

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391844 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.05

(22) Дата подачи заявки
2021.12.20

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, ПРИМЕНИМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОСТОЯНИЙ,
СВЯЗАННЫХ С CGAS

(31) 63/128,949

(32) 2020.12.22

(33) US

(86) PCT/IB2021/062029

(87) WO 2022/137085 2022.06.30

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Каркаш Давид, Грубер Флориан,

Гуэрини Данило, Гунценхаузер

Мартин, Хенг Ричард, Перруччо

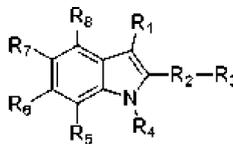
Франческа, Зимиц Оливер, Шпанка

Карстен (CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или к его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру, где R₁-R₈ являются такими, как определено в данном документе, а также к способам их получения и применения.

202391844

A1

A1

202391844

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578201EA/025

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, ПРИМЕНИМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С cGAS

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/128949, поданной 22 декабря 2020 г., содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к химическим соединениям (например, соединение, которое ингибирует циклическую GMP-AMP-синтазу (cGAS) или путь cGAS, или фармацевтически приемлемые соль, и/или гидрат, и/или сокристалл, и/или комбинированное лекарственное средство на основе этого соединения), которые применимы, например, для лечения состояния, заболевания или нарушения, при котором снижение или повышение активности cGAS (например, повышение, например, при состоянии, заболевании или нарушении, ассоциированном с передачей сигнала, опосредованной cGAS) является одной из причин возникновения патологии, и/или симптомов, и/или прогрессирования состояния, заболевания или нарушения у субъекта (например, человека). Настоящее изобретение относится к композициям, а также способам применения и получения вышеуказанного.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нуклеиновые кислоты являются важным компонентом клетки. Они хранят генетическую информацию и дают клеткам руководство о том, как ее выполнять. Тем не менее, когда нуклеиновые кислоты обнаруживаются вне клетки или когда большое их количество аномально расположено в цитозоле, что происходит в результате повреждения клетки (внутренняя гибель клеток, вирусная инфекция, повреждение митохондрий), нуклеиновые кислоты распознаются как вредные средства (как ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны "PAMP") и вызывают сильный иммунологический ответ. Подобный ответ также наблюдается при многих аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях, при которых предполагалось, что активация сенсоров нуклеиновых кислот является основной молекулярной детерминантой. (Barber, *Nat Immunol*, 12(10): 929-930, 2011).

Два новых генных продукта (cGAS и STING) были недавно признаны ключевыми участниками важного пути распознавания избытка цитозольной dsDNA (Cai et al. *Mol Cell*, 54(2): 289-296, 2014). cGAS (циклическая GMP/AMP-синтаза) при связывании dsDNA превращает GTP и ATP в циклический нуклеотид, называемый cGAMP (Sun et al., *Science* 339(6121): 786-791, 2013), и STING (стимулятор генов интерферона) (Ishikawa et al., *Nature* 461(7265): 788-792, 2009) распознает cGAMP, и способствует фосфорилированию фактора транскрипции IRF3, и, наконец, приводит к экспрессии генов IFN I типа (Chen et al., *Nat Immunol* 17(10): 1142-1149, 2016). cGAMP, циклический

нуклеотид, состоящий из одной молекулы GMP и одной AMP, соединяет два фосфата через очень необычную 2'-,5' связь и классическую 3',5' связь (Ablasser et al., *Nature* 498(7454): 380-384, 2013) и представляет собой новый "2-ой" мессенджер.

Было показано, что мутация цитозольной ДНКазы, представляющей собой Trex1, у пациентов с синдромом Айкарди-Гутьерес приводит к увеличению уровня цитозольной dsDNA, достаточному для активации пути cGAS/STING, что приводит к сильному ответу с участием IFN I типа (Crow & Manel, *Nat Rev Immunol* 15(7): 429-440, 2015). Это приводит к патологии, подобной той, которая обычно наблюдается у пациентов с волчанкой, в дополнение к тяжело протекающим когнитивным эффектам. Более легкая форма данного дефекта обнаруживается у пациентов с наследственной ознобленной волчанкой, которые являются носителями гетерозиготной мутации в Trex1 (Fiehn, *Curr Rheumatol Rep* 19(10): 61, 2017). SAVI представляет собой еще одно заболевание, которое является следствием активации пути cGAS/STING. Идентифицированное как одно из интерференопатий, наблюдаемое преимущественно у лиц молодого возраста, данное заболевание является следствием мутаций гиперактивации STING, приводящих к хронической продукции цитокинов IFN I типа. Проявления данной патологии отражены в виде кожных высыпаний, воспаления легкого, хронического воспаления конечностей, которое приводит в крайних случаях к ампутации (Liu et al., *N Engl J Med* 371(6): 507-518, 2014).

Помимо таких редких генетических заболеваний, существует большое количество подтвержденных данных, свидетельствующих о том, что путь cGAS/STING может участвовать в развитии хронических заболеваний, при которых запрограммированная гибель клеток недостаточно эффективна для уничтожения всех образовавшихся PAMPs/DAMPs (Motwani et al., *Nat Rev Genet* 20(11): 657-674, 2019). В частности, пациенты с волчанкой, у которых хронические повреждения разных органов приводят к появлению антител к ДНК, могут получать пользу от снижения участия пути cGAS/STING в продукции воспалительных цитокинов (Harley et al., *Nat Rev Genet* 10(5): 285-290, 2009).

Основным драйвером заболеваний, возникающих в результате гиперактивации пути cGAS, является повышение уровня воспалительных цитокинов (принадлежащих к так называемым интерферонам типа I) в сыворотке крови и в разных органах. Ответ с участием интерферона типа I обычно происходит одновременно с увеличением уровня mRNA ISG (стимулируемые интерфероном гены). Такие заболевания сгруппированы в семейство патологий, определяемых как интерференопатии.

Синдром Айкарди-Гутьерес (Crow & Manel, *Nat Rev Immunol* 15(7): 429-440, 2015) представляет собой генетически связанное заболевание, которое является гомозиготным по мутации фермента Trex1, предназначенного для процессинга ДНК. Группы пациентов с наследственной ознобленной волчанкой имеют гетерозиготную мутацию в Trex1 (Fiehn, *Curr Rheumatol Rep* 19(10): 61, 2017). Среди менделевских заболеваний, связанных с мутацией с потерей функции TREX1, менее тяжелая форма приводит к RVCL (аутосомная доминантная ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), которая

характеризуется приобретенной васкулопатией, приводящей к ретинопатии и ювенильному ишемическому инсульту. Ожидается, что данное семейство Treh1-зависимых заболеваний будет сильно реагировать на ингибирование cGAS, поскольку было показано, что потеря функции TREX1 приводит к повышению уровня цитозольной dsDNA и, следовательно, к неконтролируемой активации cGAS.

Специфическое поражение кровеносных сосудов в дополнение к сильной интерферопатии наблюдалось у пациентов со STING-ассоциированной васкулопатией с началом развития в детском возрасте (SAVI) (Liu et al., *N Engl J Med* 371(6): 507-518, 2014). Следовательно, предполагается, что путь cGAS/STING будет играть важную роль также при генетически не связанных васкулитах, в частности, при сильной воспалительной патологии, наблюдаемой в конечностях.

На основе сходства клинических проявлений с таковыми при AGS и SAVI, заболевания, включая подтипы системной красной волчанки (SLE), волчаночный нефрит (LN) и дерматомиозит, которые могут быть вызваны ДНК вирусом, такими как EBV, цитозольная dsDNA или митохондриальная dsDNA, также согласно прогнозу приводятся в действие (по крайней мере частично) aberrантной активацией cGAS. Подобным образом можно ожидать, что активация cGAS играет важную роль в развитии синдрома Шегрена (SS), который имеет некоторые общие аспекты патологии с SLE.

Также могут быть эффективны низкомолекулярные ингибиторы cGAS в лечении кожных высыпаний/гиперемии, связанных с SLE, патологии, которая часто наблюдается, когда пациенты с SLE подвергаются воздействию УФ света (Skopelja-Gardner et al., *Sci Rep* 10(1): 7908, 2020). Обсуждалось возможное вовлечение пути cGAS/STING в ревматоидном артрите (RA), в частности, поскольку в моделях потери функции TREX1 или других ДНКаз у грызунов наблюдалось воспаление суставов. Имеются также некоторые подтвержденные данные, касающиеся того, что накопление dsDNA в суставах может быть причиной воспаления, наблюдаемого у пациентов с RA (Wang et al., *Int Immunopharmacol* 76: 105791, 2019).

Было показано, что модель возрастной макулярной дегенерации (AMD) сильно зависит от пути cGAS/STING, предполагая, что ингибирование cGAS может представлять собой возможный метод лечения данного разрушительного заболевания глаз (Kerur et al., *Nat Med* 24(1): 50-61, 2018; Wu et al., *Clin Interv Aging* 14: 1277-1283, 2019).

Суммируются подтвержденные данные, касающиеся того, что активация cGAS участвует во многих нейровоспалительных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона (или по меньшей мере в их подтипе) (Sliter et al., *Nature* 561(7722): 258-262, 2018), болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS) (также называемый болезнью Лу Герига) и лобно-височная деменция (FTD) (McCauley et al., *Nature* 585(7823): 96-101, 2020).

Исследования связывают cGAS/STING с развитием колита и, следовательно, предполагают модуляцию cGAS/STING в качестве потенциального лечения язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника (IBD) (Aden et al., *J Exp Med* 215(11):

2868-2886, 2018; Ahn et al., *Cell Rep* 21(13): 3873-3884, 2017; Canesso et al., *Mucosal Immunol* 11(3): 820-834, 2018; Martin et al., *Sci Rep* 9(1): 14281, 2019). Тем не менее, есть данные, свидетельствующие о том, что блокирование пути cGAS/STING может также при определенных условиях ухудшать исход, как в случае колоректального рака у грызунов, при индукции колита (Zhu et al., *J Immunol* 193(10): 4779-4782, 2014). В данном контексте следует упомянуть, что активация STING (вероятно, через cGAS) играет важную роль в развитии воспаления, вызванного сепсисом (Hu et al., *EBioMedicine* 41: 497-508, 2019).

Большое количество признаков указывает на то, что cGAS играет важную роль в воспалении легкого. Повреждение эпителия легкого вызывает высвобождение ДНК, которое может быть обнаружено при бронхоальвеолярном лаваже (BAL). Интратрахеальное применение ДНКазы приводит к улучшению модели воспаления легкого, вызванного силикозом, что позволяет предположить, что cGAS играет решающую роль. Наблюдение подтверждали с применением животных с дефицитом STING, что дает веские основания предполагать, что активация cGAS является первичным механизмом воспаления в данной и других подобных моделях (Benmerzoug et al., *Cell Rep* 27(9): 2649-2664 e2645, 2019; Benmerzoug et al., *Nat Commun* 9(1): 5226, 2018; Benmerzoug et al., *Trends Immunol* 40(8): 719-734, 2019). Хотя имеются убедительные доказательства участия cGAS в остром воспалении легкого, его роль в идиопатическом легочном фиброзе основана на недавних косвенных доказательствах. Было замечено, что развитие фиброза печени и почки сильно зависит от активации пути cGAS/STING. Поэтому предполагается, что терапевтическое воздействие на путь cGAS/STING будет эффективным при таких заболеваниях, как цирроз и эндомикардиальный фиброз (Allison, *Nat Rev Nephrol* 15(11): 661, 2019; Bennion et al., *J Virol* 93(4), 2019; Iracheta-Vellve et al., *J Biol Chem* 291(52): 26794-26805, 2016; Sun et al., *Biomed Pharmacother* 127: 110119, 2020; Wang et al., *Lab Invest* 100(4): 542-552, 2020; Zhang et al., *Biomed Pharmacother* 125: 110022, 2020). Аберрантная активация cGAS/STING, например, в условиях митохондриальной дисфункции, также лежит в основе более распространенных заболеваний, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH) и хроническая обструктивная болезнь легких (COPD).

