидроксида калия в 300 мл метанола добавляли 38 мл (306 ммоль) 1-метил-4-пиперидона, а затем 30,0 г (153 ммоль) 5-бром-1H-индола. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 1,5 л воды. Полученное белое твердое вещество отфильтровывали, промывали последовательно водой и диэтиловым эфиром и затем высушивали в вакууме с получением 44,6 г (100%) 5-бром-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола.

Каталитическое гидрирование.

К раствору 44,6 г (153 ммоль) 5-бром-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола в 1,95 л тетрагидрофурана добавляли 9,0 г оксида платины. Реакционную смесь гидрировали при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2) и температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, получив в результате 32,6 г (73,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

МС (m/e): 293(M^+)

Вычислено для $C_{14}H_{17}N_2Br$:

Теория: C 57,32; H 5,96; N 9,69.

Найдено: C 57,35; H 5,84; N 9,55.

Получение II. N-Метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

К суспензии 0,72 г (3,58 ммоль) гидрида калия в 16,0 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли раствор 1,0 г (3,41 ммоль) 5-бром-3-(1-метил-пиперидин-4-ил)-1H-индола в 16,0 мл тетрагидрофурана и перемешивали раствор в течение примерно 30 мин. Полученную смесь охлаждали до примерно -78°C и добавляли к ней через канюлю 4,4 мл (7,5 ммоль) трет-бутиллития, который был предварительно охлажден до -78°C. Спустя примерно 15 мин добавляли 0,66 г (3,41 ммоль) N,N'-диметил-N,N'-диметоксимочевины и давали реакционной смеси постепенно согреться до температуры окружающей среды. Затем реакционную смесь обрабатывали 5H гидроксидом натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем флэш-хроматографии (элюирование смесью этилацетат:метанол:толуол = 4,5:0,5:0,2) дала 0,61 г (60%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 301(M^+).

ИК: 1632 см$^{-1}$.

Вычислено для $C_{17}H_{23}N_3O_2$ 0,25 H_2O:

Теория: C 66,75; H 7,74; N 13,73.

Найдено: C 66,47; H 7,72; N 13,69.

Получение III. 2-Метил-2-амино-1H-индол.

К раствору 2,0 г (11,4 ммоль) 2-метил-5-нитро-1H-индола в 100 мл смеси этанол:тетрагидрофуран (1:1) добавляли 0,25 г 5%-ного палладия на угле. Суспензию гидрировали при температуре окружающей среды при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Через 5 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получив в результате 1,5 г темно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали путем флэш-хроматографии (элюирование градиентом дихлорметана, содержащего 0-3% метанола) с получением 1,19 г (71,7%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневых пластинок.

Т.пл. = 154-156°C.

МС (m/e): 147(M+1).

Вычислено для $C_9H_{10}N_2$:

Теория: C 73,94; H 6,89; N 19,16.

Найдено: C 74,15; H 6,93; N 19,27.

Многие 5-(C_1-C_4-алкил)амино-1H-индолы, необходимые для получения соединений по на-

стоящему соединению, можно получить способом, описанным в получении IV.

Получение IV. 5-Метиламино-1Н-индол.

А. Получение N-этоксикарбонил-5-амино-1Н-индол.

К раствору 4,27 г (32,3 ммоль) 5-амино-1Н-индола в 50 мл тетрагидрофурана добавляли 5,4 мл (38,8 ммоль) триэтиламина, после чего реакционную смесь охлаждали до 0°С. Затем к этому раствору добавляли по каплям 3,4 мл (35,5 ммоль) этилхлорформиата. Через 4 ч реакционную смесь разбавляли 1Н HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно 1Н HCl, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,4 г темного масла. Это масло очищали путем флэш-хроматографии (элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 0-2,5% метанола) с получением 4,95 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого вещества.

Т.пл. = 113-114°С.

МС (m/e): 204(M^+).

Вычислено для $C_{11}H_{12}N_2O_2$:

Теория: С 64,69; Н 5,92; N 13,72.

Найдено: С 64,76; Н 5,92; N 13,76.

В. Восстановление N-этоксикарбонил-5-амино-1Н-индола.

К суспензии 6,3 г (164,5 ммоль) литийалюминийгидрида в 50 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям раствор 4,8 г (23,5 ммоль) N-этоксикарбонил-5-амино-1Н-индола в 40 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до тех, пока не был израсходован исходный материал, что было определено путем тонкослойной хроматографии. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и обрабатывали насыщенным водным раствором сульфата натрия для разложения лишнего литийалюминийгидрида. Полученную суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получив в результате 3,6 г темного твердого вещества. Твердое вещество подвергали флэш-хроматографии (элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 0-2% метанола) с получением 3,3 г (97,1%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

МС (m/e): 146(M^+).

Вычислено для $C_9H_{10}N_2$:

Теория: С 73,94; Н 6,90; N 19,16.

Найдено: С 73,78; Н 6,94; N 19,04.

Все 5-сульфонамидо-1Н-индолы, необходимые для получения соединений по настоящему соединению, можно получить путем обработки 5-амино-1Н-индола подходящим сульфонилхлоридом так, как описано в получении V.

Получение V. 5-Метансульфонамидо-1Н-индол.

К раствору 2 г (15,1 ммоль) 5-амино-1Н-индола в 25 мл тетрагидрофурана добавляли 2,4 мл (17,2 ммоль) триэтиламина. При охлаждении реакционной смеси в ледяной бане добавляли к ней по каплям 1,23 мл (15,6 ммоль) метансульфонилхлорида. Через 3,5 ч реакционную смесь распределяли между 1Н раствором гидроксида натрия и этилацетатом. Органическую фазу экстрагировали два раза 1Н раствором гидроксида натрия. Все натрийгидроксидные фазы объединяли, регулировали кислотой до pH 5 и хорошо экстрагировали этилацетатом. Эти органические фазы объединяли, промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате 3,0 г твердого вещества пурпурного цвета. Это твердое вещество кристаллизовали из смеси циклогексан-этил-ацетат с получением 2,5 г (78,6%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллов светло-пурпурного цвета.

Т.пл. = 133-135°С.

МС (m/e): 210(M^+).

Вычислено для $C_9H_{13}N_2O_2S$:

Теория: С 51,41; Н 4,79; N 13,32.

Найдено: С 51,16; Н 4,93; N 13,27.

Получение VI. 5-Амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

А. Из 5-нитро-1Н-индола.

К раствору 10,38 г (185 ммоль) гидроксида калия в 200 мл метанола добавляли 10,0 г (61,7 ммоль) 5-нитро-1Н-индола, а затем 13,96 г (123 ммоль) 1-метил-4-пиперидона. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней в атмосфере азота. Затем реакционной смеси давали остыть до температуры окружающей среды и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали метанолом. Это твердое вещество высушивали в вакууме при 50°С. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол=92,5:7,5). Содержавшие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Объединив это твердое вещество с тем, что было выделено непосредственно из реакционной смеси, получили 13,79 г (87%) 5-нитро-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола.

К раствору 38,2 г (145 ммоль) 5-нитро-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 1,9 л этанола и 30 мл 5Н HCl добавляли 10,0 г 5%-ного палладия на угле. Реакционную смесь гидрировали при температуре окружающей среды в течение 18 ч при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/$см^2$). Далее реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток вновь раство-

ряли в этаноле. Раствор концентрировали до примерно 500 мл и давали продукту возможность кристаллизоваться. Отфильтровав кристаллы, получили 48,9 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде этанолового сольвата дихлороводородной соли.

Т.пл. = 310-320°С (разлож.).

МС (m/e): 229(M^+).

Вычислено для $C_{14}H_{19}N_3 \cdot 2HCl \cdot C_2H_6O$:

Теория: С 55,17; Н 7,81; N 12,06.

Найдено: С 55,23; Н 7,61; N 12,30.

В. Через 5-амино-1Н-индол.

К раствору 1,29 г (20 ммоль) гидроксида калия в 10 мл метанола добавляли 1,32 г (10 ммоль) 5-амино-1Н-индола, а затем 2,46 мл (20 ммоль) 1-метил-4-пиперидона. Далее реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли 20 мл воды и отфильтровывали осадок. Твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этилацетат-метанол с получением 1,11 г (48,9%) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (т.пл. 200-203°С). Рыжевато-коричневое твердое вещество подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол:гидроксид аммония=100:20:0,5), получив в результате 0,99 г 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в виде твердого вещества кремового цвета (т.пл. 212-215°С (этилацетат-метанол)).

МС (m/e): 227(M^+).

Вычислено для $C_{14}H_{17}N_3$:

Теория: С 73,98; Н 7,54; N 18,49.

Найдено: С 73,76; Н 7,48; N 18,22.

К раствору 11,3 г (50 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 250 мл метанола добавляли 3,0 г 5%-ного палладия на угле. Смесь гидрировали при комнатной температуре и начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2) в течение 18 ч. Далее реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получив в результате темную смолу, которую суспендировали в гексане с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

МС (m/e): 229(M^+).

Получение VII. 4-Хлор-N-метил-N-метоксибензамид.

К раствору 11,38 г (116,7 ммоль) N-метокси-N-метиламингидрохлорида в 700 мл 1Н гидроксида натрия добавляли раствор 18,56 г (106,04 ммоль) 4-хлорбензоилхлорида в 200 мл дихлорметана и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 18 ч разделяли фазы и оставшуюся водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате 27,9 г (95%) указанного в заголовке соединения в виде светлого масла.

МС (m/e): 165(M^+).

ИК: 3011, 2974, 2938, 1634 см$^{-1}$.

Получение VIII. 5-Карбокси-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 5,8 г (90 ммоль) гидроксида калия в 50 мл метанола добавляли 4,83 г (30 ммоль) индол-5-карбоновой кислоты, а затем 7,4 мл (60 ммоль) 1-метил-4-пиперидона, и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное масло растворяли в 200 мл воды. Раствор постепенно нейтрализовали добавлением 18 мл 5Н хлороводородной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали, получив в результате 6,09 г твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в 100 мл 0,5Н гидроксида натрия, раствор фильтровали и фильтрат обрабатывали 50 мл 1Н хлороводородной кислоты. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получив в результате 5,46 г (71%) указанного в заголовке соединения.

Т.пл. = 249°С.

МС (m/e): 256(M^+).

Вычислено для $C_{15}H_{16}N_2O_2$:

Теория: С 70,29; Н 6,29; N 10,93.

Найдено: С 70,02; Н 6,39; N 11,02.

Получение IX. 5-Карбокси-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

5-Этоксикарбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Раствор 0,513 г (2 ммоль) 5-карбокси-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 5,1 мл этанола охлаждали в ледяной бане, добавляя при этом по каплям 0,51 мл серной кислоты. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Уже громогенный раствор выливали в 50 мл холодной воды и затем подщелачивали его насыщенным гидроксидом аммония. Светло-желтый осадок собирали путем фильтрования и перекристаллизовывали из этанола с получением 0,24 г (42%) целевого соединения в виде светло-желтых кристаллов.

Т.пл. = 249°С.

МС (m/e): 284(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{20}N_2O_2$:

Теория: С 71,81; Н 7,09; N 9,85.

Найдено: С 71,97; Н 7,25; N 9,71.

5-Этоксикарбонил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 3,24 г (11,3 ммоль) 5-этоксикарбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 100 мл этанола добавляли 0,8 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 18 ч при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2

кг/см^2). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаточное масло, которое, постояв при комнатной температуре, кристаллизовалось, перекристаллизовывали из 30 мл ацетонитрила с получением 1,79 г (55%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 155-157°С.

МС (m/e): 286(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{22}N_2O_2$:

Теория: С 71,30; Н 7,74; N 9,78.

Найдено: С 71,07; Н 7,88; N 9,73.

Омыление и протонирование.

Смесь 0,859 г (3 ммоль) 5-этоксикарбонил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола, 6,0 мл этанола и 6 мл 2Н гидроксида натрия нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Отгоняли из полученного раствора этанол и оставшийся водный раствор нейтрализовали 2,4 мл 5Н хлороводородной кислоты. Полученное масло, суспендированное в воде, обрабатывали небольшим количеством дихлорметана и охлаждали. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и ацетоном и затем перекристаллизовывали из 15 мл воды с получением 0,308 г (40%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. > 280°С.

МС (m/e): 258(M^+).

Вычислено для $C_{15}H_{18}N_2O_2$:

Теория: С 69,74; Н 7,02; N 10,84.

Найдено: С 69,66; Н 7,03; N 10,92.

Получение X. Получение полистиролизоцианатной смолы.

К перемешанной суспензии 50 г (61 ммоль) аминометилированного полистирола (1,22 ммоль/г) в 800 мл толуола добавляли 193 мл (366 ммоль) 1,9М фосгена в толуоле. После перемешивания реакционной смеси в течение 10 мин добавляли 67 мл (482 ммоль) триэтиламина и реакционную смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и извлеченное твердое вещество промывали 10 раз дихлорметаном. В результате получили светло-розовую смолу, смешанную с белым твердым веществом. Эту твердую смесь вновь суспендировали в 700 мл дихлорметана, перемешивали 10 мин и затем фильтровали и хорошо промывали дихлорметаном. Полученное твердое вещество опять суспендировали, перемешивали и промывали дихлорметаном, получив в результате целевую смолу.

ИК (KBr): 2252 см$^{-1}$ (характерный пик для -N=C=O).

Пример 1. 5-Фенилтио-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К суспензии 0,21 г (1,05 ммоль) гидрида калия в 5,0 мл тетрагидрофурана при 0°С добавляли раствор 0,3 г (1,0 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в 5 мл тетрагидрофурана и полученный раствор перемешивали примерно 30 мин. Полученную смесь охлаждали до примерно -78°С и добавляли к ней через канюлю 1,47 мл (2,3 ммоль) трет-бутиллития, предварительно охлажденного до -78°С. Спустя примерно 15 мин, добавляли 0,43 г (2 ммоль) дифенилдисульфида и давали реакционной смеси постепенно согреться до температуры окружающей среды. Затем реакционную смесь обрабатывали 5Н гидроксидом натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем флэш-хроматографии (элюирование смесью этилацетат:метанол:толуол=4,5:0,5:0,2) с последующей перекристаллизацией из смеси гексан-диэтиловый эфир дали 0,28 г (85,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Т.пл. = 147-150°С.

МС (m/e): 322(M^+).

Вычислено для $C_{20}H_{22}N_2S$:

Теория: С 74,49; Н 6,89; N 8,69.

Найдено: С 74,27; Н 6,96; N 8,77.

Способом, подробно описанным в примере 1, получали соединения примеров 2-5.

Пример 2. 5-(4-Метоксифенил)тио-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,3 г (1,0 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,55 г (1,99 ммоль) ди(4-метоксифенил)дисульфида получили 0,28 г (64,0%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл. = 160-162°С

МС(m/e): 352(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{24}H_4OS$:

Теория: С 71,55; Н 6,86; N 7,95.

Найдено: С 71,67; Н 6,89; N 8,24.

Пример 3. 5-Бензилтио-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,325 г (1,11 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,55 г (2,22 ммоль) дибензилдисульфида получили 0,065 г (17,0%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл = 138-141°С.

МС (m/e): 336(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{24}N_2S$: Теория: С 74,96; Н 7,19; N 8,33 Найдено: С 75,55; Н 7,32; N 7,95.

Пример 4. 5-(Пиридин-2-ил)тио-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,3 г (1,0 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,44 г (1,99 ммоль) ди(пиридин-2-ил)дисульфида получили 0,12 г (37,0%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл = 83°С.

МС (m/e): 323(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3S$.

Теория: С 70,55; Н 6,54; N 12,99.

Найдено: С 70,25; Н 6,60; N 12,80.

Пример 5. 5-(4-Хлорфенил)тио-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,4 г (1,36 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,78 г (2,73 ммоль) ди(4-хлорофенил)дисульфида получили 0,39 г (79,6%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл = 148-150°С.

МС (m/e):356(M^+).

Вычислено для $C_{20}H_{21}N_2SCl$:

Теория: С 67,30; Н 5,93; N 7,85.

Найдено: С 67,47; Н 6,10; N 7,84.

Пример 6. 5-Бензоил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 0,41 мл (0,73 ммоль) фениллития в 4,0 мл тетрагидрофурана при 0°С добавляли 0,10 г (0,33 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) в 2,0 мл тетрагидрофурана. Через 1 ч реакционную смесь быстро охлаждали добавлением 2Н гидроксида натрия и полученную смесь хорошо экстрагировали диэтиловым эфиром. Далее эфирные экстракты промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол=10:1) с получением 0,096 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 101°С.

МС (m/e): 319(M^+).

ИК: 1644 $см^{-1}$.

Вычислено для $C_{21}H_{22}N_2O \cdot H_2O$:

Теория: С 74,48; Н 7,19; N 8,33.

Найдено: С 74,85; Н 7,00; N 8,67.

Способом, подробно описанным в примере 6, получали соединения примеров 7-9.

Пример 7. Моногидрат 5-ацетил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорида.

Из 0,30 г (1,0 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 3,56 мл (4,98 ммоль) метиллития получили 5-ацетил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол, который преобразовали в его хлороводородную соль. В результате получили 0,153 г (60%) указанного в заголовке соединения.

Т.пл = 65°С.

МС (m/e): 256(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$:

Теория: С 61,82; Н 7,46; N 9,01.

Найдено: С 62,13; Н 7,86; N 9,24.

Пример 8. 5-Пентаноил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 1,66 мл (2,67 ммоль) н-бутиллития получили 5-пентаноил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол, который преобразовали в его хлороводородную соль. В результате получили 0,124 г (63%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, которое кристаллизовали из смеси этанол-диэтиловый эфир.

Т.пл. = 242-245°С.

МС (m/e): 299(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{26}N_2O \cdot HCl$:

Теория: С 68,15; Н 8,13; N 8,37.

Найдено: С 67,89; Н 8,05; N 8,64.

Пример 9. 5-Фенилацетил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,30 г (1,0 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 2,5 мл (5,0 ммоль) бензилмагнийхлорида получили 0,22 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл = 69°С.

МС (m/e): 333(M^+).

ИК: 1662 $см^{-1}$.

Вычислено для $C_{22}H_{24}N_2O$:

Теория: С 79,48; Н 7,28; N 8,43.

Найдено: С 79,68; Н 7,47; N 8,61.

Пример 10. 5-(4-Метоксибензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 0,35 мл (2,82 ммоль) 4-метокси-1-бромбензола в 3,0 мл тетрагидрофурана при -78°С добавляли 1,83 г (2,93 ммоль) н-бутиллития и реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78°С. К этому раствору добавляли 0,17 г (0,56 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) в 2,0 мл тетрагидрофурана. Давали реакционной смеси постепенно согреться до температуры окружающей среды и затем быстро охлаждали добавлением 2Н гидроксида натрия. Полученную смесь хорошо экстрагировали диэтиловым эфиром. Далее эфирные экстракты промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол=10:1) с получением 0,135 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (m/e): 349(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{24}N_2O_2$:

Теория: С 75,84; Н 6,94; N 8,04.

Найдено: С 75,85; Н 7,11; N 8,06.

Способом, подробно описанным в примере 10, получали соединения примеров 11-19.

Пример 11. 5-(4-Фторбензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,36 мл (4,98 ммоль) 4-фтор-1-бромбензола получили 0,158 г (71%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 89°С.

МС (m/e): 336(M^+).

Пример 12. 5-(4-Метилбензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,41 мл (3,32 ммоль) 4-метил-1-бромбензола получили 0,180 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Т.пл. = 92°С.

МС (m/e): 332(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{24}N_2O$:

Теория: С 79,48; Н 7,28; N 8,43.

Найдено: С 79,60; Н 7,40; N 8,54.

Пример 13. 5-(4-Трифторметилбензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,15 г (0,50 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,35 мл (2,49 ммоль) 4-трифторметил-1-бромбензола получили 0,122 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Т.пл. = 160-162°С.

МС (m/e): 386(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{21}N_2OF_3$:

Теория: С 68,38; Н 5,48; N 7,25.

Найдено: С 68,54; Н 5,72; N 7,47.

Пример 14. 5-(4-Трифторметоксибензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,17 г (0,56 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,49 мл (3,32 ммоль) 4-трифторметокси-1-бромбензола получили 0,157 г (69%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 172-175°С.

МС (m/e): 402(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{21}N_2O_2F_3$:

Теория: С 65,66; Н 5,26; N 6,96.

Найдено: С 65,86; Н 5,45; N 7,20.

Пример 15. 5-(4-Диметиламинобензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,80 мл (3,98 ммоль) 4-диметиламино-1-бромбензола получили 0,159 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 103-104°С.

МС (m/e): 361(M^+).

Вычислено для $C_{23}H_{27}N_3O \cdot 0,5H_2O$:

Теория: С 74,56; Н 7,62; N 11,34.

Найдено: С 74,46; Н 7,53; N 11,04.

Пример 16. 5-(2-Нафтоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,60 мл (3,32 ммоль) 2-бромнафталина получили 0,178 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 92°С.

МС (m/e): 368(M^+).

Пример 17. 5-(2-Пиридинкарбонил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,32 мл (3,32 ммоль) 2-бромпиридина получили 0,089 г (42%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 90°С.

МС (m/e): 319(M^+).

Пример 18. 5-(N-Фенилкарбоксамидо)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 0,20 г (0,66 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 0,30 мл (3,32 ммоль) анилина получили 0,118 г (53%) указанного в заголовке соединения в виде светло-рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 97°С.

МС (m/e): 333(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 0,25H_2O$:

Теория: С 74,64; Н 7,01; N 12,43.

Найдено: С 74,29; Н 7,06; N 12,51.

Пример 19. 5-(N-Бензилкарбоксамидо)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,2 г (4,0 ммоль) N-метил-N-метокси-5-карбоксамидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола (получение II) и 2,2 мл (20,0 ммоль) бензиламина получили 0,788 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Т.пл. = 87°С.

МС (m/e): 347(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{25}N_3O$:

Теория: С 76,05; Н 7,25; N 12,09.

Найдено: С 76,06; Н 7,51; N 12,35

Пример 20. 5-(4-Хлорбензоил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К суспензии 0,21 г (1,05 ммоль) гидрида калия в 5,0 мл тетрагидрофурана при 0°С добавляли раствор 0,3 г (1,0 ммоль) 5-бром-3-(1-метилпиперидина-4-ил)-1Н-индола в 5 мл тетрагидрофурана и полученный раствор перемешивали примерно 30 мин. Полученную смесь охлаждали до примерно -78°С и добавляли к ней через канюлю 1,47 мл (2,3 ммоль) трет-бутил-лития, предварительно охлажденного до -78°С. Спустя примерно 15 мин, добавляли раствор 1,0 г (5,0 ммоль) N-метил-N-метокси-4-хлорбензамида (получение VII) в 3,0 мл тетрагидрофурана. Давали реакционной смеси постепенно согреться до температуры окружающей среды и затем быстро охлаждали добавлением 2Н гидроксида натрия. Смесь хорошо экстрагировали диэтиловым эфиром и эфирные экстракты промывали насыщенным водным хлоридом натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью этилацетат: метанол=95:5) с получением указанного

в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 133°С.

МС (m/e): 352(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{21}N_2OCl \cdot 0,5H_2O$:

Теория С 69,70; Н 6,13; N 7,74.

Найдено: С 70,02; Н 6,20; N 7,93.

Пример 21. 5-Метансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 1,2 г (21,4 ммоль) гидроксида калия в 12 мл метанола добавляли 1,0 г (4,76 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола, а затем 0,76 мл (6,2 ммоль) 1-метил-4-пиперидона. Гомогенный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч под азотом. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и доводили pH раствора от 14 до 8-9 добавлением кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме, получив в результате 1,3 г (89,6%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 210-214°С.

МС (m/e): 305(M^+).

Вычислено для $C_{15}H_{19}N_3O_2S$:

Теория С 58,99; Н 6,27; N 13,76.

Найдено: С 59,00; Н 6,20; N 13,74.

Способом, подробно описанным в примере 21, получали соединения примеров 22-29.

Пример 22. N-Метил-5-метансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,23 г (5,5 ммоль) N-метил-5-метансульфониламино-1Н-индола и 0,88 мл (7,1 ммоль) 1-метил-4-пиперидона получили 1,4 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде кристаллического порошка рыжевато-коричневого цвета.

Т.пл. = 198-202°С.

МС (m/e): 319(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{21}N_3O_2S$:

Теория С 60,16; Н 6,63; N 13,16.

Найдено: С 60,30; Н 6,76; N 12,97.

Пример 23. 2-Метил-5-метансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,37 г (6,1 ммоль) 2-метил-5-метансульфониламино-1Н-индола и 0,98 мл (7,9 ммоль) 1-метил-4-пиперидона получили 0,65 г (33,3%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Т.пл. = 176-184°С.

МС (m/e): 320(M+1).

Вычислено для $C_{16}H_{21}N_3O_2S$:

Теория С 60,16; Н 6,63; N 13,16.

Найдено: С 60,39; Н 6,48; N 13,10.

Пример 24. 5-Этансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,45 г (6,5 ммоль) 5-этансульфониламино-1Н-индола и 1,03 мл (8,4 ммоль) 1-метил-4-пиперидона получили 1,23 г (59,7%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-оранжевых кристаллов.

Т.пл. = 224-226°С.

МС (m/e): 319(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{21}N_3O_2S$:

Теория С 60,16; Н 6,63; N 13,16.

Найдено: С 60,45; Н 6,69; N 13,22.

Пример 25. 5-(N,N-Диметиламино)сульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,17 г (4,89 ммоль) 5-(N,N-диметиламино)сульфониламино-1Н-индола и 0,78 мл (6,4 ммоль) 1-метил-4-пиперидона получили 1,19 г (72,6%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка.

Т.пл. = 207-208°С.

МС (m/e): 334(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{22}N_4O_2S$:

Теория: С 57,46; Н 6,63; N 16,75.

Найдено: С 57,69; Н 6,71; N 16,60.

Пример 26. 5-Метансульфониламино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,50 г (7,1 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола и 1,25 мл (9,3 ммоль) 1-этил-4-пиперидона получили 1,34 г (58,8%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого кристаллического порошка.

Т.пл. = 218-219°С (разлож.).

МС (m/e): 320(M+1).

Вычислено для $C_{16}H_{21}N_3O_2S$:

Теория: С 60,16; Н 6,63; N 13,16.

Найдено: С 59,89; Н 6,39; N 13,24.

Пример 27. 5-Метансульфониламино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,50 г (7,1 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола и 1,4 мл (9,3 ммоль) 1-пропил-4-пиперидона получили 2,1 г (88,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

Т.пл. = 217-218,5°С (разлож.).

МС(m/e): 334(M+1).

Вычислено для $C_{17}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 61,23; Н 6,95; N 12,60.

Найдено: С 61,51; Н 7,23; N 12,30.

Пример 28. 5-Метансульфониламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,0 г (4,76 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола и 0,873 мл (6,2 ммоль) 1-изопропил-4-пиперидона получили 1,02 г (64,2%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 211-213°С (разлож.).

МС (m/e): 333(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 61,23; Н 6,95; N 12,60.

Найдено: С 60,95; Н 6,87; N 12,60.

Пример 29. 5-Метансульфониламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,0 г (4,7 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола и 0,96 мл (6,2 ммоль) 1-бутил-4-пиперидона получили 1,4 г (84,8%) указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

Т.пл. = 202-204°С.

МС (m/e): 347(M^+).

Вычислено для $C_{18}H_{25}N_3O_2S$:

Теория: С 62,22; Н 7,25; N 12,09.

Найдено: С 62,10; Н 7,11; N 12,28.

Пример 30. 5-Метансульфониламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

К раствору 0,815 г (2,67 ммоль) 5-метансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 125 мл метанола добавляли 0,815 г 5%-ного палладия на угле. Смесь гидрировали при температуре окружающей среды в течение 18 ч при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаточное масло очищали путем флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол=90:10). Содержавшие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и добавляли к нему щавелевую кислоту. Суспензию фильтровали с получением 0,261 г (25%) указанного в заголовке соединения.

Т.пл. = 119,1°С.

МС (m/e): 307(M^+).

Пример 31. 5-(N-Метил)метансульфониламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Следуя процедуре, подробно описанной в примере 30, гидрировали 0,807 г (2,53 ммоль) 5-(N-метил)метансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 22) с получением 0,075 г (9,3%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого пенообразного вещества.

МС (m/e): 322 (M+1).

Вычислено для $C_{16}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 59,79; Н 7,21; N 13,07.

Найдено: С 59,62; Н 7,33; N 12,82.

Пример 32. 2-Метил-5-метансульфониламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 0,45 г (1,41 ммоль) 2-метил-5-метансульфониламино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 23) в 125 мл метанола добавляли 0,11 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь гидрировали при температуре окружающей среды и начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Через 18 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали путем радиальной хроматографии (силикагель 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид =100:5:0,5), получив в результате 0,21 г желтого пенообразного вещества, которое затем осаждали из смеси этилацетат-гексаны с получением 0,18 г (39,7%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 124-128°С.

МС (m/e): 321 (M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 59,79; Н 7,21; N 13,07.

Найдено: С 59,88; Н 7,24; N 13,33.

Способом, подробно описанным в примере 32, получали соединения примеров 33-38.

Пример 33. 5-Этансульфониламино-3-(1-металпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Гидрировали 0,70 г (2,2 ммоль) 5-этансульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 24) с получением 0,545 г (77,4%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 176-178°С.

МС (m/e): 322(M+1).

Вычислено для $C_{16}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 59,79; Н 7,21; N 13,07.

Найдено: С 60,07; Н 7,22; N 12,79.

Пример 34. 5-(N,N-диметиламино)сульфониламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Гидрировали 0,66 г (2,0 ммоль) 5-(N,N-диметиламино)сульфониламино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 25) с получением 0,333 г (50,2%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

Т.пл. = 179-181°С (разлож.).

МС (m/e): 336(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{24}N_4O_2S$: Теория С 57,12; Н 7,19; N 16,65.

Найдено: С 57,38; Н 7,27; N 16,87.

Пример 35. 5-Метансульфониламино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Гидрировали 0,96 г (3,0 ммоль) 5-метансульфониламино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 26) с получением 0,531 г (55,0%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

Т.пл. = 179-181°С.

МС (m/e): 321 (M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{23}N_3O_2S$:

Теория: С 59,79; Н 7,21; N 13,07.

Найдено: С 59,50; Н 7,11; N 12,81.

Пример 36. 5-Метансульфониламино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Гидрировали 1,0 г (3,0 ммоль) 5-метансульфониламино-3-(1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола (пример 27) с получением 0,376 г (37,2%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

Т.пл. = 87-90°С.

МС (m/e): 335(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{25}N_3O_2S$:

Теория: С 60,87; Н 7,51; N 12,53.

Найдено: C 61,12; H 7,32; N 12,70.

Пример 37. 5-Метансульфониламино-3-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Гидрировали 0,75 г (2,25 ммоль) 5-метансульфониламино-3-(1-изопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола (пример 28) с получением 0,310 г (41,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 104-108°C.

МС (m/e): 335(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: C 53,63; H 6,40; N 9,87.

Найдено: C 53,38; H 6,34; N 9,66.

Пример 38. 5-Метансульфониламино-3-(1-бутилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Гидрировали 1,05 г (3,02 ммоль) 5-метансульфониламино-3-(1-бутил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола (пример 29) с получением 0,255 г (24,0%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого пенообразного вещества.

Т.пл. = 78°C.

МС (m/e): 349(M^+).

Вычислено для $C_{18}H_{27}N_3O_2S$:

Теория C 61,86; H 7,79; N 12,02.

Найдено: C 61,66; H 7,74; N 11,87.