Недавно сообщалось о частичной защите посредством генетического или фармацевтического блокирования пути cGAS/STING в мышинной модели острого панкреатита (Zhao et al., *Gastroenterology* 154(6): 1822-1835 e1822, 2018), что свидетельствует о потенциальном защитном эффекте ингибитора cGAS при данном разрушительном заболевании.

Было установлено, что cGAS участвует в процессах клеточного старения, регулируя хроническое воспаление, вызванное умирающими клетками (Gluck et al., *Nat Cell Biol* 19(9): 1061-1070, 2017; Yang et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(23): E4612-E4620, 2017). Не ясно, будет ли такой результат также отражаться на старении тканей и поможет ли блокирование cGAS уменьшать хроническое воспаление, которое наблюдается у стареющих людей, но недавно было сообщено о некоторых показателях у

мышей, подтверждающих эту идею. Данное наблюдение, тем не менее, актуально для множества показателей, связанных с популяцией пожилых пациентов, где хроническая активация пути cGAS/STING может быть обычным сопутствующим заболеванием. Это может быть особенно верно для множества нейродегенеративных заболеваний, при которых было продемонстрировано повреждение митохондрий, приводящее к высвобождению митохондриальной ДНК в цитозоль.

Недавнее наблюдение на мышах показало, что ингибирование cGAS или STING способствовало восстановлению острого повреждения почек, вызванного цисплатином (Maekawa et al., *Cell Rep* 29(5): 1261-1273 e1266, 2019). Поскольку данное средство применяют в терапии рака, блокирование cGAS/STING может предотвратить повреждение органа, в частности, приводящее к почечной недостаточности. Другие недавние публикации продемонстрировали очень устойчивый терапевтический эффект при блокировании пути cGAS/STING в мышинной модели подоцитопатии, связанной с APOL1 (Davis et al. *Sci Rep* 9(1): 15485, 2019; Wu et al. *J Clin Invest* 131(20), 2021). Такие данные указывают на то, что ингибиторы cGAS могут быть полезны при лечении повреждения почки в целом.

Хотя активация пути cGAS/STING считается одним из первых средств защиты, которые иммунная система задействует для борьбы с вирусной инфекцией, после окончания острой фазы было установлено, что повышенный уровень интерферона I типа способствует распространению хронического воспаления, которое повреждает ткани и препятствует восстановлению ткани (Teijaro et al., *Science* 340(6129): 207-211, 2013; Wilson et al., *Science* 340(6129): 202-207, 2013). Следовательно, предполагается, что блокирование cGAS на поздней стадии данного заболевания значительно ускорит выздоровление от хронического вирусного повреждения.

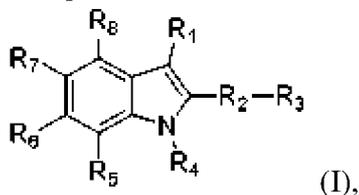
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, способным к ингибированию пути cGAS. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения, предупреждения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, в развитии которых участвует cGAS, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера. Способы настоящего изобретения могут использоваться при лечении различных cGAS-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования пути cGAS. Ингибирование пути cGAS обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или уменьшению интенсивности заболеваний, включая без ограничения иммунные заболевания, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания или аутовоспалительные заболевания и другие cGAS-зависимые заболевания или нарушения.

В одном аспекте соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для иммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных

заболеваний. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью cGAS, предпочтительно обладая такой активностью на уровне 30 мкМ или ниже.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),

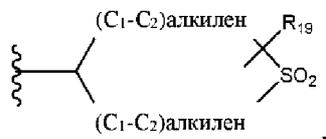


или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, где

R_1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное по меньшей мере одним (C₁-C₄)алкилом, OH, галогеном, -NR_aR_b и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим кислород;

R_2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 атома азота в положениях 1, 2 и 4 относительно друг друга, необязательно замещенное (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-NR₉R₁₀, (C₁-C₄)алкилен-C(O)OH, и где 5-членное гетероарильное кольцо дополнительно замещено R₃ при атоме углерода 5-членного гетероарильного кольца;

R_3 представляет собой H, галоген, -OH, -NR₁₁R₁₂, -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -C(O)(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-O-(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-OH, -C(O)NR₁₅R₁₆, (C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-S(O)_v-(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкокси, -CN, -O(C₁-C₄)алкилен-OH, -O(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)NR₁₇R₁₈, 6-членное гетероциклоалкильное кольцо Ri, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N или



где

(C₁-C₄)алкил необязательно замещен по меньшей мере одним CN, =N-(C₁-C₄)алкокси, =N-O-(C₁-C₄)алкилен-OR₂₀, OH, (C₁-C₄)алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₄)алкилом, 4-6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из -(C₁-C₄)алкилен-NR₉R₁₀ и -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄ необязательно замещен при по меньшей мере одном из атомов углерода (C₁-C₄)алкилена с помощью OH, (C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкила;

каждый из галоген(C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкилен-ОН обязательно независимо замещен по меньшей мере одним ОН, (C₁-C₄)алкокси, -О(C₁-C₄)алкилен-ОН, -(C₁-C₄)алкилен-ОН, -(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси;

R_i обязательно замещен (C₁-C₄)алкилом;

v равняется 0, 1 или 2;

R₄ представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-ОН, -(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)ОН, -C(O)O(C₁-C₄)алкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота, обязательно замещенное одним или несколькими (C₁-C₄)алкокси;

каждый из R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо представляет собой H, галоген, ОН, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкокси, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -(C₁-C₄)алкилен-ОН, -О(C₁-C₄)алкилен-ОН, CN, -C(O)(C₁-C₄)алкокси, -C(O)NR₂₁R₂₂ или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, представляющих собой азот, где каждый из (C₂-C₆)алкенила и (C₂-C₆)алкинила обязательно независимо замещен одним или несколькими (C₁-C₄)алкокси;

каждый из R₂₀, R₂₁ и R₂₂ независимо представляет собой H или (C₁-C₄)алкил;

каждый из R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-ОН, -(C₁-C₄)алкилен-О(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси или -C(O)(C₁-C₄)алкил; или

R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₃, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₂₃ обязательно замещен одним или несколькими R₂₄;

R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₅, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₂₅ обязательно замещен одним или несколькими R₂₆;

R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₇, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₂₇ обязательно замещен одним или несколькими R₂₈;

R₁₅ и R₁₆ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₉, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₂₉ обязательно замещен одним или несколькими R₃₀;

R₁₇ и R₁₈ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₃₁, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₃₁ обязательно замещен R₃₂;

каждый из R₂₄, R₂₆, R₂₈, R₃₀ и R₃₂ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, NR_cR_d, ОН или =O; или

два из каждого R₂₄, R₂₆, R₂₈, R₃₀ и R₃₂ вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C₄-C₇)спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R₁₉ представляет собой H, ОН или (C₁-C₄)алкил; и

каждый из R_a , R_b , R_c и R_d независимо представляет собой H, галоген или (C_1 - C_4)алкил.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении cGAS-зависимых заболеваний или нарушений.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в частности, фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтических средств.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в частности, фармацевтическая комбинация, как раскрыто в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет ингибирование cGAS, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера, где заболевание или нарушение выбраны из заболеваний или нарушений, связанных с cGAS, например, иммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и аутовоспалительных заболеваний.

В другом аспекте заболевания или нарушения, связанные с cGAS, представляют собой иммунные заболевания, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания или аутовоспалительные заболевания, включая синдром Айкарди-Гутьерес, наследственную ознобленную волчанку, RVCL (аутосомная доминантная ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулит, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит (LN), дерматомиозит, синдром Шегрена (SS), ревматоидный артрит (RA), возрастную макулярную дистрофию (AMD), болезнь Паркинсона, Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височную деменцию (FTD), воспаление легкого, острое воспаление легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз печени и почки, неалкогольный стеатогепатит (NASH), цирроз, эндомикардиальный фиброз, острое и хроническое повреждение почки, подоцитопатию, ассоциированную с APOL1, острый панкреатит, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническую обструктивную болезнь легкого (COPD), сепсис, физиологическое старение и старение.

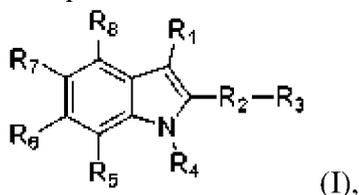
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать cGAS. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения, предупреждения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, в развитии

которых участвует cGAS, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера. Способы настоящего изобретения могут использоваться при лечении различных cGAS-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования cGAS или пути cGAS. Ингибирование пути cGAS или cGAS обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или уменьшению тяжести заболеваний, включая без ограничения системную красную волчанку (SLE), наследственную ознобленную волчанку, васкулит, синдром Шегрена (SS) и другие cGAS-зависимые заболевания или нарушения.

В одном аспекте соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для иммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или аутовоспалительных заболеваний. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью cGAS, предпочтительно обладая такой активностью на уровне 30 мкМ или ниже. Соединения по настоящему изобретению пригодны в лечении иммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний и других заболеваний, при которых такая ингибирующая активность cGAS обеспечивает преимущества для пациента. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые ингибиторы cGAS, применимые для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_1 - R_8 являются такими, как описано в данном документе выше.

Подробности настоящего изобретения представлены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, ниже описываются способы и материалы в качестве иллюстрации. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определение используемых терминов и условных обозначений

Термины, которым не дается определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области техники на основании раскрытия и контекста. Тем не менее, в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения будут использоваться следующие термины, общепринятые, если не указано иное, определения и условные обозначения которых приведены ниже.

А. Химическая номенклатура, термины и понятия

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, (C₁-C₁₀)алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, преимущественную силу имеют общепринятые определения терминов, и подразумеваются и достигаются общепринятые валентности стабильных атомов во всех формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. к по меньшей мере одному) грамматическим объектам формы. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Выражение "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, исключительно углеводородную). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим описанным в данном документе заместителем. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при обязательном замещении описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо-, -ОН, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами могут быть необязательно замещенными.

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых описано ниже.

Термин "замещенный" означает, что указанные группа или фрагмент несут один или несколько подходящих заместителей, где заместители могут соединяться с указанными группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому арила с помощью связи или посредством конденсации с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не несет заместителей.

Если конкретно не указано иное, "арил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если она содержит два ароматических кольца (бициклические и т. д.), то ароматические кольца арильной группы необязательно соединены в одной точке (например бифенил) или конденсированы (например нафтил). Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и -S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами необязательно замещены. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы необязательно содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы таких арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

Если конкретно не указано иное, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Используемый в данном документе термин гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил,

индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразол[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1 Δ^2 -пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фууро[3,2-c]пиридинил, фууро[2,3-c]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазол, бензизоксазол, фууро[2,3-b]пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фууро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бенз[c][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2Н-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

"Галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкил" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий концевой "О" в цепи, например -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси- или пентоксигруппы.

"Алкенил" означает ненасыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной.

"Алкинил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей

мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Алкилен" или "алкиленил" означает двухвалентный алкильный радикал. Любая из вышеуказанных одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. Определенный в данном документе термин алкилен также может представлять собой (C₁-C₆)алкилен. Алкилен также может представлять собой (C₁-C₄)алкилен. Типичные алкиленовые группы включают без ограничения -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH- и т. п.

"Циклоалкил" или "карбоцикл" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C₃-C₈)циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую 3-8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан).

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" означает насыщенное или моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), и при этом в нем нет делокализованных π электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими группами -OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂- и CH₃-CH(OH)-.

"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

"Галогеналкокси" означает алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси-, трихлорметокси и т. д.

"Циано" означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например $C\equiv N$.

"Амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например $-NH_2$).

"Алкиламино" означает амино- или NH_2 -группу, в которой один из атомов водорода заменен алкильной группой, например, $-NH(\text{алкил})$. Примеры алкиламиногрупп включают без ограничения метиламино (например, $-NH(CH_3)$), этиламино, пропиламино, изопропиламино, *n*-бутиламино, *втор*-бутиламино, *трет*-бутиламино и т. п.

"Диалкиламино" означает амино- или NH_2 -группу, в которой оба атома водорода заменены алкильными группами, например, $-N(\text{алкил})_2$. Алкильные группы при аминогруппе являются одинаковыми или разными алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают без ограничения диметиламино (например, $-N(CH_3)_2$), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-*n*-бутиламино, ди-*втор*-бутиламино, ди-*трет*-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т. п.

"Спироциклоалкил" или "спироциклил" означает углеродные бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца соединены посредством одного атома. Кольца могут быть разными по размеру и природе или идентичными по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца. (C_3-C_{12}) спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода.

"Спирогетероциклоалкил" или "спирогетероциклил" означает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл, один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом (например, один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом в по меньшей мере одном из колец). Одно или оба кольца в спирогетероцикле могут быть конденсированы с другим кольцом карбоциклического, гетероциклического, ароматического или гетероароматического кольца.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, (C_1-C_{10}) алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, преимущественную силу имеют общепринятые определения терминов, и подразумеваются и достигаются общепринятые валентности стабильных атомов во всех

формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. к по меньшей мере одному) грамматическим объектам формы. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Выражение "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, исключительно углеводородную). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим описанным в данном документе заместителем. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо-, -ОН, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых описано ниже.

Термин "замещенный" означает, что указанные группа или фрагмент несут один или несколько подходящих заместителей, где заместители могут соединяться с указанными группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому арила с помощью связи или посредством конденсации с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не несет заместителей.

В. Соль, производное и сольват - термины и понятия

Термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Когда и основная группа, и кислотная группа присутствуют в одной и той же молекуле, соединения по настоящему изобретению могут также образовывать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения по настоящему изобретению в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

"Сольват" означает комплекс с переменной стехиометрией, образованный растворенным веществом, например соединением формулы (I), и растворителем,

например водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Как правило, такие растворители, отобранные для целей настоящего изобретения, не влияют на биологическую активность растворенного вещества. "Сольваты" охватывают как сольваты в фазе раствора, так и поддающиеся выделению. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты и т. п.

"Гидрат" означает сольват, в котором молекула(молекулы) растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и могут включать в свою структуру окисленные атомы серы или четвертичные атомы азота, хотя это явно не указано или не показано, особенно их фармацевтически приемлемые формы. Такие формы, в частности фармацевтически приемлемые формы, предназначены для вхождения в объем прилагаемой формулы изобретения.

С. Изомер - термины и понятия

"Изомеры" означают соединения, имеющие одинаковое количество и природу атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающиеся расположением или конфигурацией атомов в пространстве. Термин включает стереоизомеры и геометрические изомеры.

Термины "стереоизомер" или "оптический изомер" означают стабильный изомер, который содержит по меньшей мере один хиральный атом или характеризуется ограниченной способностью к вращению, что приводит к возникновению перпендикулярных плоскостей асимметрии (например некоторые бифенилы, аллены и спиросоединения), и способен вращать плоскость плоскополяризованного света. Поскольку в соединениях по настоящему изобретению существуют асимметрические центры и другая химическая структура, которые могут приводить к возникновению стереоизомерии, то в настоящем изобретении рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения по настоящему изобретению и их соли содержат асимметрические атомы углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Как правило, такие соединения получают в виде рацемической смеси. Однако, если необходимо, такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т. е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных одним стереоизомером. Как более подробно обсуждается ниже, отдельные стереоизомеры соединений получают посредством синтеза из оптически активных исходных материалов, содержащих требуемые хиральные центры, или посредством получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением или выделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или

перекристаллизацией, хроматографические методики, применение хиральных разделяющих средств или непосредственное разделение энантиомеров на колонках для хиральной хроматографии. Исходные соединения с определенной стереохимией либо доступны коммерчески, либо их получают посредством способов, описанных ниже, и разделяют посредством методик, хорошо известных из уровня техники.

"Энантиомеры" означают пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга.

"Диастереоизомеры" или "диастереомеры" означают оптические изомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

"Рацемическая смесь" или "рацемат" означают смесь, содержащую равные части отдельных энантиомеров.

"Нерацемическая смесь" означает смесь, содержащую неравные части отдельных энантиомеров.

"Геометрический изомер" означает стабильный изомер, который возникает в результате наличия ограниченной свободы вращения вокруг двойных связей (например, цис-2-бутен и транс-2-бутен) или в циклической структуре (например, цис-1,3-дихлорциклобутан и транс-1,3-дихлорциклобутан). Поскольку в соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать двойные (олефиновые) углерод-углеродные связи, двойные связи C=N, циклические структуры и тому подобное, в настоящем изобретении рассматривается каждый из различных стабильных геометрических изомеров и их смеси, возникающие в результате определенного положения заместителей вокруг этих двойных связей и в этих циклических структурах. Заместители и изомеры обозначаются с применением условного обозначения цис/транс или с применением E- или Z-системы, где символ "E" означает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи, а символ "Z" означает заместители более высокого порядка на той же стороне двойной связи. Подробное обсуждение E- и Z-изомерии приведено в публикации J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте. Некоторые из следующих примеров представляют собой отдельные E-изомеры, отдельные Z-изомеры и смеси E/Z-изомеров. Определение E- и Z-изомеров можно осуществлять посредством аналитических способов, таких как рентгеновская кристаллография, ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения по настоящему изобретению включают все такие таутомеры.

Из уровня техники хорошо известно, что на биологическую и фармакологическую активность соединения влияет стереохимия соединения. Таким образом, например, энантиомеры часто проявляют совершенно разную биологическую активность, включая различия в фармакокинетических свойствах, таких как метаболизм, связывание белка и тому подобное, и фармакологические свойства, включая тип проявляемого действия,

степень активности, токсичность и тому подобное.

Таким образом, хотя рацемическая форма лекарственного средства и может использоваться, она часто менее эффективна, чем введение такого же количества энантимерно чистого лекарственного средства; действительно, в некоторых случаях один энантиомер может быть фармакологически неактивным и всего лишь быть разбавителем. Кроме того, фармакологическое действие энантиомеров может иметь неодинаковую биологическую активность. Действительно, некоторые очищенные энантиомеры имеют преимущества перед рацематами, так как сообщалось, что очищенные индивидуальные изомеры имеют более высокие скорости проникновения через кожу по сравнению с рацемической смесью.

Таким образом, если один энантиомер является фармакологически более активным, менее токсичным или обладает предпочтительным действием в организме, по сравнению с другим энантиомером, то с терапевтической точки зрения будет предпочтительно вводить этот энантиомер. Таким образом, пациент, проходящий лечение, будет подвергаться воздействию более низкой суммарной дозы лекарственного средства и более низкой дозы энантиомера, который может быть токсичным, или ингибитора другого энантиомера.

Получение чистых энантиомеров или смесей с необходимым энантиомерным избытком (ee) или энантиомерной чистоты осуществляется посредством одного или нескольких из множества способов (a) разделения или отделения энантиомеров или (b) энантиоселективного синтеза, известных специалистам в данной области техники, или их комбинации. Эти способы разделения обычно основаны на хиральном распознавании и включают, например, хроматографию с применением хиральных неподвижных фаз, энантиоселективное комплексообразование гость-хозяин, разделение или синтез с применением хиральных вспомогательных веществ, энантиоселективный синтез, ферментативное и неферментативное кинетическое разделение или спонтанную энантиоселективную кристаллизацию. Такие способы в целом описаны в *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999 и Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Кроме того, существуют столь же хорошо известные способы количественного определения энантиомерного избытка или чистоты, например GC, HPLC, CE или ЯМР, и определения абсолютной конфигурации и конформации, например CD ORD, рентгеновская кристаллография или ЯМР.

В общем, подразумеваются все таутомерные формы и изомерные формы и смеси, будь то отдельные геометрические изомеры или стереоизомеры или рацемические или нерацемические смеси, химической структуры или соединения, если только конкретная стереохимия или изомерная форма конкретно не указана в названии или структуре соединения.

D. Фармацевтическое введение и лечение - термины и условные обозначения

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека,

мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще других вариантах осуществления субъектом является человек.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при применении в сочетании с соединением означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) обеспечивает лечение или предупреждение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) ослабляет, снижает тяжесть или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждает или задерживает проявление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе.

Термины "фармацевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для обеспечения лечения заболеваний, состояний или нарушений, при которых полезно применение этих соединений. Такое количество будет достаточным, чтобы вызвать в ткани, системе или у пациента биологический или медицинский ответ, который стремится получить исследователь или клиницист. Количество соединения по настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или одновременно с ними, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и данного раскрытия.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

"Носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения данный субъект

(предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относятся к снижению выраженности или супрессии данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или к значительному снижению исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения означают облегчение или снижение тяжести заболевания или нарушения (т. е. замедление или приостановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчение или снижение тяжести по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированных с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Используемые в данном документе термины "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" в отношении любого заболевания или нарушения относятся к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергаемым лечению с их применением.

"Нарушение" означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

"Вводить", "осуществление введения" или "введение" означают либо непосредственное введение раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо введение фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

"Соединения по настоящему изобретению", "соединения формулы (I)", "соединения по изобретению", "соединения настоящего изобретения" и эквивалентные выражения (если не указано иное) относятся к соединениям формул (I) и (Ia)-(Ih), описанным в данном документе, включая их таутомеры, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты, где это согласуется с контекстом, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и меченные изотопами соединения (включая замещения дейтерием), а также естественно образующиеся фрагменты (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. В общем и предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие соединения по настоящему изобретению, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и исключают нестабильные соединения,

даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности, конкретные случаи, если позволяет контекст, иногда указываются в тексте, но эти примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, когда это позволяет контекст.