Пример 39. 5-Бензолсульфониламино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

К раствору 2,00 г (5,74 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индола в 50,0 мл дихлорметана добавляли 1,63 г (20,7 ммоль) пиридина и раствор охлаждали до 0°C. Далее к этому охлажденному раствору добавляли по каплям раствор 2,23 г (12,6 ммоль) бензолсульфонилхлорида в 50 мл дихлорметана. Давали реакционной смеси постепенно согреться до температуры окружающей среды. Через 24 ч реакционную смесь промывали 100 мл воды и оставшуюся органику концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде и доводили pH до 14 добавлением гидроксида натрия. Затем водную фазу хорошо экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Водные фазы объединяли, доводили pH до 10 путем добавления кислоты и опять экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол=3:1. Эти органические экстракты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Объединенные остатки подвергали флэш-хроматографии (элюирование градиентной системой дихлорметан:метанол: аммонийгидроксид=100:10:0,5 до 100:11:0,5) с получением 0,83 г (39,1%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 246-249°C.

МС (m/e): 370(M+1).

Вычислено для $C_{20}H_{23}N_3O_2S$:

Теория:C 65,02; H 6,27; N 11,37.

Найдено: C 64,78; H 6,09; N 11,44.

Пример 40. 5-(4-Иодбензолсульфонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Следуя процедуре, подробно описанной в примере 39, использовали 0,791 г (3,45 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индола и 1,1 г (3,62 ммоль) 4-иодбензолсульфонилхлорида с получением 0,809 г (47,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = > 250°C.

МС (m/e): 495(M^+).

Вычислено для $C_{20}H_{22}IN_3O_2S$:

Теория C 48,49; H 4,48; N 8,48.

Найдено: C 48,68; H 4,47; N 8,26.

Пример 41. 5-(Ди(трифторметансульфонил))амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1H-индолгидрохлорид.

К суспензии 1,00 г (2,87 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1H-индолдигидрохлорида в 100 мл дихлорметана добавляли 2,5 мл (14,3 ммоль) диизопропилэтиламина, а затем 1,06 мл (6,3 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида. Через 20 мин реакционную смесь промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (элюирование дихлорметаном, содержавшим 15% метанола) с получением 5-(ди(трифторметансульфонил))амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1H-индола. Это вещество преобразовывали в его хлороводородную соль и кристаллизовали из ацетонитрила, получив в результате 0,34 г (22,3%) указанного в заголовке соединения.

Т.пл. = 175-185°C (разлож.).

МС (m/e): 493(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{17}N_3O_4S_2F_6 \cdot HCl$:

Теория: C 36,27; H 3,23; N 7,93.

Найдено: C 36,48; H 3,58; N 7,85.

Пример 42. 5-(Метоксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

К смеси 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1H-индола и 15,0 мг (0,131 ммоль) поливинилпиридина в 3,0 мл дихлорметана добавляли 4,3 мг (0,0458 ммоль) метилхлорформиата. Реакционную смесь перемешивали 18 ч при температуре окружающей среды. Затем к этой смеси добавляли 170 мг (0,137 ммоль) аминометилированного полистирола и реакционную смесь перемешивали еще 18 ч. Далее, реакционную смесь фильтровали и выпаривали летучие вещества, получив в результате 10,2 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 287(M^+).

Соединения примеров 43-50 получали способом, подробно описанным в примере 42.

Пример 43. 5-(Этоксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1H-индола и 4,97 мг (0,0458 ммоль) этилхлорформиата получили

11,1 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 301(M^+).

Пример 44. 5-(Пропоксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 5,62 мг (0,0458 ммоль) пропилхлорформиата получили 11,2 мг (81%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 316(M^+).

Пример 45. 5-(Аллилоксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 5,5 мг (0,0458 ммоль) аллилхлорформиата получили 9,7 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 314(M^+).

Пример 46. 5-((2-Метоксиэтил)карбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,0567 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 8,65 мг (0,062 ммоль) 2-метоксиэтилхлорформиата получили 10,25 мг (54%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 332(M^+).

Пример 47. 5-(Циклопентилоксикарбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,0567 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 9,27 мг (0,062 ммоль) циклопентилхлорформиата получили 18,1 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 342(M^+).

Пример 48. 5-(Феноксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 7,2 мг (0,0458 ммоль) фенилхлорформиата получили 13,9 мг (91%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 350(M^+).

Пример 49. 5-((4-Метоксифенил)оксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,0567 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,1 мг (0,062 ммоль) 4-метоксифенилхлорформиата получили 13,4 мг (63%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 380(M^+).

Пример 50. 5-((4-Хлорфенил)оксикарбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,0567 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-ин-дола и 11,1 мг (0,062 ммоль) 4-хлорфенилхлорформиата получили 18,1 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

Пример 51. N-Метил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

К раствору 2,0 г (5,74 ммоль) моноэтанолята 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индолдигидрохлорида и 5 мл (36 ммоль) триэтиламина в 100 мл дихлорметана добавляли 0,74 мл (12,6 ммоль) метилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 15 мин и затем промывали 100 мл воды. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали из ацетонитрила с получением 1,05 г (64%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 287(M+1).

Вычислено для $C_{16}H_{22}N_4O$:

Теория: С 69,11; Н 7,74; N 19,56.

Найдено: С 69,37; Н 7,82; N 19,67.

Пример 52. N-Фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевинагидрохлорид.

К раствору 2,0 г (5,74 ммоль) моноэтанолята 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-иидолдигидрохлорида и 5 мл (36 ммоль) триэтиламина в 100 мл дихлорметана добавляли 1,37 мл (12,6 ммоль) фенилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 15 мин и затем промывали 100 мл воды. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали из ацетонитрила с получением 1,40 г (70%) N-фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевины.

Этот материал растворяли в метаноле и добавляли к нему эквивалент метанольного раствора хлороводорода. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении и остаточное масло кристаллизовали из этанола с получением указанного в заголовке соединения.

Т.пл. = 215-220°С.

МС (m/e): 348(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{24}N_4O \cdot HCl$:

Теория: С 65,53; Н 6,55; N 14,56.

Найдено: С 65,27; Н 6,43; N 14,35.

Пример 53. N-Этил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

К раствору 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола в 3,0 мл хлороформа добавляли 9,3 мг (0,131 ммоль) этилизоцианата. Реакционную смесь перемешивали 48 ч, после чего добавляли к ней 0,23 г (0,131 ммоль) аминометилированного полистирола и перемешивали реакционную смесь еще 18 ч. Далее реакционную смесь фильтровали и выпаривали летучие вещества, получив в результате 16,1 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

Соединения примеров 54-75 получали способом, подробно описанным в примере 53.

Пример 54. N-Пропил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,1 мг (0,131 ммоль) пропилизоцианата получили 5,8 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 315(M^+).

Пример 55. N-Аллил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,1 мг (0,131 ммоль) аллилизоцианата получили 19,6 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 313(M^+).

Пример 56. N-Изопропил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,13 мг (0,131 ммоль) изопропилизоцианата получили 21,9 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 315(M^+).

Пример 57. N-н-Бутил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,1 мг (0,131 ммоль) н-бутилизоцианата получили 20,6 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 329(M^+).

Пример 58. N-Циклогексил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,37 мг (0,131 ммоль) циклогексилизоцианата получили 20,1 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 355(M^+).

Пример 59. N-(1-Этоксикарбонил-2-метилпропил)-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 14,56 мг (0,0852 ммоль) этил 2-изоцианат-3-метилбутирата получили 25,0 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 401(M^+).

Пример 60. N-(4-Фтор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 9,9 мг (0,072 ммоль) 4-фторфенилизоцианата получили 20,7 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 367(M^+).

Пример 61. N-(4-Хлор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,0 мг (0,072 ммоль) 4-хлорфенилизоцианата получили 21,4 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 383(M^+).

Пример 62. N-(4-Метил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 9,6 мг (0,072 ммоль) 4-метилфенилизоцианата получили 23,7 мг (99%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 363(M^+).

Пример 63. N-(3-Трифторметил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,0 мг (0,0852 ммоль) 3-трифторметилфенилизоцианата получили 26,0 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 417(M^+).

Пример 64. N-(4-Метокси)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 10,7 мг (0,072 ммоль) 4-метоксифенилизоцианата получили 22,4 мг (91%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 379(M^+).

Пример 65. N-(2-метокси)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 10,7 мг (0,072 ммоль) 2-метоксифенилизоцианата получили 21,7 мг (88%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 379(M^+).

Пример 66. N-(4-Метилтио)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 14,05 мг (0,0852 ммоль) 4-метилтиофенилизоцианата получили 24,1 мг (93%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 395(M^+).

Пример 67. N-(3-Ацетил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 13,7 мг (0,0852 ммоль) 3-ацетилфенилизоцианата получили 25,0 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 391(M^+).

Пример 68. N-(4-Бутоксикарбонил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 15,8 мг (0,072 ммоль) 4-карбобутоксифенилизоцианата получили 27,1 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 449(M^+).

Пример 69. N-(2-Фенил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,6 мг (0,0852 ммоль) 2-фенилфенилизоцианата получили 26,7 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 425(M^+).

Пример 70. N-(4-Фенил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,6 мг (0,0852 ммоль) 4-фенилфенилизоцианата получили 26,2 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 425(M^+).

Пример 71. N-(2,3-Дихлор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,0 мг (0,0852 ммоль) 2,3-дихлорфенилизоцианата получили 26,7 мг (98%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 417(M^+).

Пример 72. N-Бензил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 11,32 мг (0,0852 ммоль) бензилизоцианата получили 9,4 мг указанного в заголовке соединения. МС (m/e): 363(M^+)

Пример 73. N-Фенетил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 12,51 мг (0,0852 ммоль) 2-фенетилизоцианата получили 15,8 мг (65%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 377(M^+).

Пример 74. N-(α-Метилбензил)-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 12,51 мг (0,0852 ммоль) α-метилбензилизоцианата получили 24,0 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 377(M^+).

Пример 75. N-(β-(Этоксикарбонил)фенетил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,6 мг (0,0852 ммоль) этил 2-изоцианат-3-фенилпропионата получили 28,0 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 449(M^+).

Соединения примеров 76-79 получали при примерно 50°С способом, подробно описанным в примере 42.

Пример 76. N,N-Диметил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 13,0 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 6,4 мг (0,059 ммоль) диметилкарбамоилхлорида получили 13,2 мг (79%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 301(M^+).

Пример 77. N,N-Диэтил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 13,0 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 8,0 мг (0,062 ммоль) диэтилкарбамоилхлорида получили 16,05 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 329(M^+).

Пример 78. N-Метил-N-фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 13,0 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 10,1 мг (0,059 ммоль) N-метил-N-фенилкарбамоилхлорида получили 17,4 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 363(M^+).

Пример 79. 5-(Морфолин-1-ил)карбонил-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)мочевина.

Из 13,0 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 8,9 мг (0,059 ммоль) морфолин-1-карбонилхлорида получили 16,2 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 343(M^+).

Соединения примеров 80-86 получали способом, подробно описанным в примере 53.

Пример 80. N-Метил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 9,56 мг (0,098 ммоль) метилизотиоцианата получили 17,0 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 303(M^+).

Пример 81. N-Фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 13,26 мг (0,098 ммоль) фенилизотиоцианата получили 16,8 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 365(M^+).

Пример 82. N-(4-Метокси)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 16,21 мг (0,098 ммоль) 4-метоксифенилизотиоцианата получили 18,4 мг (71%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 395(M^+).

Пример 83. N-(3-Трифторметил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 19,94 мг (0,098 ммоль) 3-трифторметилфенилизотиоцианата получили 15,6 мг (55%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 433(M^+).

Пример 84. N-(2-фенил)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 20,73 мг (0,098 ммоль) 2-дифенилизотиоцианата получили 21,2 мг (74%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 441(M^+).

Пример 85. N-(2,3-Дихлор)фенил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 20,04 мг (0,098 ммоль) 2,3-дихлорфенилизотиоцианата получили 17,7 мг (62%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 433(M^+).

Пример 86. N-Бензил-N'-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)тиомочевина.

Из 15,0 мг (0,0655 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола и 14,63 мг (0,098 ммоль) бензилизотиоцианата получили 17,0 мг (86%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 379(M^+).

Пример 87. 5-Фталимидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

К раствору 0,458 г (2,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-мл)-1Н-индола в 8,0 мл дихлорметана добавляли 0,438 г (2,0 ммоль) N-карбэтоксифталимида. Реакционную смесь перемешивали 18 ч при температуре окружающей среды, после чего удаляли при пониженном давлении растворитель. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид = 100:20:0,5) с получением 0,467 г (65%) 5-фталимидо-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в виде желтого пенообразного вещества. Желтое пенообразное вещество растворяли в смеси метанол-этилацетат и к полученному раствору добавляли эквивалент щавелевой кислоты. Образовавшийся бесцветный осадок перекристаллизовывали из метанола, получив в результате 0,267 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 224°С.

МС (m/e): 359(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: С 64,13; Н 5,16; N 9,35

Найдено: С 63,88; Н 5,27; N 9,51.

Пример 88. 5-(Ацетил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 1,0 г (4,4 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 60 мл тетрагидрофурана добавляли 0,67 мл (4,8 ммоль) триэтиламина и охлаждали раствор до 0°С. Затем к этому раствору добавляли 0,32 мл (4,6 ммоль) ацетилхлорида и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате темное масло. Этот остаток очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол: аммонийгидроксид) с получением 0,20 г (16,9%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Т.пл. = 186-189°С.

МС (m/e): 269(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{19}N_3O$:

Теория: С 71,35; Н 7,11; N 15,60.

Найдено: С 71,18; Н 6,97; N 15,46.

Соединения примеров 89-110 получали способом, подробно описанным в примере 88.

Пример 89. 5-(Пропаноил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,0 г (4,4 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,74 мл (5,3 ммоль) пропаноилхлорида получили 0,287 г (23%) указанного в заголовке соединения в виде красного порошка.

Т.пл. = 170-173°С.

МС (m/e): 283(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 63,15; Н 6,31; N 10,52.

Найдено: С 62,97; Н 6,04; N 10,66.

Пример 90. 5-(Бензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,13 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,58 мл (5,0 ммоль) бензоилхлорида получили 0,477 г (28,9%) указанного в заголовке соединения в виде светло-зеленого твердого вещества.

Т.пл. = > 250°С.

МС (m/e): 331(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{21}N_3O$:

Теория: С 76,11; Н 6,39; N 12,68.

Найдено: С 75,84; Н 6,22; N 12,41.

Пример 91. 5-(4-Хлорбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,13 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,64 мл (5,0 ммоль) 4-хлорбензоилхлорида получили 0,544 г (29,9%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 224-226°С.

МС (m/e): 365(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{20}N_3OCl$:

Теория: С 68,94; Н 5,51; N 11,48.

Найдено: С 68,75; Н 5,65; N 11,63.

Пример 92. 5-(4-Метоксибензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,13 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,853 мл (5,0 ммоль) 4-метоксибензоилхлорида получили 0,367 г (20,4%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 232°С (разлож.).

МС (m/e): 361(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{23}N_3O_2$:

Теория: С 73,11; Н 6,41; N 11,63.

Найдено: С 72,86; Н 6,39; N 11,33.

Пример 93. 5-(2-Хлор-4-фторбензоил) амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 2,0 г (8,8 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 1,9 мл (9,7 ммоль) 2-хлор-4-фторбензоилх-

лорида получили 0,67 г (19,8%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 212-222°С.

МС (m/e): 383(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{19}N_3OClF$:

Теория: С 65,71; Н 4,99; N 10,95.

Найдено: С 66,00; Н 5,10; N 10,84.

Пример 94. 5-(4-Фторбензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 2,69 г (11,1 ммоль) 5-амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 1,45 мл (12,3 ммоль) 4-фторбензоилхлорида получили 2,39 г (59,0%) указанного в заголовке соединения в виде ярко-оранжевого порошка.

Т.пл. = 127-135°С (разлож.).

МС (m/e): 363(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{22}N_3OF$:

Теория: С 72,71; Н 6,10; N 11,56.

Найдено: С 72,42; Н 6,14; N 11,33.

Пример 95. 5-(2-Фуроил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,13 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,52 мл (5,0 ммоль) 2-фуроилхлорида получили 0,129 г (8,1%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 190°С (разлож.).

МС (m/e): 321(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{19}N_3O_2$:

Теория: С 71,01; Н 5,96; N 13,08.

Найдено: С 71,26; Н 6,17; N 12,85.

Пример 96. 5-(2-Тиеноил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Из 1,0 г (4,4 ммоль) 5-амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола и 0,494 мл (4,6 ммоль) 2-тиофенкарбонилхлорида получили 0,489 г (33%) указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого твердого вещества.