"Стабильное соединение" или "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с применимой степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например, соединение, которое будет обладать "свободной валентностью" или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в настоящем изобретении.

В конкретном варианте осуществления выражение "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от данного значения или диапазона.

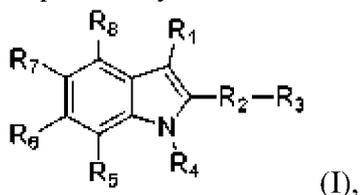
Выход каждой из реакций, описанных в данном документе, выражен в процентах от теоретического выхода.

"сGAS-зависимое заболевание или нарушение" означает любое заболевание или нарушение, на которое непосредственно или опосредованно влияет модуляция уровней белка сGAS.

Е. Конкретные варианты осуществления и способы испытания соединений формулы (I)

Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать сGAS или путь сGAS, которые применимы в лечении заболеваний и нарушений, связанных с сGAS. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, стереоизомерам или таутомерам, которые применимы для ингибирования активности сGAS.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I),



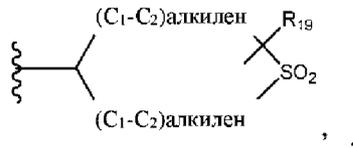
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, где

R₁ представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное по меньшей мере одним (C₁-C₄)алкилом, OH, галогеном, -NR_aR_b и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным

кольцом, содержащим кислород;

R_2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 атома азота в положениях 1, 2 и 4 относительно друг друга, необязательно замещенное (C_1-C_4) алкилом, (C_1-C_4) алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_9R_{10} , (C_1-C_4) алкилен- $C(O)OH$ или бензилом при доступном атоме азота кольца, где бензил необязательно замещен (C_1-C_4) алкокси, и где 5-членное гетероарильное кольцо дополнительно замещено R_3 при атоме углерода 5-членного гетероарильного кольца;

R_3 представляет собой H, галоген, -ОН, $-NR_{11}R_{12}$, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен-О- (C_1-C_4) алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-C(O)NR_{15}R_{16}$, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $S(O)_v$ - (C_1-C_4) алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкокси, $-CN$, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-O(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)NR_{17}R_{18}$, 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N или



где

(C_1-C_4) алкил необязательно замещен по меньшей мере одним CN , $=N-(C_1-C_4)$ алкокси, $=N-O-(C_1-C_4)$ алкилен- OR_{20} , ОН, (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилом, 4-6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из $-(C_1-C_4)$ алкилен- NR_9R_{10} и $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$ необязательно замещен при по меньшей мере одном из атомов углерода (C_1-C_4) алкилена с помощью ОН, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-О (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкила;

каждый из галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкилен-ОН необязательно независимо замещен по меньшей мере одним ОН, (C_1-C_4) алкокси, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси;

R_i необязательно замещен (C_1-C_4) алкилом;

v равняется 0, 1 или 2;

R_4 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота, необязательно замещенное одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси;

каждый из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо представляет собой H, галоген, ОН, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) циклоалкил, (C_1-C_4) алкокси, $-O(C_1-C_4)$ циклоалкил, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-O(C_1-$

C_4)алкилен-ОН, CN, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкокси, $-C(O)NR_{21}R_{22}$ или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, представляющих собой азот, где каждый из (C_2-C_6) алкенила и (C_2-C_6) алкинила необязательно независимо замещен одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси;

каждый из R_{20} , R_{21} и R_{22} независимо представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил; или

R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{23} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{23} необязательно замещен одним или несколькими R_{24} ;

R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{25} необязательно замещен одним или несколькими R_{26} ;

R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{27} необязательно замещен одним или несколькими R_{28} ;

R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{29} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{29} необязательно замещен одним или несколькими R_{30} ;

R_{17} и R_{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{31} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{31} необязательно замещен R_{32} ;

каждый из R_{24} , R_{26} , R_{28} , R_{30} и R_{32} независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, NR_cR_d , OH или =O; или

два из каждого R_{24} , R_{26} , R_{28} , R_{30} и R_{32} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_{19} представляет собой H, OH или (C_1-C_4) алкил; и

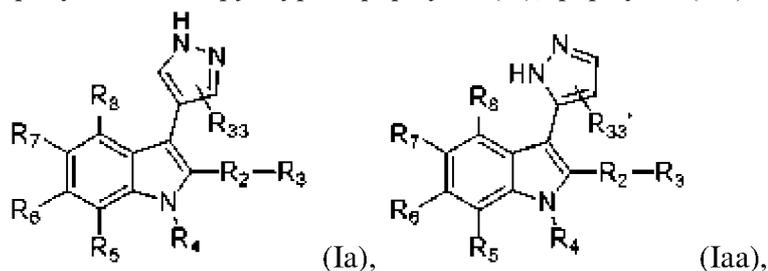
каждый из R_a , R_b , R_c и R_d независимо представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, где 5-членное гетероарильное кольцо R_1 представляет собой имидазол, необязательно замещенный по меньшей мере одним (C_1-C_4) алкилом, OH и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим кислород.

Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1, где 5-членное гетероарильное кольцо R_1 представляет собой пиразол, необязательно замещенный по меньшей мере одним (C_1-C_4) алкилом, OH и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим кислород.

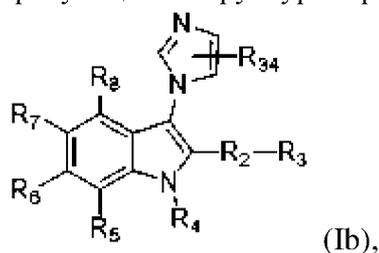
Вариант осуществления 4. Соединение по варианту осуществления 1,

характеризующееся структурой формулы (Ia), формулы (Iaa),



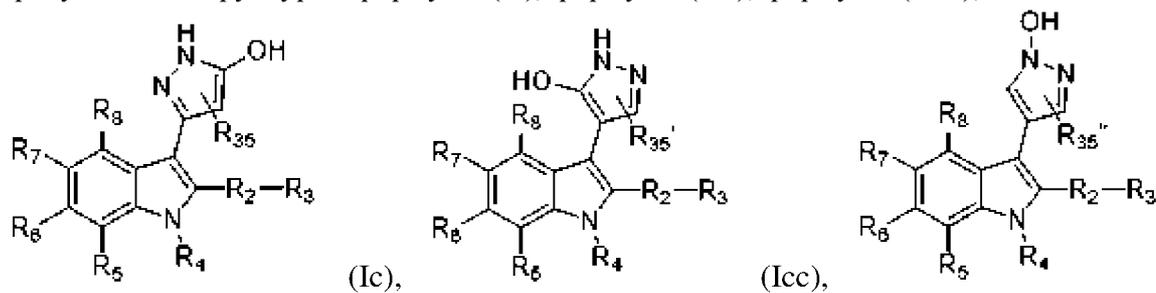
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{33} или R_{33}' находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C_1-C_4) алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 5. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ib),



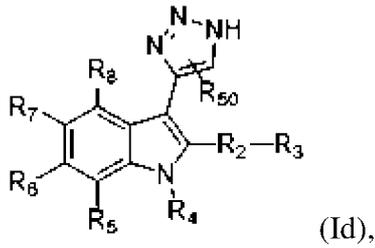
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{34} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C_1-C_4) алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 6. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ic), формулы (Icc), формулы (Iccc),



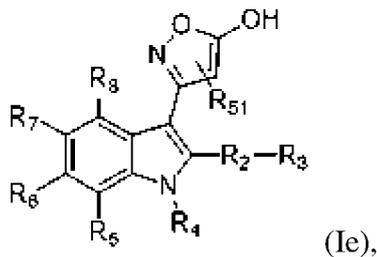
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{35} , R_{35}' или R_{35}'' находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C_1-C_4) алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 7. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Id),



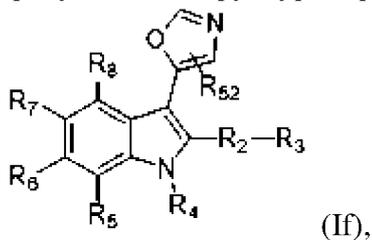
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{50} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 8. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ie),



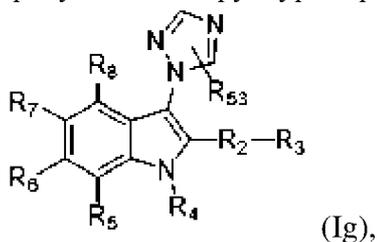
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{51} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 9. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (If),



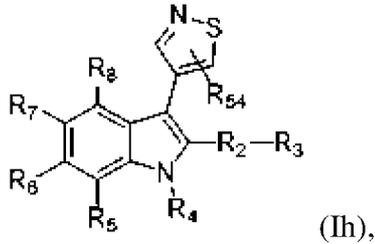
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{52} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 10. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ig),



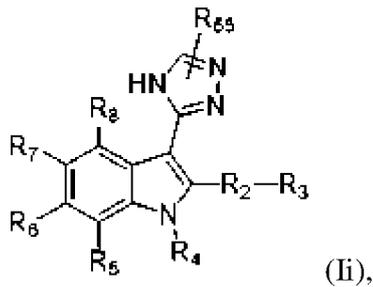
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{53} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ih),



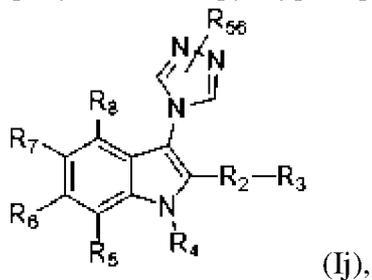
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{54} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 12. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ii),



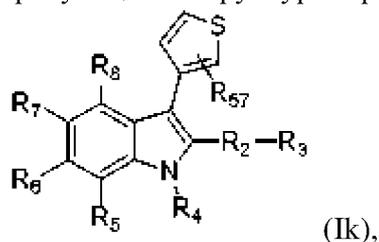
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{55} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 13. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ij),



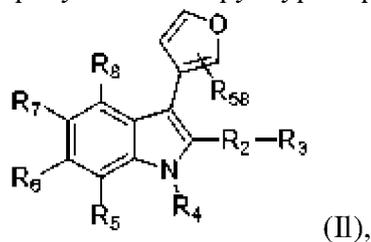
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{56} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 14. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ik),



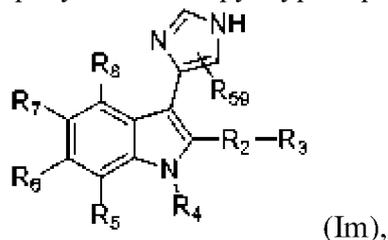
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{57} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 15. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (II),



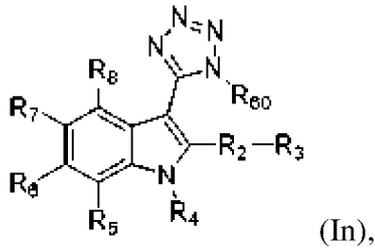
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{58} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 16. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Im),



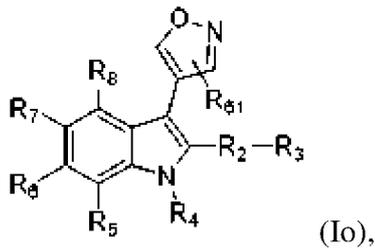
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{59} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 17. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (In),