Т.пл. = 229-233°С (разлож.).

МС (m/e): 337(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{19}N_3OS$:

Теория: С 67,63; Н 5,67; N 12,45.

Найдено: С 67,44; Н 5,70; N 12,22.

Пример 97. 5-(Ацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 2,0 г (5,74 ммоль) этанолята 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолдигидрохлорида и 1,13 г (25,8 ммоль) ацетилхлорида получили 1,22 г (78,3%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 161-165°С (разлож.).

МС (m/e): 271(M^+).

Вычислено для $C_{16}H_{21}N_3O$:

Теория: С 70,82; Н 7,80; N 15,48.

Найдено: С 70,52; Н 7,83; N 15,37.

Пример 98. 5-(Пропаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 0,945 г (4,12 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,689 мл (4,94 ммоль) пропаноилхлорида получили 1,3 г (81,2%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 88-92°С (разлож.).

МС (m/e): 285(M^+).

Вычислено для $C_{17}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 62,83; Н 6,78; N 10,47.

Найдено: С 62,61; Н 6,84; N 10,25.

Пример 99. 5-(Триметилацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 2,0 г (5,74 ммоль) этанолята 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолдигидрохлорида и 1,78 г (14,4 ммоль) триметилацетилхлорида получили 0,623 г (34,6%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка.

Т.пл. = 214-216°С (разлож.).

МС (m/e): 313(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{27}N_3O$:

Теория: С 72,81; Н 8,68; N 13,41.

Найдено: С 72,56; Н 8,73; N 13,28.

Пример 100. 5-(Бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

Из 0,545 г (2,4 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,398 мл (2,85 ммоль) бензоилхлорида получили 0,92 г (90,5%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 130°С.

МС (m/e): 333(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{23}N_3O \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: С 65,24; Н 5,95; N 9,92.

Найдено: С 64,98; Н 6,12; N 9,84.

Пример 101. 5-(4-Фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 15,2 г (66 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 7,8 мл (66 ммоль) 4-фторбензоилхлорида получили 13,01 г (42,2%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 139-140°С (разлож.).

МС (m/e): 351(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{22}N_3OF \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 64,23; Н 5,61; N 8,99.

Найдено: С 63,96; Н 5,65; N 9,05.

Пример 102. 5-(2-Хлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,63 мл (5,0 ммоль) 2-хлорбензоилхлорида получили 0,406 г (16,8%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 209°С (разлож.).

МС (m/e): 367(M^+).

Точная масса: теория - 368,1530; найдено - 368,1531.

Пример 103. 5-(3-Хлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,62 мл (5,0 ммоль) 3-хлорбензоилхлорида получили 0,942 г

(38,9%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл. = 185°С (разлож.).

МС (m/e): 367(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{22}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 62,05; Н 5,41; N 8,68.

Найдено: С 61,77; Н 5,60; N 8,61.

Пример 104. 5-(4-Хлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,64 мл (5,0 ммоль) 4-хлорбензоилхлорида получили 0,339 г (14,0%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл. = 163°С (разлож.).

МС (m/e): 367(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{22}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 62,05; Н 5,42; N 8,68.

Найдено: С 61,92; Н 5,47; N 8,52.

Пример 105. 5-(2-Метоксибензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,74 мл (5,0 ммоль) 2-метоксибензоилхлорида получили 0,569 г (23,7%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 90°С (разлож.).

МС (m/e): 364(M^+).

Точная масса: теория - 364,2025; найдено - 364,2029.

Пример 106. 5-(3-Метоксибензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,70 г (5,0 ммоль) 3-метоксибензоилхлорида получили 0,653 г (27,2%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 152°С (разлож.).

МС (m/e): 364(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 65,12; Н 6,10; N 8,76.

Найдено: С 64,82; Н 6,38; N 8,48.

Пример 107. 5-(4-Метоксибензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,853 мл (5,0 ммоль) 4-метоксибензоилхлорида получили 0,398 г (16,6%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 151°С (разлож.).

МС (m/e): 364(M^+).

Точная масса: теория - 364,2025; найдено - 364,2032.

Пример 108. 5-(2-Фуроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

Из 1,14 г (5,0 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,52 мл (5,0 ммоль) 2-фуроилхлорида получили 0,420 г (19,1%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого вещества.

Т.пл. = 114°С (разлож.).

МС (m/e): 324(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 62,86; Н 5,73; N 9,56.

Найдено: С 63,154; Н 5,89; N 9,84.

Пример 109. 5-(2-Тиеноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

Из 0,72 г (3,14 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 0,525 мл (3,8 ммоль) 2-тиеноилхлорида получили 1,2 г указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл. = 135°С (разлож.).

МС (m/e): 339(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 58,61; Н 5,54; N 9,64.

Найдено: С 58,90; Н 5,41; N 9,89.

Пример 110. 5-(Фенилацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

Из 2,0 г (5,74 ммоль) этанолята 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолдигидрохлорида и 2,23 г (14,4 ммоль) фенилацетилхлорида получили 0,80 г указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = <90°С.

МС (m/e): 347(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{25}N_3O \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: С 65,89; Н 6,22; N 9,60.

Найдено: С 65,68; Н 6,29; N 9,83.

Пример 111. 5-(Фур-2-оил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

А. Получение 5-(2-фуроил)амино-1Н-индола.

К раствору 2,09 г (15,8 ммоль) 5-амино-1Н-индола в 20 мл тетрагидрофурана добавляли 2,6 мл (18,97 ммоль) триэтиламина и полученный раствор охлаждали в ледяной бане. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям 1,71 мл (17,4 ммоль) 2-фуроилхлорида. По окончании этого добавления охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при температуре окружающей среды. После этого реакционную смесь разбавляли водой и хорошо экстрагировали этилацетатом. Органические растворы объединяли и промывали последовательно водой, 2Н раствором гидроксида натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате темно-фиолетовое твердое вещество. Это твердое вещество подвергали флэш-хроматографии (элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 0-2% метанола). Извлеченное твердое вещество кристаллизовали из этилацетата с получением 1,8 г (50,3%) 5-(2-фуроил)амино-1Н-индола в виде бледно-фиолетовых кристаллов.

Т.пл. = 181-182°С.

МС (m/e): 227(M+1).

Вычислено для $C_{13}H_{10}N_2O_2$:

Теория: C 69,02; H 4,46; N 12,38.

Найдено: C 68,79; H 4,52; N 12,25.

B. Конденсация замещенного индола с 1-этил-4-пиперидоном.

К раствору 0,868 г (15,5 ммоль) гидроксида калия в 8 мл метанола добавляли 1,0 г (4,42 ммоль) 5-(2-фуроил)амино-1H-индола и 0,774 мл 1-этил-4-пиперидона и полученный раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли водой со льдом. Полученный осадок собирали и высушивали в вакууме. Это твердое вещество очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 5-7,5% метанола и 0,5-1,0% гидроксида аммония) Продукт кристаллизовали из этилацетата с получением 0,715 г (48,3%) указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого порошка.

Т.пл. = 120-122°C.

МС (m/e): 336 (M+1).

Вычислено для $C_{20}H_{21}N_3O_2$:

Теория: C 71,62; H 6,31; N 12,53.

Найдено: C 71,51; H 6,33; N 12,73.

Пример 112. 5-(2-Фуроил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

К раствору 0,780 г (3,2 ммоль) 5-амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-индола в 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл диметилформамида добавляли 0,536 мл (3,85 ммоль) триэтиламина, а затем добавляли по каплям 0,348 мл (3,5 ммоль) 2-фуроилхлорида. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали в ледяной бане. Распределяли реакционную смесь между 100 мл этилацетата и 100 мл 2H гидроксида натрия. Разделяли фазы и водную фазу опять экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно 2H гидроксидом натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол: аммонийгидроксид=100:10:1). Содержавшие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетатгексан с получением 0,789 г (73,1%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества.

Т.пл = 178-179°C.

МС (m/e): 338(M+1).

Вычислено для $C_{20}H_{23}N_3O_2$:

Теория: C 71,19; H 6,87: N 12,45.

Найдено: C 71,44; H 7,09; N 12,40.

Пример 113. 5-(4-Фторбензоил)амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1H-индолфумарат.

Следуя процедуре, подробно описанной в примере 32, гидрировали 1,14 г (3,14 ммоль) 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола с получением 0,527 г (34,8%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 152-155°C.

МС (m/e): 366(M+1).

Вычислено для $C_{22}H_{24}N_3OF{\cdot}C_4H_4O_4$:

Теория: C 64,85; H 5,86; N 8,73.

Найдено: C 65,15; H 5,95; N 8,95.

Пример 114. 5-(2-Хлор-4-фторбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

К раствору 0,40 г (1,04 ммоль) 5-(2-хлор-4-фторбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индола в 5,2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0,208 мл (1,3 ммоль) триэтилсилана и реакционную смесь перемешивали при условиях окружающей среды. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2H раствор гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали 2H гидроксидом натрия, сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении, получив в результате оранжевое пенообразное вещество. Это пенообразное вещество подвергали радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид = 100: 10:1). Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-гексаны с получением 0,27 г (67,3%) указанного в заголовке соединения в виде ярко-оранжевого порошка.

МС (m/e): 385(M^+).

Соединения примеров 115-124 получали способом, подробно описанным в примере 42.

Пример 115. 5-(Метоксиацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индола и 6,5 мг (0,059 ммоль) метоксиацетилхлорида получили 14,2 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 302(M^+).

Пример 116. 5-((2-Тиенил)ацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индола и 9,6 мг (0,059 ммоль) (2-тиофен)ацетилхлорида получили 14,1 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 354(M^+).

Пример 117. 5-(3-(Метоксикарбонил)пропаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индола и 9,0 мг (0,059 ммоль) (3-метоксикарбонил)пропаноилхлорида получили 14,1 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 344(M^+).

Пример 118. 5-(2-Фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 5,4 мкл (0,0458 ммоль) 2-фторбензоилхлорида получили 12,2 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 351(M^+).

Пример 119. 5-(2-Метилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 6,0 мкл (0,0458 ммоль) 2-метилбензоилхлорида получили 14,3 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 348(M+1).

Пример 120. 5-(3-Метилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 9,2 мг (0,059 ммоль) 3-метилбензоилхлорида получили 17,1 мг (88%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 348(M^+).

Пример 121. 5-(2-Трифторметилбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 13,0 мг (0,062 ммоль) 2-трифторметилбензоилхлорида получили 20,3 мг (89%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 401(M^+).

Пример 122. 5-(3,4-Дихлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 9,6 мг (0,0458 ммоль) 3,4-дихлорбензоилхлорида получили 14,4 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 401(M^+).

Пример 123. 5-(2,4-Дихлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10 мг (0,0437 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 6,4 мкл (0,0458 ммоль) 2,4-дихлорбензоилхлорида получили 12,2 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 401 (M^+).

Пример 124. 5-(Изоксазол-5-оил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 13 мг (0,056 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 8,21 мг (0,062 ммоль) изоксазол-5-карбонилхлорида получили 10,4 мг (57%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 325(M^+).

Пример 125. Альтернативный синтез 5-(2-тиеноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалата.

К раствору 0,615 г (4,8 ммоль) 2-тиеновой кислоты в 10 мл дихлорметана добавляли 0,778 г (4,8 ммоль) N,N-карбонилдиимидазола в 2 мл дихлорметана. Через 1,5 ч добавляли раствор 1,0 г (4,4 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в 15 мл дихлорметана и перемешивали реакционную смесь 18 ч при условиях окружающей среды. Реакционную смесь промывали последовательно 1Н гидроксидом натрия, водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия. Сушили над сульфатом натрия оставшуюся органику и удаляли при пониженном давлении летучие вещества. Остаточное коричневое пенообразное вещество подвергали радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 5-7,5% метанола и 0,5% гидроксида аммония). Содержавшие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Этот материал растворяли в смеси этилацетат-этанол и обрабатывали щавелевой кислотой с получением 0,20 г (10,7%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

Т.пл. = 160°С.

МС (m/e): 339(M^+).

Вычислено для $C_{19}H_{21}N_3OS \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: С 58,73; Н 5,40; N 9,78.

Найдено: С 58,61; Н 5,54; N 9,64.

Общая методика соединения карбоновых кислот с 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолом.

К суспензии 4-5 эквивалентов полимерного 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (Desai, et al., Tetrahedron Letters, 34. (48) 7685 (1993)) в хлороформе добавляют 1 эквивалент 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 2-3 эквивалента карбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивают, пока реакция не закончится, причем при необходимости можно подводить тепло. Путем фильтрования удаляют смолу и выпариванием растворителя извлекают продукт. Эта методика проиллюстрирована примерами 126-178.

Пример 126. 5-(1-Пропаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 8 мкл (0,1 ммоль) 1-пропановой кислоты получили 13,0 мг (91%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 286(M+1).

Пример 127. 5-(2-Метилпропаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 8,8 мг (0,10 ммоль) изомасляной кислоты получили 11,8 мг (79%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 300(M+1).

Пример 128. 5-(3-Метилбутаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 10,0 мг (0,10 ммоль) изовалериановой кислоты получили 17,0 мг (100+%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 314(M+1).

Пример 129. 5-(1-Пентаноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 10,0 мг (0,10 ммоль) пентановой кислоты получили 12,8 мг (82%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 314(M+1).

Пример 130. 5-(Этоксиацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,0 мкл (0,10 ммоль) этоксиуксусной кислоты получили 15,2 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 316(M+1).

Пример 131. 5-(Феноксиацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 15,0 мг (0,10 ммоль) феноксиуксусной кислоты получили 9,4 мг (52%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 364(M+1).

Пример 132. 5-(Дифенилацетил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 21,0 мкл (0,10 ммоль) дифенилуксусной кислоты получили 14,0 мг (66%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 424(M+1).

Пример 133. 5-(Циннамоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 15,0 мг (0,10 ммоль) коричной кислоты получили 7,2 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 360(M+1).

Пример 134. 5-(Циклопропанкарбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 9,0 мкл (0,10 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты получили 11,4 мг (77%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 298(M+1).

Пример 135. 5-(Циклобутанкарбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 15,0 мг (0,10 ммоль) циклобутанкарбоновой кислоты получили 15,0 мг (96%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 312(M+1).

Пример 136. 5-(Циклопентанкарбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,0 мг (0,10 ммоль) циклопентанкарбоновой кислоты получили 16,4 мг (100+%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 326(M+1).

Пример 137. 5-(Циклогексанкарбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 13,0 мг (0,10 ммоль) циклогексанкарбоновой кислоты получили 20,6 мг (100+%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 340(M+1).

Пример 138. 5-(1,2,3,4-тетрагидронафт-1-оил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 16,2 мг (0,10 ммоль) 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтойной кислоты при 70°С получили 16,2 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 388(M+1).

Пример 139. 5-(3-Фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 21,0 мг (0,15 ммоль) 3-фторбензойной кислоты получили 11,8 мг (67%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 352(M+1).

Пример 140. 5-(4-Бромбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 52,0 мг (0,131 ммоль) 4-бромбензойной кислоты получили 27,3 мг (75,8%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 413(M^+).

Пример 141. 5-(4-Иодбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 32,0 мг (0,131 ммоль) 4-иодбензойной кислоты получили 12,0 мг (60%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 459(M^+).

Пример 142. 5-(3-Иодбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 32,0 мг (0,131 ммоль) 3-иодбензойной кислоты получили 15,9 мг (80%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 459(M^+).

Пример 143. 5-(4-Метилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 14,0 мг (0,10 ммоль) 4-метилбензойной кислоты при 70°С получили 12,0 мг (69%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 348(M+1).

Пример 144. 5-(4-Гексилоксибензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 30,0 мг (0,131 ммоль) 4-гексилоксибензойной кислоты

получили 16,8 мг (89%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 434(M+1).

Пример 145. 5-(4-Трифторметилбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 29,0 мг (0,15 ммоль) 4-трифторметилбензойной кислоты получили 11,6 мг (58%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 402(M+1).

Пример 146. 5-(3-Трифторметилбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 17,1 мг (0,09 ммоль) 3-трифторметилбензойной кислоты получили 8,7 мг (72%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 403(M+2).

Пример 147. 5-(4-Цианбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 38,0 мг (0,131 ммоль) 4-цианбензойной кислоты получили 13,5 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 359(M+1).

Пример 148. 5-(4-Нитробензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 44,0 мг (0,131 ммоль) 4-нитробензойной кислоты получили 13,8 мг (41,8%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 379(M+1).

Пример 149. 5-(4-(Метилтио)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 44,0 мг (0,131 ммоль) 4-(метилтио)бензойной кислоты получили 18,9 мг (57,1%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 380(M+1).

Пример 150. 5-(3-(Диметиламино)бензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 17,0 мг (0,10 ммоль) 3-(диметиламино)бензойной кислоты при 70°С получили 12,4 мг (66%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 377(M+1).

Пример 151. 5-(4-Фенилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 20,0 мг (0,10 ммоль) 4-фенилбензойной кислоты при 70°С получили 10,0 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 410(M+1).

Пример 152. 5-(4-(Ацетил)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 44,0 мг (0,131 ммоль) 4-(ацетил)бензойной кислоты получили 16,5 мг (50,5%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 376(M+1).

Пример 153. 5-(4-Бензоил)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 30,0 мг (0,131 ммоль) 4-(бензоил)бензойной кислоты получили 14,4 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 438(M+1).

Пример 154. 5-(4-(Метансульфонил)бензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 18,0 мг (0,09 ммоль) 4-(метансульфонил)бензойной кислоты получили 7,2 мг указанного в заголовке соединения.

МС(m/e): 411(M^+).

Пример 155. 5-(3,5-Дихлорбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 17,2 мг (0,09 ммоль) 3,5-дихлорбензойной кислоты получили 10,3 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 402(M^+).

Пример 156. 5-(3,4-Диметилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 19,6 мг (0,131 ммоль) 3,4-диметилбензойной кислоты получили 12,0 мг (76%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 362(M+1).

Пример 157. 5-(3,5-Диметилбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 19,6 мг (0,131 ммоль) 3,5-диметилбензойной кислоты получили 15,0 мг (95%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 362(M+1).

Пример 158. 5-(2,3-Диметоксибензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 16,4 мг (0,09 ммоль) 2,3-диметоксибензойной кислоты получили 11,4 мг (97%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 394(M+1).

Пример 159. 5-(3-Нитро-4-хлорбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 26,4 мг (0,131 ммоль) 3-нитро-4-хлорбензойной кисло-

ты получили 11,4 мг (63,3%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 412(M^+).

Пример 160. 5-(3,4,5-Триметоксибензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 27,8 мг (0,131 ммоль) 3,4,5-триметоксибензойной кислоты получили 13,8 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

МС (т/е): 424(М+1).

Пример 161 5-(3,5-(Ди-трет-бутил)-4-гидроксибензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 32,8 мг (0,131 ммоль) 3,5-ди(трет-бутил)-4-гидроксибензойной кислоты получили 15,0 мг (75%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 462(М+1).

Пример 162. 5-(Пиридин-2-карбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 19,0 мг (0,15 ммоль) пиридин-2-карбоновой кислоты получили 14,2 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 335(М+1).

Пример 163. 5-(Пиридин-3-карбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,1 мг (0,09 ммоль) пиридин-3-карбоновой кислоты получили 7,4 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 335(М+1).

Пример 164. 5-(Пиридин-4-карбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,1 мг (0,09 ммоль) пиридин-4-карбоновой кислоты получили 7,0 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 335(М+1).

Пример 165. 5-(6-Хлорпиридин-3-карбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 14,2 мг (0,09 ммоль) 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты получили 4,4 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 369(М+1).

Пример 166. 5-(2-Хинолиноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 17,0 мг (0,10 ммоль) 2-хинальдиновой кислоты получили 17,6 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 385(М+1).

Пример 167. 5-(Пиразин-2-карбонил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 20,0 мг (0,087 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 32 мг (0,131 ммоль) пиразин-3-карбоновой кислоты получили 6,9 мг (24%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 336(М+1).

Пример 168. 5-(2-Пирроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 21,1 мг (0,131 ммоль) пиррол-2-карбоновой кислоты получили 12,6 мг (78%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 323(М+1).

Пример 169. 5-(N-метил-2-пирроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 19,0 мг (0,15 ммоль) N-метилпиррол-2-карбоновой кислоты получили 18,0 мг (100+%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 337(М+1).

Пример 170. 5-(2-Метил-3-фуроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,3 мг (0,09 ммоль) 2-метил-3-фуранкарбоновой кислоты получили 0,4 мг (4%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 338(М+1).

Пример 171. 5-(3-Фуроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 17,0 мг (0,15 ммоль) 3-фуранкарбоновой кислоты получили 13,8 мг (85%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 324(М+1).

Пример 172. 5-(5-Метил-3-фуроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,3 мг (0,09 ммоль) 5-метил-3-фуранкарбоновой кислоты получили 8,8 мг (87%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 338(М+1).

Пример 173. 5-(5-Бром-2-фуроил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 10,0 мг (0,044 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 25,0 мг (0,131 ммоль) 5-бром-2-фуранкарбоновой кислоты получили 8,4 мг (48%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 403(M^+).

Пример 174 5-(Бензофуран-2-карбонил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 24,0 мг (0,15 ммоль) бензофуран-2-карбоновой кислоты

получили 15,6 мг (84%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 374(M+1).

Пример 175. 5-(3-Тиеноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 11,5 мг (0,09 ммоль) 3-тиеновой кислоты получили 9,4 мг (92%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 340(M+1).

Пример 176. 5-(3-Метил-2-тиеноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 12,8 мг (0,09 ммоль) 3-метил-2-тиеновой кислоты получили 9,6 мг (90%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 354(M+1).

Пример 177. 5-(5-Метил-2-тиеноил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 12,0 мг (0,05 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 21,0 мг (0,10 ммоль) 5-метил-2-тиеновой кислоты получили 13,0 мг (74%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 354(M+1).

Пример 178. 5-(4-Метокси-3-тиеноил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Из 7,0 мг (0,03 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола и 14,2 мг (0,09 ммоль) 4-метокси-3-тиеновой кислоты получили 12,1 мг указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 369(M^+).

Пример 179. 5-(1-Нафтоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид.

К суспензии 1,2 г (5,2 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в 50 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям 0,946 мл (6,3 ммоль) 1-нафтоилхлорида. Через 18 ч реакционную смесь фильтровали. Полученный фильтрат растворяли в 10 мл диметилформамида и к раствору добавляли 1,5 мл (10,5 ммоль) триэтиламина, а затем 0,8 мл (5,3 ммоль) 1-нафтоилхлорида. Через 18 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1Н гидроксидом натрия. Разделяли фазы и водную фазу опять экстрагировали этилацетатом. Затем объединенные этилацетатные экстракты промывали последовательно 1Н гидроксидом натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид=100:10:1). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этаноле и обрабатывали этаноловым раствором хлороводорода. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-этанол с получением 1,28 г (58,2%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 193-203°С.

МС (m/e): 384(M+1).

Вычислено для $C_{25}H_{25}N_3O \cdot HCl \cdot 0,3CH_3CO_2CH_2CH_3$:

Теория: С 70,50; Н 6,41; N 9,41; Cl 7,94.

Найдено: С 70,10; Н 6,41; N 9,41; Cl 8,34.

Пример 180. 5-(2-Нафтоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 0,989 г (4,31 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в 20 мл тетрагидрофурана и 10 мл диметилформамида добавляли 0,721 мл (5,2 ммоль) триэтиламина, а затем 0,904 г (4,74 ммоль) 2-нафтоилхлорида. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, после чего разбавляли 100 мл этилацетата, а затем 50 мл 2Н раствора гидроксида натрия. Разделяли фазы и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно 2Н гидроксидом натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид=100:10:1). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали осаждению из смеси этилацетатгексан с получением 1,355 г (82,1%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 153-155,5°С.

МС (m/e): 383(M^+).

Вычислено для $C_{25}H_{25}N_3O$:

Теория: С 78,30; Н 6,57; N 10,96.

Найдено: С 78,24; Н 6,63; N 11,10.

Пример 181. Альтернативный синтез 5-(2-хлор-4-фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола.

К суспензии 0,804 г (3,5 ммоль) 5-амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индола в 10 мл тетрагидрофурана и 5,0 мл диметилформамида добавляли 0,586 мл (4,2 ммоль) триэтиламина, а затем раствор 0,744 г (3,86 ммоль) 2-хлор-4-фторбензоилхлорида в 5 мл тетрагидрофурана. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом, а затем 2Н гидроксидом натрия. Разделяли фазы и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно 2Н гидроксидом натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид = 100:10:1). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пони-

женном давлении. Остаток подвергали осаждению из этилацетата с получением 0,921 г (68,2%) указанного в заголовке соединения в виде светло-розового порошка.

Т.пл. = 159-162°С.

МС (m/e): 385(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{21}N_3OClF$:

Теория: С 65,37; Н 5,49; N 10,89.

Найдено: С 65,15; Н 5,55; N 10,74.

Пример 182. Альтернативный синтез 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-индолфумарата.

А. Получение 5-(4-фторбензоил)амино-1Н-индола.

К раствору 3,96 г (30,0 ммоль) 5-амино-1Н-индола в 150 мл тетра-гидрофурана добавляли 5,6 мл триэтиламина, а затем раствор 5,2 г (33,0 ммоль) 4-фторбензоилхлорида в 30 мл тетрагидрофурана. Через 18 ч реакционную смесь выливали в воду, подщелачивали раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате твердое вещество пурпурного цвета. Этот остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан с получением в двух сборах 6,37 г (84%) 5-(4-фторбензоил)амино-1Н-индола в виде коричневых кристаллов.

Т.пл. = 205-207°С.

МС (m/e): 254(M^+).

Вычислено для $C_{15}H_{11}N_2OF$:

Теория: С 70,86; Н 4,36; N 11,02.

Найдено: С 70,64; Н 4,43; N 10,73.

В. Получение 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола.

Раствор 2,54 г (10 ммоль) 5-(4-фторбензоил)амино-1Н-индола и 1,7 г (15,0 ммоль) 1-метил-4-пиперидона в 20 мл 10%-ного метанольного раствора гидроксида калия нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч и затем давали перемешаться без нагрева. Через 18 ч полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали метанолом и затем высушивали при пониженном давлении, получив в результате 2,30 г (65,8%) 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 187,5-189,5°С.

МС (m/e): 349(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{20}N_3OF$:

Теория: С 72,19; Н 5,77; N 12,03.

Найдено: С 72,36; Н 5,87; N 12,01.

С. Гидрирование 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола.

К раствору 0,84 г (2,4 ммоль) 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 100 мл метанола добавляли 0,25 г 5%-ного палладия на угле и смесь перемешивали в среде водорода, подававшегося из водородного баллона. Через 15 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаточное светло-желтое стекловидное вещество подвергали затем хроматографии на Флорисиле (Florisil) с элюированием смесью дихлорметан:метанол= 4:1, содержавшей незначительное количество гидроксида аммония. Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и полученный раствор обрабатывали насыщенным раствором фумаровой кислоты в метаноле. Декантировали растворитель с осадка и осадок перекристаллизовывали из смеси этилацетатметанол с получением двумя сборами 0,377 г (33,6%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 155-158°С (разлож.).

МС (m/e): 351(M^+).

Вычислено для $C_{21}H_{23}N_3OF \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 64,23; Н 5,61; N 8,99.

Найдено: С 64,50; Н 5,58; N 8,78.

Пример 183. 5-((4-Фторбензоил)-N-метил)амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолфумарат.

К раствору 0,59 г (2,45 ммоль) 5-метиламино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 20 мл диметилформамида добавляли 0,409 мл (2,9 ммоль) триэтиламина, а затем 0,318 мл (2,7 ммоль) 4-фторбензоилхлорида. Через 3 ч реакционную смесь разбавляли 100 мл 2Н гидроксида натрия, а затем 100 мл этилацетата. Разделяли фазы и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно 2Н гидроксидом натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении; остаток подвергали флэш-хроматографии (элюирование градиентом дихлорметана, содержавшего 0-5% метанола и 0-0,5% гидроксида аммония). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Образованную в смеси этилацетат-этанол соль фумаровой кислоты кристаллизовали из этой смеси с получением 0,868 г (73,9%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого порошка.

Т.пл. = 203-206°С (разлож.).

МС (m/e): 363(M^+).

Вычислено для $C_{22}H_{22}N_3OF \cdot C_4H_4O_4$:

Теория: С 65,13; Н 5,47; N 8,76.

Найдено: С 65,43; Н 5,73; N 8,92.

Пример 184. 5-(2-Тетрагидрофураноил)-3-(1-этилпиперидин-4-ил)-1Н-индолоксалат.

К раствору 0,52 г (1,55 ммоль) 5-(2-фуроил)амино-3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола в 50 мл этанола и 25 мл тетрагидрофурана добавляли 0,13 г 5%-ного

палладия на угле и смесь гидрировали при температуре окружающей среды и начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Через 24 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем радиальной хроматографии (диоксид кремния 2 мм, элюирование смесью дихлорметан:метанол:аммонийгидроксид=100:5:1). Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и обрабатывали эквивалентом щавелевой кислоты. Образовавшееся при этом твердое вещество отфильтровывали, промывали этилацетатом и высушивали при пониженном давлении с получением 0,32 г (47,9%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Т.пл. = 103-105°С.

МС (m/e): 341(M+1).

Вычислено для $C_{20}H_{27}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$:

Теория: С 61,24; Н 6,77; N 9,74. Найдено: С 61,42; Н 6,80; N 9,65.

Пример 185. 5-Метансульфониламино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индолгидрохлорид.

К раствору 1,47 г (26,2 ммоль) гидроксида калия в 10 мл метанола добавляли 1,0 г (4,76 ммоль) 5-метансульфониламино-1Н-индола в 5 мл метанола, а затем 1,1 г (7,1 ммоль) моногидрата 4-пиперидонгидрохлорида. Полученную суспензию перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаточное масло растворяли в воде и pH раствора доводили до 8,0 с помощью 5Н хлороводородной кислоты. Раствор насыщали хлоридом натрия и затем экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаточное твердое вещество кристаллизовали из смеси метанол-вода с получением 0,815 г (52,2%) указанного в заголовке соединения в виде желтых игольчатых кристаллов.

Т.пл. = > 250°С.

МС (m/e): 291(M$^+$).

Вычислено для $C_{14}H_{17}N_3SO_2HCl$:

Теория: С 51,29; Н 5,53; N 12,82.

Найдено: С 51,53; Н 5,55; N 12,73.

Пример 186. 5(4 Фторбензоил)амино-3 (1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

К раствору 5,8 г (90 ммоль) гидроксида калия в 75 мл метанола добавляли 9,22 г (60 ммоль) моногидрата 4-пиперидонгидрохлорида, а затем 7,8 г (30 ммоль) 5-(4-фторбензоил) амино-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индола (пример 182а). Этот раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем медленно выливали в 150 мл воды, поддерживая при этом температуру раствора на уровне примерно 20°С. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола с получением 4,72 г (47,2%) указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневых кристаллов. Часть (0,725 г) материала опять кристаллизовали из этанола, получив в результате 0,241 г светло-желтых кристаллов для анализа.

Т.пл. = 241°С (разлож.).

МС (m/e): 335(M$^+$).

Вычислено для $C_{20}H_{18}N_3OF$:

Теория: С 71,63; Н 5,41; N 12,53.

Найдено: С 71,85; Н 5,50; N 12,61.

Пример 187. 5-(4-Фторбензоил)амино-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол.

Следуя процедуре, подробно описанной в примере 30, гидрировали 3,93 г (11,7 ммоль) 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола с получением 1,83 г (49%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 229-230°С (метанол).

МС (m/e): 337(M$^+$).

Вычислено для $C_{20}H_{20}N_3OF$:

Теория: С 71,20; Н 5,98; N 12,45.

Найдено: С 71,46; Н 6,17; N 12,40.

Общая методика соединения аминов с индол-5-карбоновыми кислотами.