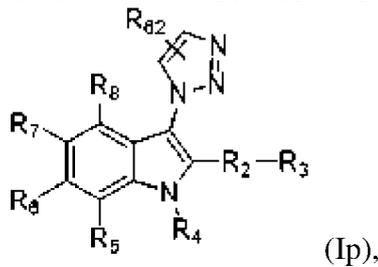
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{60} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 18. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Io),



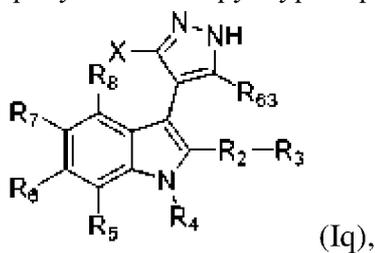
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{61} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ip),



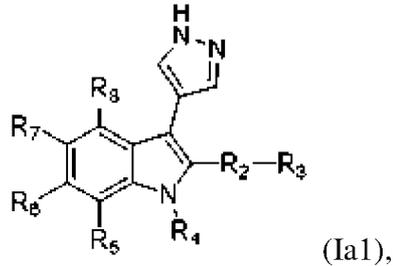
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R_{62} находится в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 20. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Iq),



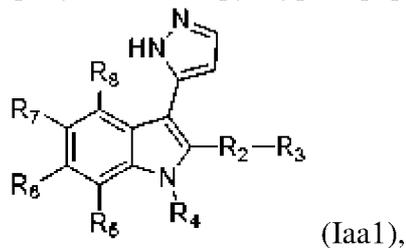
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где X представляет собой H, галоген или NH₂, R₆₃ находится в положении H при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 21. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ia1),



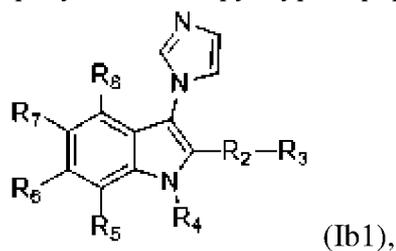
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 22. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Iaa1),



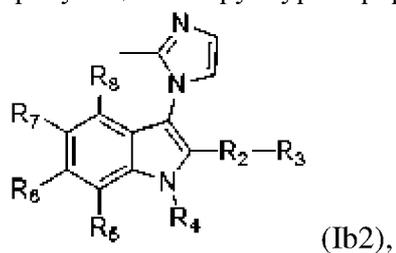
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 22. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ib1),



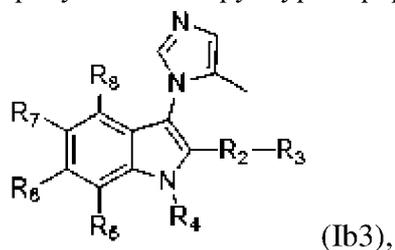
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 23. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ib2),



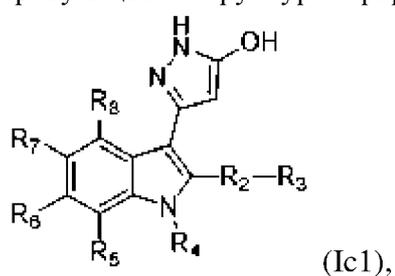
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 24. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ib2),



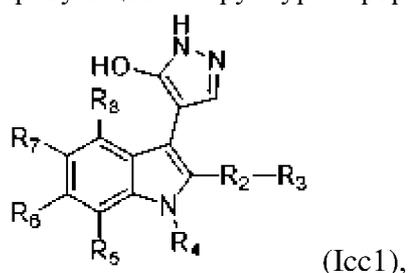
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 25. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ic1),



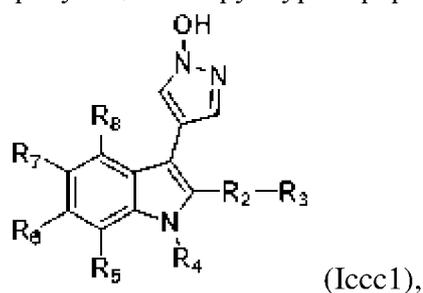
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 26. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Icc1),



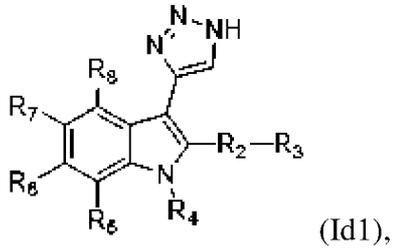
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Iccc1),



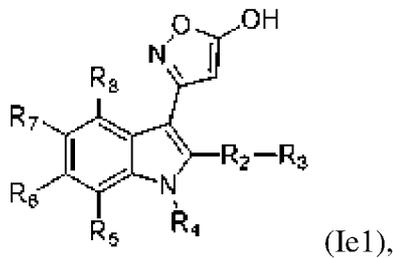
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Id1),



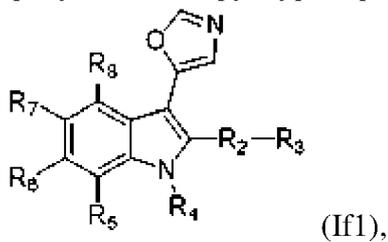
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ie1),



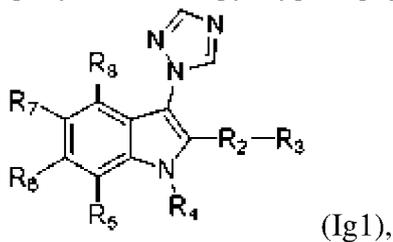
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 30. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (If1),



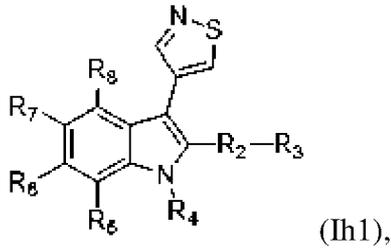
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 31. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ig1),



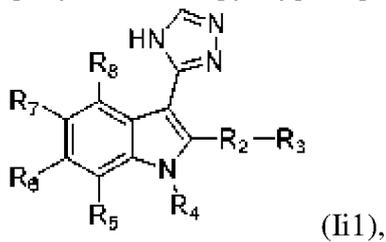
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 32. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ih1),



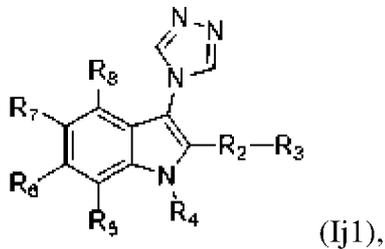
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 33. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ii1),



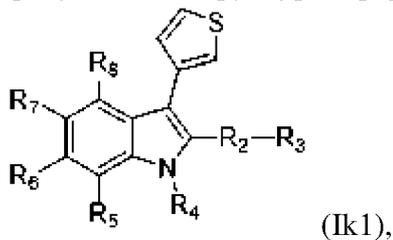
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 34. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ij1),



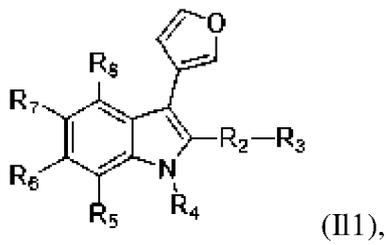
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 35. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ik1),



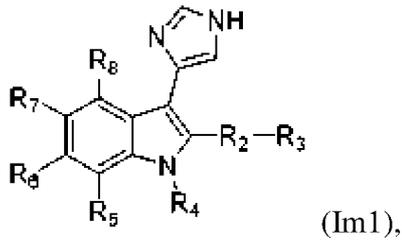
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 36. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Il1),



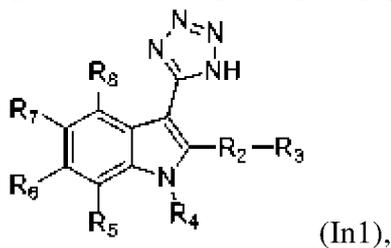
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 37. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Im1),



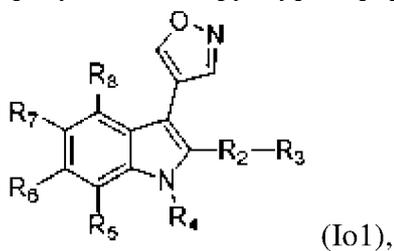
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 38. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (In1),



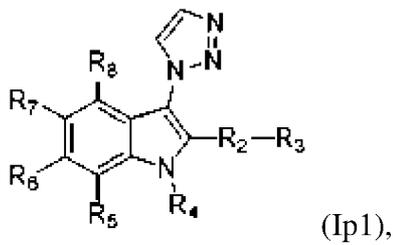
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Io1),



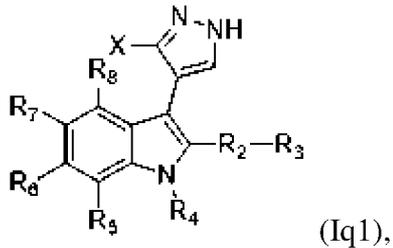
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 40. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Ip1),



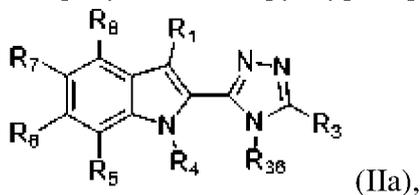
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры.

Вариант осуществления 41. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (Iq1),



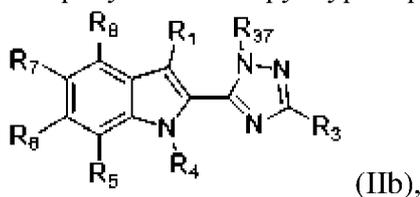
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где X представляет собой H, галоген или NH₂, R₆₃ находится в положении H при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C₁-C₄)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

Вариант осуществления 42. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-41, характеризующееся структурой формулы (IIa),



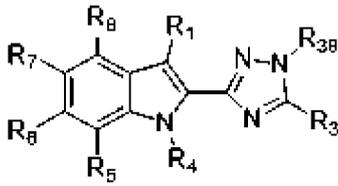
или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R₃₆ представляет собой H, (C₁-C₄)алкил или -(C₁-C₄)алкилен-ОН.

Вариант осуществления 43. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-42, характеризующееся структурой формулы (IIb),



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R₃₇ представляет собой H, (C₁-C₄)алкил или -(C₁-C₄)алкилен-ОН.

Вариант осуществления 44. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43, характеризующееся структурой формулы (IIc),



(IIIc),

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и таутомеры, где R₃₈ представляет собой H, (C₁-C₄)алкил или -(C₁-C₄)алкилен-ОН.

Вариант осуществления 45. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-44, где R₄ представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-ОН, пиридил, пирозолил или имидазолил.

Вариант осуществления 46. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-44, где R₄ представляет собой H.

Вариант осуществления 47. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-44, где R₄ представляет собой метил.

Вариант осуществления 48. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-47, где R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, (C₁-C₄)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₄)алкокси или имидазолил.

Вариант осуществления 49. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-47, где R₅ представляет собой H или метокси.

Вариант осуществления 50. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-47, где R₅ представляет собой галоген, предпочтительно F или Cl.

Вариант осуществления 51. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-47, где R₅ представляет собой OH.

Вариант осуществления 52. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-47, где R₅ представляет собой CN.

Вариант осуществления 53. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-52, где R₆ представляет собой H, галоген, CN, OH, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкокси, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₆)алкинил.

Вариант осуществления 54. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-52, где R₆ представляет собой H или метокси.

Вариант осуществления 55. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-52, где R₆ представляет собой галоген, предпочтительно F или Cl.

Вариант осуществления 56. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R₇ представляет собой H, галоген, CN, OH, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, -O(C₁-C₄)циклоалкил, галоген(C₁-C₄)алкокси, -C(O)NR₂₁R₂₂, где R₂₁ и R₂₂ независимо представляет собой H или (C₁-C₄)алкил.

Вариант осуществления 57. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R₇ представляет собой H.

Вариант осуществления 58. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R₇ представляет собой (C₁-C₄)алкокси, предпочтительно метокси или этокси.

Вариант осуществления 59. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-

55, где R_7 представляет собой OH.

Вариант осуществления 60. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R_7 представляет собой галоген, предпочтительно F или Cl.

Вариант осуществления 61. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R_7 представляет собой CN.

Вариант осуществления 62. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-55, где R_7 представляет собой $-O(C_1-C_4)$ циклоалкил, предпочтительно $-O$ -циклопропил.

Вариант осуществления 63. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-62, где R_8 представляет собой H, F, Cl, CN, OH, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, предпочтительно H или метил.

Вариант осуществления 64. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-62, где R_8 представляет собой H.

Вариант осуществления 65. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой H.

Вариант осуществления 66. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 67. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой F, Cl или Br.

Вариант осуществления 68. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой -OH.

Вариант осуществления 69. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой галоген (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 70. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой галоген (C_1-C_4) алкил, замещенный метокси.

Вариант осуществления 71. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой фтор (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 72. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой монофторметил, монофторэтил или монофторпропил.

Вариант осуществления 73. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой дифторметил или дифторэтил.

Вариант осуществления 74. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой трифторметил или трифторэтил.

Вариант осуществления 75. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой галоген (C_1-C_4) алкил, замещенный по меньшей мере одним OH, (C_1-C_4) алкокси, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$ алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой галоген (C_1-C_4) алкил, замещенный по меньшей мере одним (C_1-C_4) алкокси и OH.

Вариант осуществления 77. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-

64, где R_3 представляет собой монофторэтил, замещенный одним метокси.

Вариант осуществления 78. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой дифторэтил, замещенный одним метокси.

Вариант осуществления 79. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой дифторэтил, замещенный ОН, или трифторэтил, замещенный ОН.

Вариант осуществления 80. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$.

Вариант осуществления 81. Соединение по варианту осуществления 80, где каждый из R_{15} и R_{16} независимо представляет собой Н, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил.

Вариант осуществления 82. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$, где каждый из R_{15} и R_{16} независимо представляет собой Н, метил, этил, -этилен-ОН, -метилен-ОН, -этилен-О-метил или -этилен-О-этил.

Вариант осуществления 83. Соединение по варианту осуществления 82, где R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{29} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из О и N, предпочтительно R_{29} замещен одним R_{30} , где R_{30} представляет собой (C_1-C_4) алкил или ОН.

Вариант осуществления 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил.

Вариант осуществления 85. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)$ метилен-О-метил, $-C(O)$ этилен-О-метил, $-C(O)$ метилен-О-этил или $-C(O)$ этилен-О-метил.

Вариант осуществления 86. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН.

Вариант осуществления 87. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой -метилен-ОН, -этилен-ОН, -пропилен-ОН.

Вариант осуществления 88. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, замещенный (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 89. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой -метилен-ОН или -этилен-ОН, замещенный при атоме углерода метилена или этилена с помощью (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 90. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой -метилен-ОН или -этилен-ОН, замещенный при атоме углерода метилена или этилена с помощью метокси или этокси.

Вариант осуществления 91. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)(C_1-C_4)$ алкокси.

Вариант осуществления 92. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-

64, где R_3 представляет собой $-C(O)$ метокси, $-C(O)$ этокси, $-C(O)$ пропокси.

Вариант осуществления 93. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкокси.

Вариант осуществления 94. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-метилен-C(O)$ метокси, $-метилен-C(O)$ этокси, $-этилен-C(O)$ метокси, $-этилен-C(O)$ этокси.

Вариант осуществления 95. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-CN$.

Вариант осуществления 96. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 97. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-метилен-метокси$, $метилен-этокси$, $этилен-метокси$ или $этилен-этокси$.

Вариант осуществления 98. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $S(O)_v-(C_1-C_4)$ алкил, где v равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 99. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-метилен-S(O)_v-метил$, $-метилен-S(O)_v-этил$, $-этилен-S(O)_v-метил$ или $-этилен-S(O)_v-этил$, где v равняется 0, 1 или 2; предпочтительно R_3 представляет собой $-метилен-S-метил$, $-метилен-S-этил$, $-этилен-S-метил$ или $-этилен-S-этил$.

Вариант осуществления 100. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-метилен-S(O)-метил$, $-метилен-S(O)-этил$, $-этилен-S(O)-метил$, $-этилен-S(O)-этил$.

Вариант осуществления 101. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-метилен-S(O)_2-метил$, $-метилен-S(O)_2-этил$, $-этилен-S(O)_2-метил$ или $-этилен-S(O)_2-этил$.

Вариант осуществления 102. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-NR_{11}R_{12}$, где R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 103. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-NR_{11}R_{12}$, где R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 104. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-NR_{11}R_{12}$, где R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, предпочтительно 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо; где R_{25} замещен одним или несколькими R_{26} , где R_{26}

представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, OH или =O, предпочтительно R₂₅ замещен одним R₂₆, где R₂₆ представляет собой OH, метил или =O.

Вариант осуществления 105. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -NR₁₁R₁₂, где R₁₁ и R₁₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₅, содержащее 2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 106. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -NR₁₁R₁₂, где каждый из R₁₁ и R₁₂ независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-O(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси или -C(O)(C₁-C₄)алкил.

Вариант осуществления 107. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -NR₁₁R₁₂, где каждый из R₁₁ и R₁₂ независимо представляет собой H, метил, этил, -метилен-OH, -этилен-OH, -пропилен-OH, -метилен-O-метил, -метилен-O-этил, -этилен-O-метил, -этилен-O-этил, -C(O)метилен-метокси, -C(O)метилен-этокси, -C(O)этилен-метокси, -C(O)этилен-этокси, -C(O)метил, -C(O)этил, -C(O)пропил.

Вариант осуществления 108. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -C(O)(C₁-C₄)алкил.

Вариант осуществления 109. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -C(O)-метил или -C(O)-этил.

Вариант осуществления 110. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, где каждый из R₁₃ и R₁₄ независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-O(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси или -C(O)(C₁-C₄)алкил.

Вариант осуществления 111. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, где каждый из R₁₃ и R₁₄ независимо представляет собой H, (C₁-C₄)алкил.

Вариант осуществления 112. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, где R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₇, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 113. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, где R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₇, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 114. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, где R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R₂₇, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R₂₇ замещен одним или несколькими R₂₈, где R₂₈ представляет собой (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси, OH или =O.

Вариант осуществления 115. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, где R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{27} замещен одним или несколькими R_{28} , где два R_{28} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 116. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, где R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_{27} замещен одним или несколькими R_{28} , где два R_{28} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 117. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, где R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_{27} замещен одним или несколькими R_{28} , где два R_{28} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее один атом кислорода.

Вариант осуществления 118. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, замещенный по меньшей мере при одном атоме углерода (C_1-C_4) алкилена с помощью OH, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) алкила, где каждый из R_{13} и R_{14} независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил.

Вариант осуществления 119. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, замещенный по меньшей мере при одном (например, одном) атоме углерода (C_1-C_4) алкилена с помощью OH, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) алкила, где каждый из R_{13} и R_{14} независимо представляет собой H или (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 120. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 121. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный CN.

Вариант осуществления 122. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный по меньшей мере одним CN, $=N-(C_1-C_4)$ алкокси, $=N-O-(C_1-C_4)$ алкилен- OR_{20} , OH, (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилом, 4-6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома,

выбранные из O, N и S, и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 123. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный двумя группами, выбранными из (C_1-C_4) алкокси, 4-6-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S.

Вариант осуществления 124. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный по меньшей мере одним (C_1-C_4) алкокси и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 125. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный по меньшей мере одним (C_1-C_4) алкокси, 5-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 атома азота, и 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим один атом азота.

Вариант осуществления 126. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 127. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой метокси, этокси, пропокси, изо-пропокси, бутокси, втор-бутокси, изо-бутокси,

Вариант осуществления 128. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-O(C_1-C_4)$ алкилен-OH.

Вариант осуществления 129. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$, где каждый из R_{15} и R_{16} независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-OH, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил.

Вариант осуществления 130. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$, где каждый из R_{15} и R_{16} независимо представляет собой H или (C_1-C_4) алкил.

Вариант осуществления 131. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$, где каждый из R_{15} и R_{16} представляет собой H.

Вариант осуществления 132. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-C(O)NR_{15}R_{16}$, где каждый из R_{15} и R_{16} представляет собой метил.

Вариант осуществления 133. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $C(O)(C_1-C_4)$ алкилен-OH.

Вариант осуществления 134. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-O(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси.

Вариант осуществления 135. Соединение по любому из вариантов осуществления

1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкил.

Вариант осуществления 136. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкокси.

Вариант осуществления 137. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)NR_{17}R_{18}$.

Вариант осуществления 138. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_i обязательно замещен (C_1-C_4) алкилом.

Вариант осуществления 139. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_i обязательно замещен (C_1-C_4) алкилом, дополнительно где R_3 связан с R_2 в положении атома углерода кольца R_3 .

Вариант осуществления 140. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее 2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_i обязательно замещен (C_1-C_4) алкилом.

Вариант осуществления 141. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее 2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_i замещен (C_1-C_4) алкилом.

Вариант осуществления 142. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее один атом O и один атом N, где R_i замещен (C_1-C_4) алкилом.

Вариант осуществления 143. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_i , содержащее один атом O и один атом N, где R_i замещен (C_1-C_4) алкилом при атоме N.

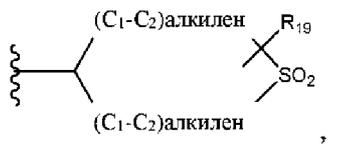
Вариант осуществления 144. Соединение по любому из вариантов осуществления



Вариант осуществления 145. Соединение по любому из вариантов осуществления



Вариант осуществления 146. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой .



Вариант осуществления 147. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, замещенный (C_1-C_4) алкокси и 5-6-членным

гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 148. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный (C₁-C₄)алкокси и 5-членным гетероарильным кольцом, содержащим 2 гетероатома, представляющих собой азот.

Вариант осуществления 149. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный (C₁-C₄)алкокси и 6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 2 гетероатома, представляющих собой азот.

Вариант осуществления 150. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный (C₁-C₄)алкокси и 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 2 гетероатома, выбранные из O и N.

Вариант осуществления 151. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-64, где R₃ представляет собой (C₁-C₄)алкил, замещенный (C₁-C₄)алкокси и 4-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим N.