Смесь 15 мг (0,058 ммоль) 5-карбокси-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индола, 18 мг (0,088 ммоль) дициклогексилкарбодиимида, 12 мг (0,088 ммоль) гидроксибензтриазола и 1,5 эквивалентов подходящего амина в 2 мл диметилформамида нагревают до 75°С в течение 18 ч. Дают реакционной смеси остыть и затем загружают ее в ионообменную колонку (3 мл/0,5 г) VARIAN BOND ELUT SCX™ (Вариан, Харбор-сити, Калифорния, США). Колонку промывают 6 мл метанола и затем удаляют из нее целевое соединение путем элюирования 2М раствором гидроксида аммония в метаноле. Этот элюат концентрируют при пониженном давлении и остаток растворяют с 2 мл дихлорметана. К этому раствору добавляют 0,118 г (0,118 ммоль) полистиролизоцианатной смолы и смесь перемешивают 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением амидов по настоящему изобретению. При необходимости соединение можно дополнительно очистить, загрузив его в ионообменную колонку (10 мл/0,5 г) VARIAN BOND ELUT SAX™ (Вариан, Харбор-сити, Калифорния, США). Целевое соединение извлекают из колонки путем элюирования метанолом и концентрирования элюата при пониженном давлении. Соединения примеров 188-202 получали по этой методике.

Пример 188. N-((Пиридин-2-ил)метил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 2-аминометилпиридин, получили 5,2 мг (26%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 337(M+1).

Пример 189.

М-[(Пиридин-3-ил)метил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 3-аминометилпиридин, получили 8,3 мг (42%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 337(M+1).

Пример 190. N-[(Пиридин-4-ил)метил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 4-аминометилпиридин, получили 7,9 мг (40%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 337(M+1).

Пример 191. М-[(Фур-2-ил)метил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 2-аминометилфуран, получили 8,0 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 335(M+).

Пример 192. N-[(Тетрагидрофур-2-ил)метил]-5-карбоксамидо-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 2-аминометилтетрагидрофуран, получили 3,8 мг (20%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 340(M+1).

Пример 193. 5-(Пирролидин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав пирролидин, получили 7,1 мг (39%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 309(M^+).

Пример 194. 5-(Пиперидин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав пиперидин, получили 9,7 мг (51%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 323(M^+).

Пример 195. 5-(Морфолин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав морфолин, получили 7,2 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 325(M^+).

Пример 196. 5-(Тиоморфолин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав тиоморфолин, получили 11,2 мг (56%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 341(M^+).

Пример 197. 5-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 4-гидроксипиперидин, получили 3,6 мг (18%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 340(M+1).

Пример 198. 5-(3-Гидроксиметилпиперидин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 3-гидроксиметилпиперидин, получили 10,1 мг (49%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 353(M^+).

Пример 199. 5-(3-(N,N-диэтилкарбоксамидо)пиперидин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 3-(N,N-диэтилкарбоксамидо) пиперидин, получили 11,0 мг (44%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 422(M^+).

Пример 200. 5-(4-Циклопентилпиперазин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 4-циклопентилпиперазин, получили 8,7 мг (38%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 393(M+1).

Пример 201. 5-(4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 4-(2-метоксиэтил)пиперазин, получили 9,6 мг (43%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 393(M+1).

Пример 202. 5-(4-Пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)карбонил-3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол.

Использовав 4-(пиридин-2-ил)пиперазин, получили 8,6 мг (36%) указанного в заголовке соединения.

МС (m/e): 402(M+1).

Чтобы демонстрировать применение соединений по настоящему изобретению для лечения мигрени, определяли их способность связываться с рецептором подтипа 5-HT_{1F}. Способность соединений по настоящему изобретению связываться с рецептором подтипа 5-HT_{1F} измеряли в основном так, как описано у N.Adham, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (США), 90, 408-412 (1993).

Приготовление мембран: Мембраны приготавливали из трансфекцированных Ltk-клеток, выращенных до 100%-ного слияния. Клетки промывали дважды фосфатным буферным раствором, соскабливали с чашек для выращивания культур в 5 мл охлажденного льдом фосфатного буферного раствора и центрифугировали при 200 x g в течение 5 мин при 4°С. Осадок в пробирке повторно суспендировали в 2,5 мл охлажденного льдом буфера Трис (20 мМ Трис HCl, pH 7 4 при 23°С, 5 мМ ЭДТА) и гомогенизировали с помощью гомогенизатора Уитона (Wheaton), Лизат затем центрифугировали при 200 x g в течение 5 мин при 4°С, чтобы оса-

дить крупные фрагменты, которые выбрасывали. Супернатант собирали и центрифугировали при 40000 x g в течение 20 мин при 4°C. Полученный в результате этою центрифугирования осадок промывали один раз охлажденным льдом промывным буфером Трис и повторно суспендировали в конечном буфере, содержавшем 50 мМ Трис HCl и 0,5 мМ ЭДТА, pH 7,4 при 23°C. Мембранные препараты держали на льду и использовали не позднее двух часов для испытаний на связывание с мечеными лигандами. Концентрации белка определяли методом Bradford (Anal.Biochem., 72, 248-254 (1976)).

Связывание с мечеными лигандами: Связывание с [^{3}H-5-HT] осуществляли, слегка изменив условия исследования 5-HT_{1D}, описанные у Herrick-Davis and Titeler (J.Neurochem., 50. 1624-1631 (1988)) с опущением меченых лигандов. Исследования связывания с мечеными лигандами проводили при 37°C в общем объеме 250 мкл буфера (50 мМ Трис, 10 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ ЕДТА, 10 мкМ паргилина, 0,1% аскорбата, pH 7,4 при 37°C) в пластинах микротитратора с 96 ячейками. Исследования насыщения проводили с использованием [^{3}H]5-HT при 12 различных концентрациях в пределах от 0,5 нМ до 100 нМ. Исследования вытеснения проводили с использованием 4,5-5,5 нМ [^{3}H]5-HT. Профиль связывания лекарственных средств в сравнительных экспериментах определяли, использовав 6-12 концентраций соединения. Инкубационное время для исследований, как насыщения, так и вытеснения, составляло 30 мин на основе первоначальных исследований, при которых определяли условия равновесия связывания. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ 5-HT. Связывание инициировали путем добавления 50 мкл мембранных гомогенатов (10-20 мкг). Реакцию прекращали путем быстрого фильтрования через предварительно пропитанные (0,5% полиэтиленимин) фильтры с использованием устройства для сбора клеток 48R CELL BRANDEL HARVESTER (Гейтерсбург, Мэриленд). Далее фильтры промывали в течение 6 с охлажденным льдом буфером (50 мМ Трис HCl, pH 7,4 при 4°C), высушивали и, поместив во флаконы, содержавшие 2,5 мл жидкости Readi-Safe (Бекман, Фуллертон, Калифорния), измеряли радиоактивность с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Бекмана LC 5000TA. Эффективность счета [^{3}H]5-HT составляла в среднем 45-50%. Данные по связыванию анализировали методом компьютерного нелинейного регрессионного анализа (Accufit and Accucomp, Lunden Software, Chagrin Falls, Огайо). Значения IC_{50} преобразовывали в значения K_1, использовав уравнение Ченга-Прусоффа (Biochem. Pharmacol., 22. 3099-3108 (1973)). Все эксперименты выполняли троекратно. Как было установлено, представительные соединения по настоящему изобретению обладают аффинитетом к рецептору 5-HT_{1F}, согласно измерению методом, описанным выше.

Как было сообщено by R.L.Weinshank et al., WO 93/14201, рецептор 5-HT_{1F} функционально связывается с G-белком, как было определено, благодаря способности серотониновых и серотонергических лекарственных средств ингибировать стимулированное форсколином продуцирование цАМР (cAMP) в клетках NIH3T3, трансфекцированных рецептором 5-HT_{1F}. Стандартными методами определяли активность аденилатциклазы. Максимальный эффект обеспечивает серотонин. E_{max} определяют делением значения ингибирования испытуемого соединения на значение максимального эффекта и определения процента ингибирования. (N.Adham et al., выше; R.L.Weinshank, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (США), 89. 3630-3634 (1992)) и цитируемые в данном описании ссылочные материалы.

Измерение образованных цАМФ.

Трансфекцированные NIH3T3-клетки (расчетный B_{max} из одномоментных сравнительных исследований равен 488 fmol/мг белка) инкубировали в DMEM, 5 мМ теофиллина, 10 мМ HEPES (4-[2-гидроксиэтил]-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) и 10 мкМ паргилина в течение 20 мин при 37°C, 5% CO_2. Затем определяли кривые зависимости "доза лекарственного средства-эффект" путем добавления 6 различных конечных концентраций лекарственного средства с немедленным последующим добавлением форсколина (10 мкМ). Потом клетки инкубировали еще 10 мин при 37°C, 5% CO_2. Отсасывали среду и прекращали реакцию путем добавления 100 мМ HCl. Чтобы показать сравнительный антагонизм, параллельно измеряли кривую зависимости "доза-эффект" для 5-HT, использовав постоянную дозу метиотепина (0,32 мкМ). Пластины держали при 4°C в течение 15 мин, после чего центрифугировали в течение 5 мин при 500 x g для осаждения клеточных остатков и супернатант делили на аликвоты и хранили при -20°C до оценки образования цАМФ путем радиоиммуноанализа (набор для радиоиммуноанализа цАМФ; Advanced Magnetics, Кембридж, Миннесота). Проводили количественное определение радиоактивности с помощью счетчика аутогамма-квантов Packard COBRA, снабженного программным обеспечением для предварительной обработки данных. Были проверены все соединения, показавшие, что они обладают аффинитетом к рецептору 5-HT_{1F}, и в результате анализа на образование цАМФ было обнаружено, что они являются агонистами рецептора 5-HT_{1F}.

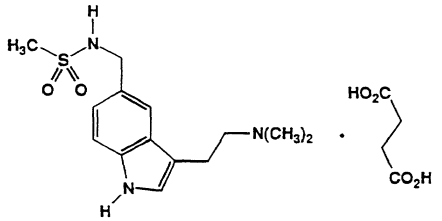
Открытие, что боль, связанная с мигренью и связанными с ней расстройствами, подавляется активацией рецептора 5-HT_{1F} путем введения агонистов 5-HT_{1F}, требовало анализа данных различных исследований фармакологической активности. Чтобы доказать, что рецептор под-

типа 5-HT_{1F} ответственен за опосредование нейрогенной менингеальной транссудации, которая ведет к мигренозной боли, сначала измеряли стандартными методами способность ряда соединений к связыванию с серотониновыми рецепторами. Например, определяли, как описано выше, способность соединения связываться с рецептором подтипа 5-HT_{1F}. Для сравнения определяли также связывающие аффинитеты соединений к рецепторам 5-$HT_{1D\alpha}$, 5-$HT_{1D\beta}$ и 5-HT_{1E} так, как описано выше, за исключением того, что вместо рецептора подтипа 5-HT_{1F} использовали другие подтипы рецепторов. Затем тот же самый ряд соединений исследовали на образование цАМФ, чтобы определить их агонистический или антагонистический характер. И наконец, определяли способность этих соединений ингибировать нейронную белковую транссудацию (функциональный анализ на мигренозную боль).

Ряд соединений, использованных в этом исследовании, представляет различные структурные классы соединений, показавших, что они обладают широким диапазоном аффинитетов к исследуемым серотониновым рецепторам. Кроме того, этот ряд соединений проявил также широкий диапазон эффективности при испытании на нейронную белковую транссудацию. Ряд соединений, выбранных для этого исследования, описан ниже.

Соединение I

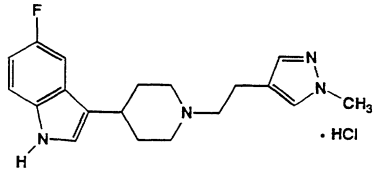
Бутан-1,4-диоат 3-[2-(диметиламино)этил]-N-метил-1H-индол-5-метансульфонамида (1:1) (Суматриптансукцинат)



Суматриптансукцинат коммерчески доступен под торговым знаком Имитрекс™ (Imitrex™) и может быть получен так, как описано в патенте Соединенных Штатов № 5037845, выданном 6 августа 1991г., который включен в данное описание путем ссылки.

Соединение II

5-Фтор-3-(1-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-4-пиперидинил)-1H-индолгидрохлорид



Соединение II получают следующим способом.

2-(1-Метил-3-пиразол)-1-этанол.

К смеси 200 г (2,85 моль) 2,3-дигидрофурана и 800 мл (4,81 моль) триэтилортоформиата добавляли по каплям 0,8 мл (6,5 ммоль) диэтилового эфирата трифторида бора. После начального экзотремического эффекта реакционной смеси давали перемешаться при температуре окружающей среды в течение четырех дней. Затем к реакционной смеси добавляли 4,0 г карбоната калия и подвергали реакционную смесь перегонке при 6,0 мм рт. столба. Фракции, отходящие в пределах между 60°C и 130°C, собирали, получив в результате 261,64 г (42,1%) светло-желтого масла.

МС (m/e): 219(M^+).

К раствору 87,2 г (0,40 моль) ранее полученного желтого масла в 787 мл 1H HCl добавляли 21,3 мл (0,40 моль) метилгидразина и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение четырех часов. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и удаляли при пониженном давлении летучие вещества. Остаточное масло обрабатывали 2H NaOH, пока оно не стало щелочным, и водную фазу хорошо экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 32,15 г (64,5%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

МС (m/e): 126(M^+).

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d_6): δ 7,45 (с,1H); 7,25 (с,1H); 4,65 (т,1H); 3,75 (с, 3H); 3,55 (м,2H); 2,55(т,2H).

1-Метил-4-(2-метансульфонилоксиэтил) пиразол.

К раствору 16,0 г (127 ммоль) 2-(1-метил-3-пиразоло)-1-этанола и 27 мл (193 ммоль) триэтиламина в 550 мл тетрагидрофурана добавляли 10,8 мл (140 ммоль) метансульфонилхлорида при охлаждении в ледяной бане. По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Затем удаляли при пониженном давлении летучие вещества и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой, а затем насыщенным водным хлоридом натрия и оставшуюся органику сушили над сульфатом натрия. Удаляли при пониженном давлении растворитель с получением 28,4 г неочищенного указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Продукт использовали без дальнейшей очистки.

5-Фтор-3-[1,2,3,6-тетрагидро-4-пиридил]-1H-индол.

К раствору 74 г гидроксида калия в 673 мл метанола добавляли 10,0 г (74 ммоль) 5-фториндола и 23,3 г (151 ммоль) 4-пиперидон $HCl{\cdot}H_2O$. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Разбавляли реакционную смесь 1,3 л воды и полученный осадок извлекали путем фильтрования и высушивали при пониженном давлении, получив в результате 10,75 г (67,2%)

5-фтор-3-[1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридил]-1Н-индола в виде желтого твердого вещества.

5-Фтор-3-(4-пиперидинил)-1Н-индол.

К раствору 10,75 г (50 ммоль) 5-фтор-3-[1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридил]-1Н-индола в 500 мл этанола добавляли 2,0 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь гидрировали при температуре окружающей среды в течение 18 ч при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получив в результате не совсем белое твердое вещество. Твердое вещество перекристаллизовывали из метанола с получением 8,31 г (76,2%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Т.пл. = 229-230°С.

МС (m/e): 218(M^+).

Вычислено для $C_{13}H_{15}N_2F$:

Теория: С 71,53; Н 6,93; N 12,83.

Найдено: С 71,81; Н 7,02; N 12,80.

Алкилирование.

К раствору 2,0 г (9,2 ммоль) 5-фтор-3-(4-пиперидинил)-1Н-индола и 2,4 г (23 ммоль) карбоната натрия в 50 мл диметилформамида добавляли 1,87 г (9,2 ммоль) 1-метил-4-(2-метансульфонилоксиэтил)пиразола в 5 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 18 ч. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и удаляли при пониженном давлении растворитель. Остаток распределяли между дихлорметаном и водой и разделяли фазы. Органическую фазу хорошо промывали водой, а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Оставшуюся органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаточное масло подвергали хроматографии на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан:метанол =20:1. Фракции, содержавшие целевое соединение, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло преобразовывали в хлороводородную соль и кристаллизовали из смеси этилацетат-метанол. Получили 1,61 г (51,1%) соединения II в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 239°С.

МС (m/e): 326(M^+).