Вариант осуществления 152. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-151, выбранное из

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

2-(5-бром-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

2-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;
2-(5-бром-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;
6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-
1H-индол-5-карбонитрила;
6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-
1H-индол-5-карбонитрила;
6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-
1H-индол-5-карбонитрила;
1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-
метоксиэтан-1-она;
1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-
метоксиэтан-1-она;
1-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-
метоксиэтан-1-она;
6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-
3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;
6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-
5-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;
6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-
3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;
6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
6,7-дихлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-
ил)-1H-индола;
6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-
ил)-1H-индола;
6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-
ил)-1H-индола;
(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
(S)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;
(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-
4-ил)-1H-индола;

(R)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата;

5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;

2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;

2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата;

метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетата;

метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетата;

метил-2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетата;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбоксамида;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамида;

5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-ола;

6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ола;

5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила;

5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила;

3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрила;

(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола;

(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола;

(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метанола;

1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-((метилтио)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;
 2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;
 2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индола;
 6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;
 6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;
 6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;
 (S)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-

имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

(S)-6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

(S)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

(R)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

(R)-6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

(R)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(метоксиметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-((метилсульфонил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-

пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она;

2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-

- 1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;
 3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;
 3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;
 3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;
 3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ола;
 3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ола;
 3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ола;
 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
 1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 (R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина;
 1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-

1-метил-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ола;

2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ола;

2-((3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(метил)амино)этан-1-ола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ола;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-3-ола;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ола;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ола;

(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-3-ола;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-

фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

(R)-2-(3-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-

фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

(R)-2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-

фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индола;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она;

5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-

индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-

триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

3-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;

6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-гидрокси-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

2-(5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(3-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ола;

5-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-

1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амина;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амина;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амина;
 (R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амина;
 6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (S)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 (R)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;
 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 153. Соединение, выбранное из

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;
 1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;
 1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;
 (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;
 (R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола и

(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 154. Соединение, выбранное из

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола и

(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 155. Соединение, выбранное из

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она и

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 156. Соединение, выбранное из

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина и

(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амина,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 157. Соединение, выбранное из

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина;

(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина и

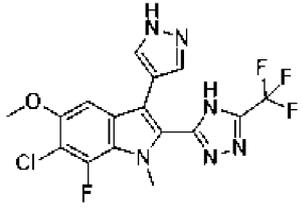
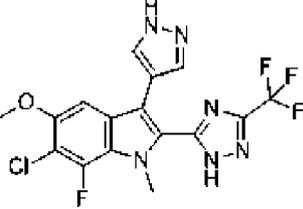
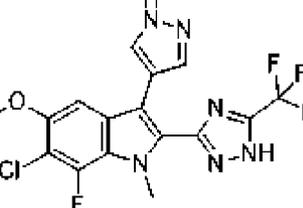
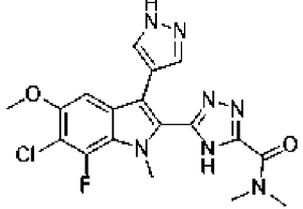
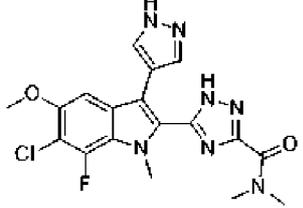
(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амина,

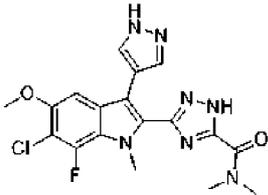
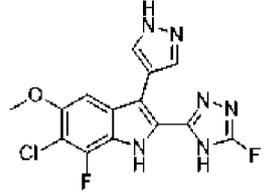
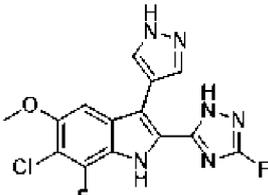
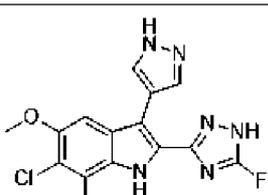
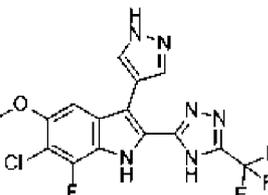
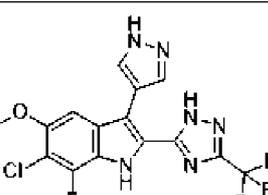
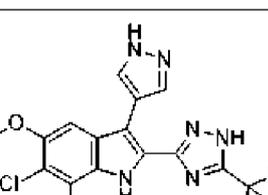
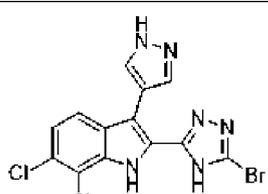
или его фармацевтически приемлемая соль.

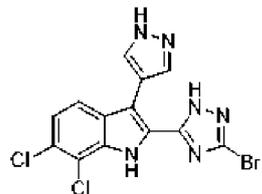
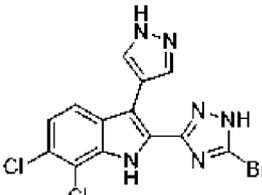
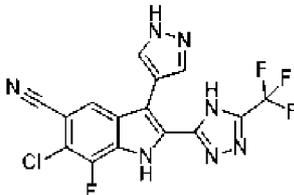
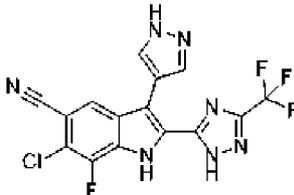
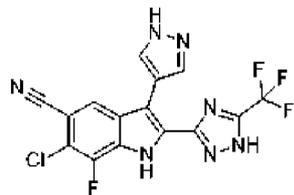
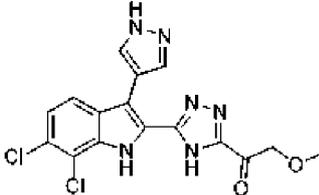
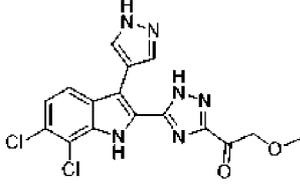
Неограничивающие иллюстративные соединения по настоящему изобретению включают соединения в таблице 1 ниже. Как рассмотрено ниже, каждое из описанных соединений проиллюстрировано одной таутомерной формой со структурными особенностями, где возможна таутомеризация. Для удобства таутомеры А, В и С относятся к таутомерам по триазольному фрагменту в соединениях по настоящему

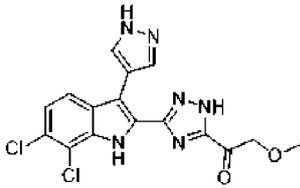
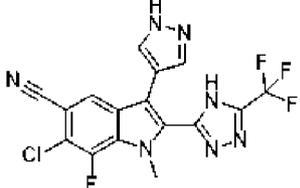
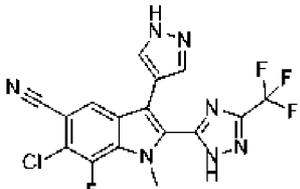
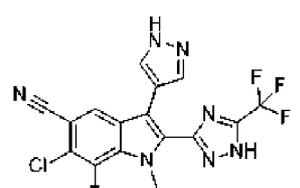
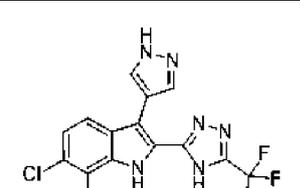
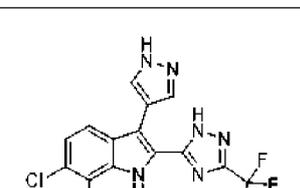
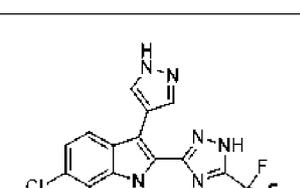
изобретению. Если не указано иное, значение IC₅₀ приводится для потенциальной смеси в растворе сосуществующих таутомеров и/или рацематов без учета конкретной таутомерной формы.

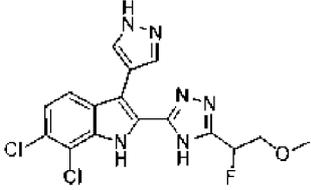
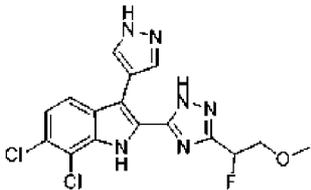
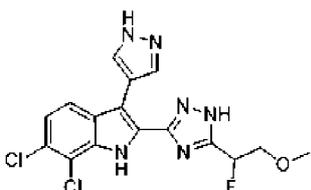
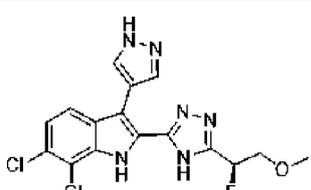
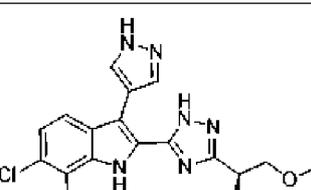
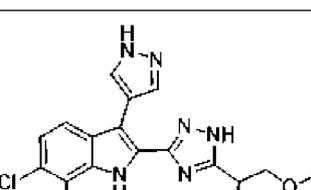
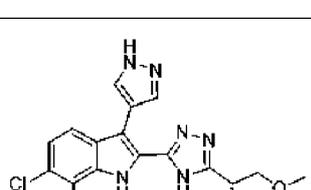
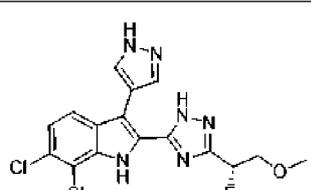
Таблица 1. Иллюстративные соединения по настоящему изобретению и ингибирующая активность в отношении cGAS

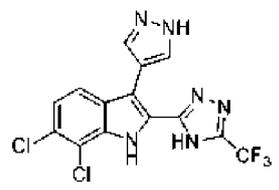
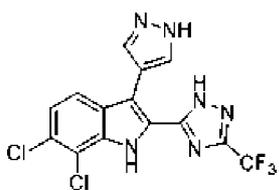
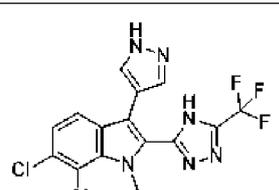
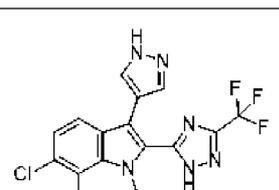
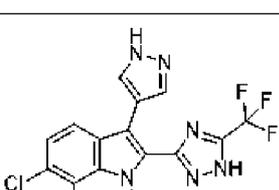
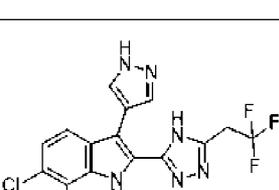
№ примера	Таутомер	Структура	Название	cGAS IC ₅₀ [мкМ]
1	А		6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,074
	В		6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
2	А		5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,046
	В		5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	