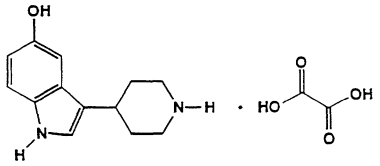
Вычислено для $C_{19}H_{23}N_4F{\cdot}HCl$:

Теория: С 62,89; Н 6,67; N 15,44.

Найдено: С 62,80: Н 6,85; N 15,40.

Соединение III

5-Гидрокси-3-(4-пиперидинил)-1Н-индолоксалат



Соединение III получали следующим способом.

5-Бензилокси-3-[1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридинил]-1Н-индол.

Из 5,0 г (22 ммоль) 5-бензилоксииндола и 6,88 г (45 ммоль) 4-пиперидон $HCl{\cdot}H_2O$ получили 6,53 г (97,6%) 5-бензилокси-3-[1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридинил]-1Н-индола в виде светло-желтого твердого вещества способом, описанным в получении I. Материал использовали на последующей стадии без дополнительной очистки.

Гидрирование и гидрогенолиз.

К раствору 1,23 г (4 ммоль) 5-бензилокси-3-[1,2,5,6-тетрагидро-4-пиридинил]-1Н-индола в 50 мл смеси тетрагидрофуран:этанол=1:1 добавляли 0,3 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь гидрировали при температуре окружающей среды в течение 18 ч при начальном давлении водорода 60 фунтов на кв.дюйм (4,2 кг/см^2). Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток преобразовывали в соль щавелевой кислоты с получением 0,98 г (80,0%) соединения III в виде коричневого пенообразного вещества.

Т.пл. = 67°С.

МС (m/e): 216(M^+).

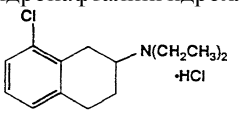
Вычислено для $C_{13}H_{16}N_2O{\cdot}C_2H_2O_4$:

Теория: С 58,81; Н 5,92: N 9,14.

Найдено: С 58,70; Н 5,95; N 9,39.

Соединение IV

8-Хлор-2-диэтиламино-1,2,3,4-тетрагидронафталингидрохлорид



Соединение IV получали следующим образом.

8-Хлор-2-тетралон.

Смесь 30,0 г (0,176 моль) о-хлорфенилуксусной кислоты и 40,0 мл тионилхлорида перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Удаляли в вакууме летучие вещества с получением 32,76 г (99,0%) о-хлорфенилацетилхлорида в виде прозрачной бледно-желтой подвижной жидкости.

ЯМР ($CDCl_3$): 7,5-7,1 (м, 4Н); 4,2 (с, 2Н).

К суспензии 46,5 г (0,348 моль) $AlCl_3$ в 400 мл дихлорметана при -78°С добавляли по каплям в течение 1 ч раствор 32,76 г (0,174 моль) ранее полученного о-хлорфенилацетилхлорида в 100 мл дихлорметана. Затем заменяли баню, содержавшую ацетон с сухим льдом, на водяную баню со льдом и в реакционную смесь барботировали этилен до сих пор, пока температура не поднялась до 15°С. По окончании экзотермического эффекта добавление этилена прекращали и реакционную смесь перемешивали при примерно 5°С в течение 4 ч. Затем в реакционную смесь добавляли лед для разложения ком-

плексов алюминия. По окончании экзотермического эффекта реакционную смесь разбавляли 500 мл воды и интенсивно перемешивали до полного растворения твердых веществ. Разделяли фазы и органическую фазу промывали 3x400 мл 1Н хлороводородной кислоты и 2x400 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Затем оставшуюся органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением бледно-оранжевого остатка. Остаток растворяли в смеси гексан:диэтиловый эфир=1:1 и выливали в колонку с диоксидом кремния для флэш-хроматографии с элюированием смесью гексан:диэтиловый эфир=1:1, в результате чего получили светло-желтый остаток который кристаллизовали из смеси гексан-диэтиловый эфир=4:1 с получением 10,55 г указанного в заголовке соединения.

ЯМР ($CDCl_3$): 7,5-7,2 (м, 3Н); 3,7 (с, 2Н), 3,3-3,0 (т, J=7 Гц, 2Н); 2,8-2,4 (т, J=7 Гц, 2Н).

МС: 180(60), 165(9), 138(100), 117(52), 115(50), 103(48), 89(20), 76(25), 74(18), 63(30), 57(9), 52(28), 51(20), 42(6), 39(32).

ИК (нуйол, паста): 2950 $см^{-1}$, 2927 $см^{-1}$, 1708 $см^{-1}$, 1464 $см^{-1}$, 1450 $см^{-1}$, 1169 $см^{-1}$, 1141 $см^{-1}$.

Восстановительное аминирование.

К раствору 0,5 г (2,78 ммоль) 8-хлор-2-тетралона в 25 мл циклогексана добавляли 1,4 мл (13,9 ммоль) диэтиламина, а затем 0,1 г моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при постоянном отводе воды (ловушка Дина Старка) в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и удаляли при пониженном давлении летучие вещества. Остаток растворяли в 15 мл метанола и к полученному раствору добавляли 1,5 мл уксусной кислоты с последующим добавлением порциями 0,5 г боро-гидрида натрия. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч при температуре окружающей среды.

Далее реакционную смесь разбавляли 20 мл 10%-ной HCl и перемешивали еще час. Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и оставшуюся водную фазу выливали на лед, ощелачивали гидроксидом аммония и тщательно экстрагировали дихлорметаном. Полученные экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вновь растворяли в дихлорметане и подвергали хроматографии на основном оксиде алюминия с элюированием дихлорметаном. Содержавшие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаточное масло растворяли в диэтиловом эфире и раствор насыщали хлороводородом. Вязкий остаток кристаллизовали из смеси ацетон-диэтиловый эфир с получением 0,20 г (23,2%) соединения IV в виде бесцветных кристаллов.

Т.пл. = 158-159°С.

МС (m/e): 273.

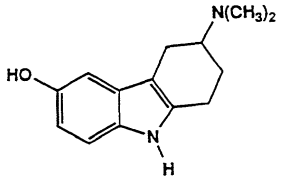
Вычислено для $C_{14}H_{21}NCl{\cdot}HCl$:

Теория: С 61,32; Н 7,72; N 5,11.

Найдено: С 61,62; Н 7,94; N 5,03.

Соединение V

6-Гидрокси-3-диметиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол



Соединение V получили следующим образом.

Этиденкеталь 4-диметиламино-1-циклогексанона.

К раствору 5,0 г (32 ммоль) моноэтиленкеталя 1,4-циклогександиона и 10,80 г (240 ммоль) диметиламина добавляли 2,0 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при 0°С в течение 1,5 ч. Затем к этому раствору добавляли 3,62 г (58 ммоль) цианборогидрида натрия и реакционную смесь перемешивали еще час при температуре окружающей среды. Доводили pH реакционной смеси до примерно 7 с помощью 16 мл уксусной кислоты и перемешивали смесь 18 ч при температуре окружающей среды. Удаляли при пониженном давлении летучие вещества и остаток растворяли в холодном 5%-ном растворе винной кислоты, после чего водную фазу отщелачивали 5Н раствором гидроксида натрия. Эту водную фазу тщательно экстрагировали дихлорметаном. Полученные органические экстракты объединяли и концентрировали при пониженном давлении, получив в результате 5,04 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

4-Диметиламино-1-циклогексанон.

Растворяли 4,96 г (26,8 ммоль) этиленкеталя 4-диметиламино-1-циклогексанона в 50 мл муравьиной кислоты и раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и удаляли при пониженном давлении летучие вещества с получением 3,78 г (100%) указанного в заголовке соединения.

6-Бензилокси-3-диметиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

К раствору 3,78 г (26,8 ммоль) 4-диметиламино-1-циклогексанона и 6,69 г (26,8 ммоль) 4-бензилоксифенилгидразингидрохлорида в 50 мл этанола добавляли 2,17 мл (26,8 ммоль) пиридина. К полученному раствору добавляли 5x10 мл частей воды, после чего реакционную смесь хранили при 0°С в течение 18 ч. Затем реакционную смесь разбавляли еще 50 мл воды и смесь тщательно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и удаляли

при пониженном давлении летучие вещества. Остаточное масло подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью хлороформ:метанол=9:1. Фракции, содержавшие целевой продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,14 г (24,9%) указанного в заголовке соединения.

Гидрогенолиз.

К раствору 2,14 г (6,7 ммоль) 6-бензилокси-3-диметиламино-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола в 50 мл этанола добавляли 0,20 г 10%-ного палладия на угле и реакционную смесь гидрировали при температуре окружающей среды и начальном давлении водорода 40 фунтов на кв.дюйм (2,8 кг/см^2).

Через 5 ч добавляли еще 0,20 г 10%-ного палладия на угле и реакционную смесь вновь держали под давлением водорода до 40 фунтов на кв. дюйм (2,8 кг/см^2) в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на Флорисиле (Florisil) с элюированием смесью хлороформ:метанол=9:1. Фракции, содержавшие целевое соединение, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток опять подвергали хроматографии на Флорисиле с элюированием градиентом хлороформа, содержавшего 2-10% метанола. Фракции, содержавшие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения V в виде кристаллического твердого вещества.

МС (m/e): 230(M^+).

Вычислено для $C_{14}H_{18}N_2O$:

Теория: C 73,01; H 7,88, N 12,16.

Найдено: C 72,75; H 7,83; N 11,97.

Испытания на связывание.

Способность соединений к связыванию для различных серотониновых рецепторов определяли, в основном, так, как описано выше, за исключением того, что вместо рецептора подтипа 5-HT_{1F} использовали рецепторы других подтипов. Результаты этих испытаний на связывание сведены в таблицу 1.

Таблица I. Связывание с подтипами серотониновых (5-HT_1) рецепторов (K_i нМ)

Соединение	5-$HT_{1D\alpha}$	5-$HT_{1D\beta}$	5-HT_{1E}	5-HT_{1F}
I	4,8	9,6	2520,0	257
II	21,7	53,6	50,3	2,5
III	163,2	196,5	3,9	22,0
IV	13,5	145,3	813,0	129,2
V	791,0	1683,0	73,6	10,3

Образование цАМФ.

Все соединения описанного ряда подвергали описанному выше испытанию на образование цАМФ и нашли, что все они являются агонистами рецептора 5 HT_{1F}.

Транссудация (экстравазация) белков.

Крыс Harlan Sprague-Dawley (225-325 г) или морских свинок из Charles River Laboratories (225-325 г) анестезировали путем внутрибрюшинного введения пентобарбитала натрия (65 мг/кг или 45 мг/кг соответственно) и помещали в стереотаксический аппарат (David Kopf Instruments) с режущей планкой, установленной на уровне -3,5 мм для крыс или -4,0 мм для морских свинок. По срединному саггитальному разрезу скальпа просверливали в черепе две пары двусторонних отверстий (6 мм сзади, 2,0 и 4,0 мм сбоку у крыс; 4 мм сзади и 3,2 и 5,2 мм сбоку у морских свинок, все координаты взяты относительно темени). Через отверстия в оба полушария были введены пары стимуляционных электродов из нержавеющей стали Rhodes Medical Systems, Inc.) на глубину 9 мм (крысы) или 10,5 мм (морские свинки) от твердой мозговой оболочки.

Обнажали бедренную вену и вводили внутривенно дозу испытуемого соединения (1 мл/кг). Спустя приблизительно 7 мин вводили также внутривенно дозу (50 мг/кг) флюоресцирующего красителя Evans Blue. Этот краситель образовывал комплексы с белками в крови и служил в качестве маркера для транссудации белков. Точно через 10 мин после инъекции испытуемого соединения стимулировали в течение 3 мин левый ганглий тройничного нерва при силе тока 1,0 мА (5 Гц, длительность 4 мс) посредством снабженого регулятором напряжения гальваностата модели 273 (EC&G Princeton Applied Research).

Спустя пятнадцать минут после стимуляции животных убивали и обескровливали 20 мл физиологического раствора. Удаляли верхнюю часть черепа для облегчения сбора мембран твердой мозговой оболочки. Образцы мембран брали с обоих полушарий, промывали водой и равномерно наносили на предметные стекла. После высушивания ткани покрывали 70%-ным раствором глицерина в воде.

Для определения количества красителя Evans Blue в каждом образце использовали флюоресцентный микроскоп (Zeiss), снабженный дифракционным монохроматором и спектрофотометром. Использовали длину волны возбуждения, равную приблизительно 535 нм, и определяли интенсивность излучения при 600 нм. Микроскоп был оборудован подвижным столиком с электроприводом и сопряжен с персональным компьютером. Это облегчало перемещение столика под управлением компьютера с измерением флюоресценции в 25 точках (шаги 500 мкм) на каждом образце мембран твердой мозговой оболочки. Среднее значение и стандартное (среднеквадратичное) отклонение измерений определяли с помощью компьютера.

Транссудация, вызванная электрической стимуляцией ганглия тройничного нерва, представляла собой ипсилатеральный эффект (т.е. имела место только на той стороне твердой моз-

говой оболочки, где был стимулирован ганглий тройничного нерва). Это позволяет использовать другую (нестимулированную) половину твердой мозговой оболочки в качестве контрольной. Вычисляли отношение величины транссудации в твердой мозговой оболочке со стимулированной стороны по сравнению с нестимулированной стороной оболочки. Контрольные опыты с использованием физиологического раствора дали отношение примерно 2,0 у крыс и 1,8 у морских свинок. В противоположность этому, соединение, которое эффективно предотвращало транссудацию в твердой мозговой оболочке со стимулированной стороны, обеспечивало отношение примерно 1,0. Была образована кривая зависимости "доза-эффект" и была приблизительно определена доза, которая ингибировала транссудацию на 50% (ID_{50}). Эти данные представлены в таблице II.

Таблица II. Ингибирование транссудации белков (ID_{50} ммоль/кг)

Соединение	ID_{50} (ммоль/кг), внутривенно
I	$2,6x10^{-8}$
II	$8,6x10^{-10}$
III	$8,9x10^{-9}$
IV	$1,2x10^{-7}$
V	$8,7x10^{-9}$

Для определения зависимости связывания у различных серотониновых рецепторов с ингибированием нейронной транссудации белков выражали графически зависимость между связывающим сродством всех соединений к каждому из рецепторов 5-$HT_{1D\alpha}$, 5-$HT_{1D\beta}$, 5-HT_{1E} и 5-HT_{1F} и их ID_{50} в модели транссудации белков. Делали линейный регрессионный анализ по каждому комплекту данных и вычисляли коэффициент R^2 корреляции. Результаты этого анализа сведены в таблицу III.

Таблица III. Коэффициент корреляции (R^2) для зависимости между связывающим сродством к конкретному подтипу 5-HT_1 и ингибированием транссудации протеинов

Подтип 5-HT_1	Коэффициент корреляции (R^2)
5-$HT_{1D\alpha}$	0,07
5-$HT_{1D\beta}$	0,001
5-HT_{1E}	0,31
5-HT_{1F}	0,94

Идеальная линейная зависимость дала бы коэффициент корреляции 1,0, показывающий на причинно-следственную зависимость между двумя переменными. Экспериментально определенный коэффициент корреляции между ингибированием нейтронной белковой транссудации и связывающим сродством к 5-HT_{1F} составляет 0,94. Эта почти идеальная зависимость ID_{50} в модели белковой транссудации от связывающего сродства к рецептору 5-HT_{1F} ясно демонстрирует, что рецептор 5-HT_{1F} служит посредником при ингибировании белковой транссудации в результате стимуляции ганглиев тройничного нерва.

Суматриптан проявляет низкую биодоступность и относительно короткую продолжительность действия. Его сродство ко многим подтипам серотониновых рецепторов вызывает нежелательные побочные эффекты, в частности вазоконстрикцию (сужение кровеносных сосудов), что сильно ограничивает его применение для лечения мигрени. А соединения по настоящему изобретению проявляют высокую биологическую доступность при многих способах введения, включающих (но не ограничиваемых ими) пероральный, трансбуккальный, внутривенный, подкожный, интраназальный (в нос), внутриглазной, чрескожный, ректальный и путем ингаляции. Они проявляют быстрое всасывание и большую продолжительность действия, обычно требуя лишь одной дозы в сутки для поддержания терапевтических уровней. Так как соединения по настоящему изобретению являются мощными агонистами рецептора 5-HT_{1F}, то для поддержания терапевтического уровня требуются очень низкие дозы. Кроме того, высокая избирательность соединений по настоящему изобретению по отношению к рецептору 5-HT_{1F} позволяет избежать осложнений, вызываемых вазоконстрикцией. Соединения по настоящему изобретению также ингибируют транссудацию белков при введении до или после стимуляции ганглиев тройничного нерва и, думается, могут быть введены до начала приступа мигрени для предотвращения боли или во время приступа мигрени для ее ослабления.

Соединение, используемое в способах по настоящему изобретению, можно вводить непосредственно без изготовления каких-либо препаратов, но обычно такие соединения вводят в виде фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемый носитель и, по крайней мере, один активный компонент. Эти композиции могут быть введены различными способами, включающими пероральный, трансбуккальный, ректальный, интраназальный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный и внутриглазной. Многие из соединений, используемых в способах по настоящему изобретению, эффективны как в виде композиций для инъекций, так и в виде композиций для перорального введения. Такие композиции изготавливают известными в области фармацевтики способами и они содержат, по крайней мере, одно активное соединение. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences (16-ое издание, 1980).

При изготовлении композиций, используемых в настоящем изобретении, активный компонент обычно смешивают с носителем, разбавляют носителем или заключает в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда

носитель служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит в качестве наполнителя, носителя или среды для активного компонента. Таким образом, композиция может быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, элексиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

При изготовлении лекарственной формы может быть необходимым размалывание активного соединения для получения частиц подходящей крупности перед смешиванием с другими компонентами. Если активное соединение по существу нерастворимо, его обычно размалывают до получения частиц крупностью менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц обычно регулируют путем размола для обеспечения по существу равномерного распределения в лекарственном препарате (например, около 40 меш).

Некоторые примеры подходящих носителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. В состав могут быть дополнительно включены смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подслащивающие вещества и корригенты. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с возможностью обеспечения быстрого, продленного или задержанного высвобождения активного компонента после введения пациенту путем использования методов, известных в данной области.

Композиции предпочтительно изготавливают в виде единичной лекарственной формы, содержащей от примерно 0,001 до примерно 100 мг, а более предпочтительно от примерно 1,0 до примерно 30 мг активного компонента. Термин "единичная лекарственная форма" относится к физически отдельным элементам, пригодным для использования в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждый элемент содержит заданное количество активного материала, вычисленное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем.

Активные соединения обычно эффективны в широком диапазоне дозирования. Например, дозы на сутки обычно находятся в пределах от примерно 0,0001 до примерно 30 мг/кг массы тела. При лечении взрослых людей особенно предпочтительным является диапазон от примерно 0,1 до примерно 15 мг/кг/сутки в разовой или разделенной дозе. Однако понятно, что фактически вводимое количество соединения будет определять лечащий врач, исходя из конкретных обстоятельств, включающих состояние, которое нужно лечить, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение или соединения, возраст, вес и реакцию отдельного конкретного больного, и тяжесть симптомов у больного, и потому вышеуказанные пределы дозирования не следует считать сколько-нибудь ограничивающими объем изобретения. В некоторых случаях могут быть более чем достаточными уровни доз ниже нижнего предела указанного выше диапазона, а в других случаях могут быть использованы еще большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, при условии предварительного разделения таких увеличенных доз на несколько меньших доз для введения в течение суток.

Пример 1 состава.

Изготавливают твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие компоненты:

Компонент	Количество (мг/капсулу)
Соединение примера 30	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Вышеуказанные компоненты смешивают и закладывают в твердые желатиновые капсулы в количестве 340 мг.

Пример 2 состава.

Изготавливают таблетки с использованием следующих компонентов:

Компонент	Количество (мг/таблетку)
Соединение примера 129	25,0
Целлюлоза микрокристаллическая	200,0
Коллоидальный диоксид кремния	10,0
Стеариновая кислота	5,0

Компоненты смешивают и прессуют в таблетки, каждая из которых имеет массу 240 мг.

Пример 3 состава.

Изготавливают лекарственную форму для ингаляции в виде сухого порошка, содержащего следующие компоненты:

Компонент	Масса (%)
Соединение примера 142	5
Лактоза	95

Активное соединение смешивают с лактозой и смесь вводят в прибор для ингаляции сухого порошка.

Пример 4 состава.

Изготавливают таблетки, содержащие каждая 30 мг активного компонента, следующим образом:

Компонент	Количество (мг/таблетку)
Соединение примера 41	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг

Целлюлоза микрокристаллическая	35,0 мг
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в воде)	4,0 мг
Натрий-карбоксиметилкрахмал	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	1,0 мг
Итого:	120 мг

Активный компонент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито №20 (стандарт США) и тщательно смешивают. С полученным порошком смешивают раствор поливинилпирролидона и эту смесь пропускают через сито №16 (стандарт США). Полученные при этом гранулы высушивают при 50-60°С и пропускают через сито №16 (стандарт США). Натрий-карбоксиметилкрахмал, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито №30 (стандарт США), добавляют к гранулам и полученную смесь после перемешивания прессуют на таблеточной машине и в результате получают таблетки, каждая из которых имеет массу 120 мг.

Пример 5 состава.

Изготавливают капсулы, каждая из которых содержит 40 мг лекарства, следующим образом:

Компонент	Количество (мг/капсулу)
Соединение примера 51	40,0 мг
Крахмал	109,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг
Итого:	150 мг

Активный компонент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито №20 (стандарт США) и закладывают в твердые желатиновые капсулы по 150 мг.

Пример 6 состава.

Суппозитории, содержащие каждый 25 мг активного компонента, изготавливают следующим образом:

Компонент	Количество
Соединение примера 98	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот	До 2000 мг

Активный компонент пропускают через сито №60 (стандарт США) и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием минимально необходимого тепла. Затем смесь выливают в форму для суппозиториев с номинальной емкостью 2,0 г и дают остыть.

Пример 7 состава.

Суспензии, содержащие каждая 50 мг лекарственного вещества на дозу 5,0 мл, изготавливают следующим образом:

Компонент	Количество
Соединение примера 99	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натрий-гидроксиметилцеллюлоза (11%)	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Корригент и краситель	По усмотрению
Дистиллированная вода	До 5,0 мл

Лекарственное вещество, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито №10 (стандарт США) и затем смешивают с предварительно приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрий - карбоксиметилцеллюлозы в воде. Бензоат натрия, корригент и краситель разводят некоторым количеством воды и добавляют в ранее полученную смесь с перемешиванием. Затем добавляют воду в количестве, достаточном для получения требуемого объема.

Пример 8 состава.

Изготавливают капсулы, каждая из которых содержит 15 мг лекарства, следующим образом:

Компонент	Количество (мг/капсулу)
Соединение примера 105	15,0 мг
Крахмал	407,0 мг
Стеарат магния	3,0 мг
Итого:	425,0 мг

Активный компонент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито №20 (стандарт США) и закладывают в твердые желатиновые капсулы по 425 мг.

Пример 9 состава.

Лекарственная форма для внутривенного введения может быть приготовлена следующим образом:

Компонент	Количество
Соединение примера 106	250,0 мг
Изотонический раствор	1000 мл

Пример 10 состава.

Лекарственная форма для местного введения может быть приготовлена следующим образом:

Компонент	Количество
Соединение примера 118	1-10 г
Эмульгирующий воск	30 г
Жидкий парафин	20 г
Бесцветный мягкий парафин	До 100 г

Бесцветный мягкий парафин нагревают до расплавления. Вводят жидкий парафин и эмульгирующий воск и перемешивают до растворения. Добавляют активный компонент и продолжают перемешивание до получения дисперсии. Затем смесь охлаждают до затвердения.

Пример 11 состава.

Таблетки для подъязычного или трансбукального введения, каждая из которых содержит 10 мг активного компонента, могут быть изготовлены следующим образом:

Компонент	Количество на таблетку
Соединение примера 88	10,0 мг
Глицерин	210,5 мг
Вода	143,0 мг
Цитрат натрия	4,5 мг
Поливиниловый спирт	26,5 мг

Поливинилпирролидон	15,5 мг
Итого:	410,0 мг

Глицерин, воду, цитрат натрия, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон смешивают друг с другом при непрерывном перемешивании и поддержании температуры на уровне примерно 90°C. После перехода полимеров в раствор охлаждают раствор до примерно 50-55°C и медленно подмешивают к нему лекарственное вещество. Гомогенную смесь выливают в формы, изготовленные из инертного материала, с получением содержащего лекарство диффузионного матрикса, толщиною примерно 2-4 мм. Этот диффузионный матрикс режут затем на отдельные таблетки подходящего размера.

Другой предпочтительной лекарственной формой, используемой в способах по настоящему изобретению, являются средства чрескожного введения ("пластыри"). Такие пластыри для чрескожного введения можно использовать для обеспечения непрерывного или прерывистого введения соединений по настоящему изобретению в регулируемых количествах. Устройство и применение пластырей для чрескожного введения фрамацевтических средств хорошо известны в данной области медицины. См., например, патент США № 5023252, выданный 11 июня 1991 г, который включен в данное описание путем ссылки. Такие пластыри могут быть сконструированы с возможностью введения фармацевтических средств непрерывно, прерывисто или по потребности.

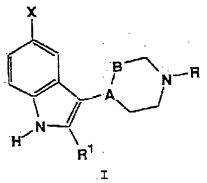
Часто бывает желательным или необходимым вводить фармацевтическую композицию в головной мозг, непосредственно или косвенно. Методы прямого введения обычно включают введение катетера для доставки лекарства в вентрикулярную (желудочковую) систему пациента, чтобы обойти гематоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для транспорта биологических факторов (действующих начал) в конкретную анатомическую область тела, описана в патенте США № 5011472, выданном 30 апреля 1991 г, который включен в данное описание путем ссылки.

Методы косвенного введения, которые как правило являются предпочтительными, обычно включают составление композиций с обеспечением скрытности лекарственного средства путем преобразования гидрофильных лекарств в жирорастворимые лекарства или пролекарства. Скрытность обычно обеспечивают путем блокирования гидроксильных, карбонильных, сульфатных и первичных аминогрупп лекарственного вещества, чтобы сделать лекарство более жирорастворимым и более приспособленным для транспортировки через гематоэнцефалический барьер. В соответствии с другим вариантом доставки гидрофильных лекарств может быть улучшена путем внутриартериального вливания гипертонических растворов, которые могут временно снимать гематоэнцефалический барьер.

Тип лекарственной формы, используемой для введения соединений, применяемых в способах по настоящему изобретению, может быть определен конкретным использованным соединением, типом фармакокинетического профиля, требуемого способом введения и соединением(ями), и состоянием больного.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 5-Замещенные -3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-3-(пиперидин-4-ил)индолы общей формулы I:



I

в которой

A-B представляет -CH-CH_2- или -C=CH-;

R представляет H или C_1-C_6-алкил;

R^1 представляет H или C_1-C_4-алкил;

X представляет -C(O)NR^4R^{15}, -NR^5R^6, -$NR^7SO_2R^8$, -NHC(Q)$NR^{10}R^{11}$, -NHC(O)OR^{12} или $NR^{13}C(O)R^{14}$;

где Q представляет O или S;

R^4 представляет гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарил(C_1-C_4 алкил) или замещенный гетероарил(C_1-C_4 алкил);

R^4 и R^{15}, взятые вместе с атомом азота, образуют пирролидиновое, пиперидиновое; замещенное гидрокси, гидроксиметилом или N,N-ди(C_1-C_4 алкил)карбоксамидогруппой пиперидиновое; пиперазиновое; замещенное C_1-C_6 алкилом, C_1-C_4 алкокси, замещенной C_1-C_6 алкилом, фенилом, фенил(C_1-C_4 алкенилом), гетероарилом или гетероарил(C_1-C_4 алкенилом) в положении 4 пиперазиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо;

R^5 и R^6 оба представляют трифторметансульфонил;

R^7 представляет H или C_1-C_4 алкил;

R^8 представляет фенил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_4 алкилтио, нитро, циано, ди(C_1-C_4 алкил)амино, трифторметила, трифторметокси, фенила, C_1-C_4 ацила, бензоила или (C_1-C_4-алкил)сульфонила, или двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкоксифенил или ди(C_1-C_4 алкил)амино;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 алкенила; C_3-C_8 циклоалкила; фенила, замещенного галогеном, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_4 алкилтио, нитро, циано, ди(C_1-C_4 алкил)амино, трифторметилом, трифторметокси, фенилом, C_1-C_4 ацилом, бензоилом или (C_1-C_4 алкил)сульфони-

лом или двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкоксифенила; фенил(C_1-C_4 алкилена); фенил(C_1-C_4 алкилена), замещенного в фенильном кольце; ((C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 алкоксикарбонилзамещенного)C_1-C_4-алкил)фенила; C_1-C_4 алкила, α-замещенного C_1-C_4 алкоксикарбонилом; или

R^{10} и R^{11}, взятые вместе с атомом азота, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, замещенное C_1-C_6 алкилом, C_1-C_4 алкокси, замещенной C_1-C_6 алкилом, фенилом, фенил(C_1-C_4 алкиленом), гетероарилом или гетероарил(C_1-C_4 алкиленом) в положении 4 пиперазиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо;

R^{12} представляет C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 алкенил, фенил, замещенный галогеном, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_4 алкилтио, нитро, циано, ди(C_1-C_4 алкил)амино, трифторметилом, трифторметокси, фенилом, C_1-C_4 ацилом, бензоилом или (C_1-C_4 алкил)сульфонилом, или двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкоксифенила; C_3-C_8 циклоалкил; C_1-C_4 алкил, ω-замещенный C_1-C_4 алкоксигруппой;

R^{13} представляет H или C_1-C_4 алкил;

R^{14} представляет C_1-C_{10} алкил, замещенный заместителями в количестве вплоть до трех, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, C_1-C_4 алкокси, галогена, арилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и гетероарилокси; C_2-C_{10} алкенил; C_2-C_{10} алкинил; C_3-C_8 циклоалкил; фенил; замещенный галогеном, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_8 алкокси, C_1-C_4 алкилтио, нитро, циано, ди(C_1-C_4 алкил)амино, трифторметилом, трифторметокси, фенилом, C_1-C_4 ацилом, бензоилом или (C_1-C_4 алкил)сульфонилом, или двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, C_1-C_4 алкила или C_1-C_4 алкокси фенила; нафтил; фенил(C_1-C_4 алкилен); фенил(C_1-C_4 алкилен), замещенный в фенильном кольце; 2-фенилэтилен-1-ил; дифенилметил; бензосконденсированный C_4-C_8 циклоалкил; C_1-C_4 алкилен, ω-замещенный C_3-C_6 циклоалкилом, или гетероцикл;

R^{15} представляет H или C_1-C_6 алкил; и их фармацевтически приемлемые соли с кислотами и сольваты.

2. Соединение по п.1, в котором A-B представляет -C=CH-.

3. Соединение по п.1, в котором A-B представляет -CH-CH_2-.

4. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет H.

5. Соединение по п.1, в котором X представляет -$NR^{13}C(O)R^{14}$.

6. Соединение по п.5, которое представляет собой 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль с кислотой или сольват.

7. Соединение по п.6, которое представляет собой 5-(4-фторбензоил)амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индолгидрохлорид.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество соединения формулы I по п.1.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, где A-B представляет -C=CH-.

10. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в которой A-B представляет -CH-CH_2.

11. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в которой R представляет H.

12. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы I, в которой X представляет -$NR^{13}C(O)R^{14}$.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что она содержит соединение, представляющее собой 5-(4-фторбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол или его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль или сольват.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что она содержит соединение, представляющее собой 5-(4-фторбензоил) амино-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индол-гидрохлорид.

15. Способ активации серотониновых рецепторов 5-HT_{1F} у млекопитающих, отличающийся тем, что млекопитающему, нуждающемуся в такой активации, вводят эффективное количество соединения по п.1.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.

17. Способ ингибирования нейронной белковой транссудации, отличающийся тем, что вводят нуждающемуся в этом млекопитающему эффективное количество соединения по п.1.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.

19. Способ по п.15 лечения и/или предупреждения мигрени, отличающийся тем, что вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективное количество соединения по п.1.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.