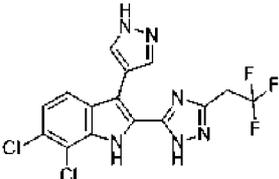
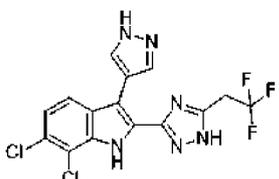
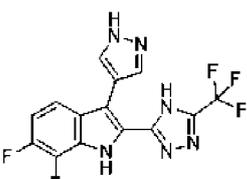
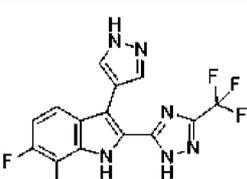
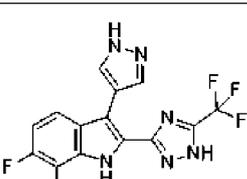
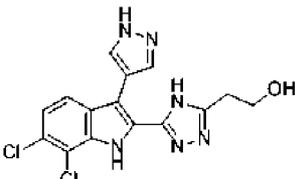
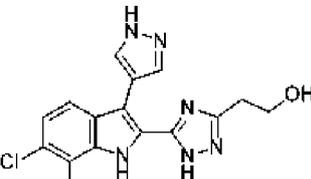
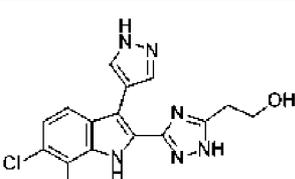
	C		3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
3	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,030
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
4	A		6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,033
	B		6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
5	A		2-(5-бром-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,093

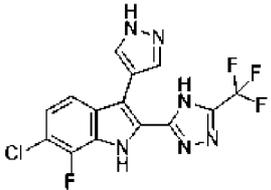
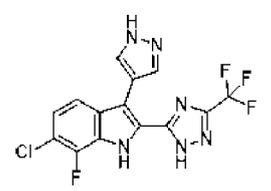
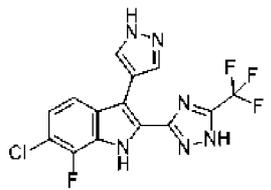
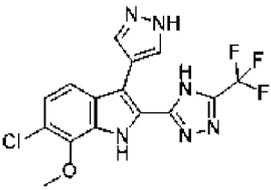
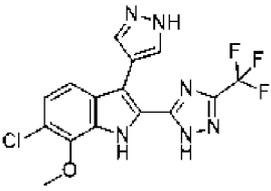
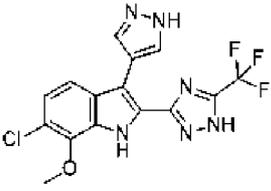
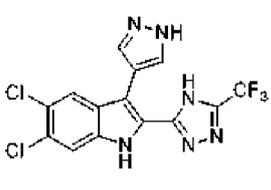
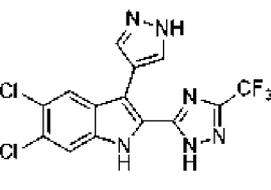
	B		2-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		2-(5-бром-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
6	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	0,152
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	
7	A		1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	0,030
	B		1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	

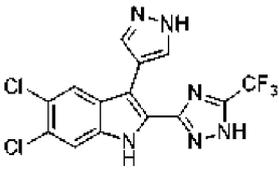
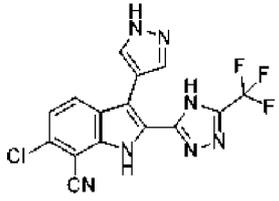
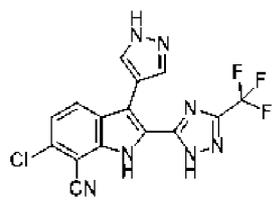
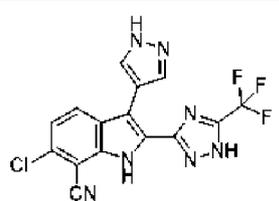
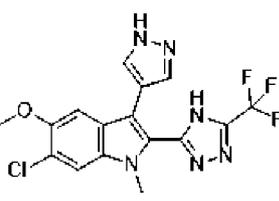
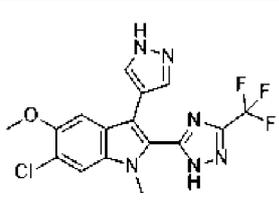
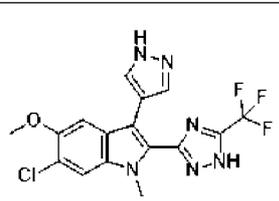
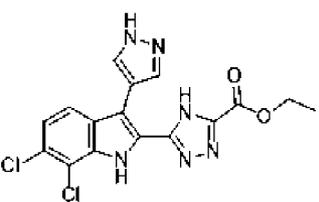
	C		1-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он	
8	A		6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	0,134
	B		6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	
	C		6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрил	
9	A		6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,030
	B		6,7-дихлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	

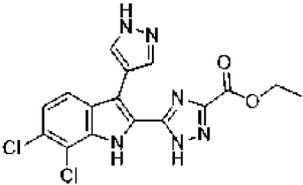
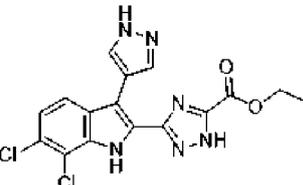
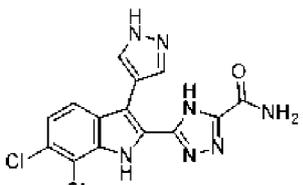
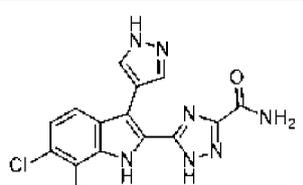
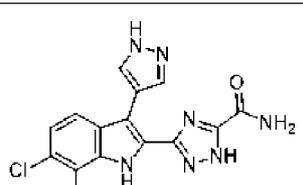
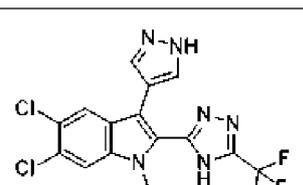
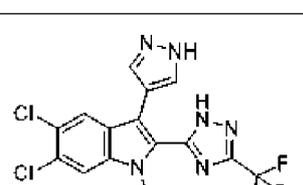
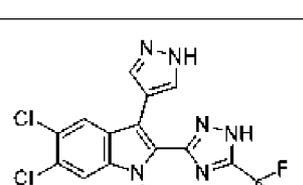
10	A		6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	0,074
	B		6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
10a	A		(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	NA
	B		(S)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
10b	A		(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	NA
	B		(R)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	

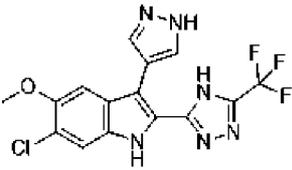
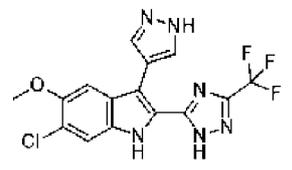
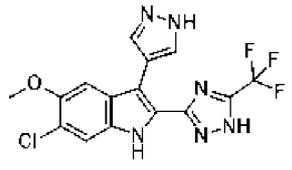
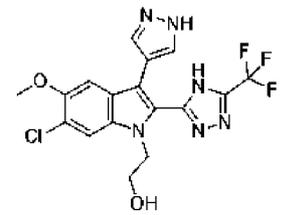
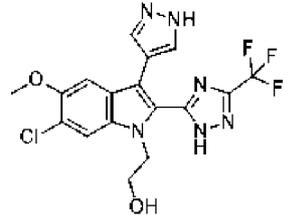
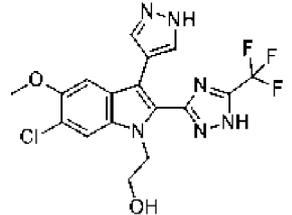
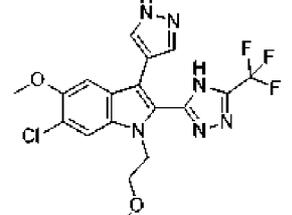
	C		(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
11	A		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,030
	B		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
12	A		6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,048
	B		6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
13	A		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,178

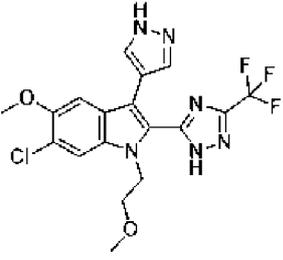
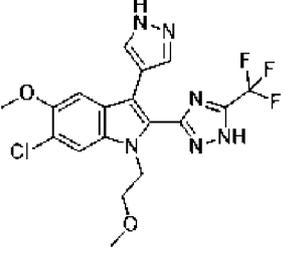
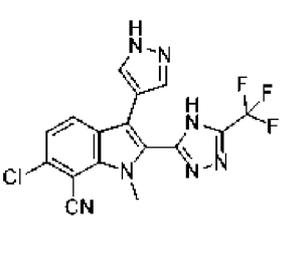
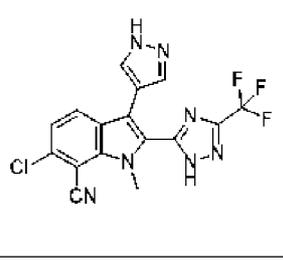
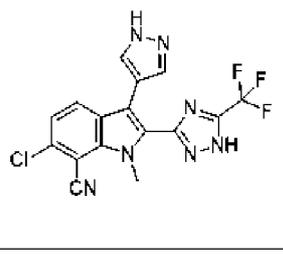
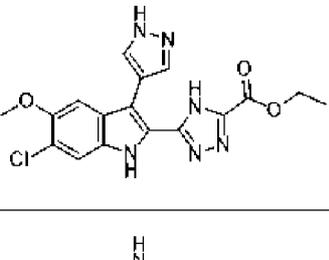
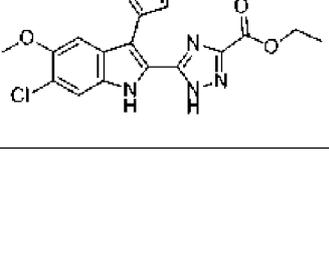
	В		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
14	А		6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,196
	В		6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
15	А		2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	0,188
	В		2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	
	С		2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ол	

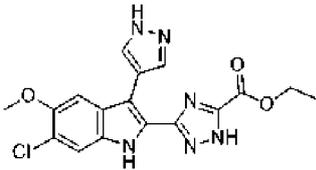
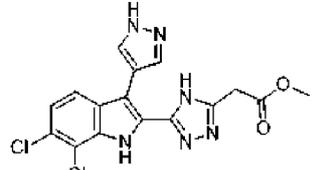
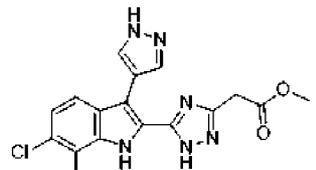
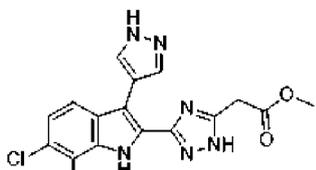
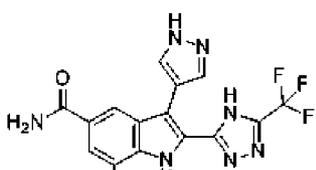
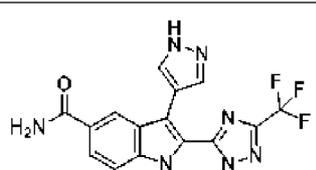
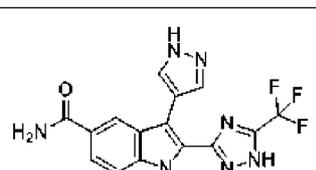
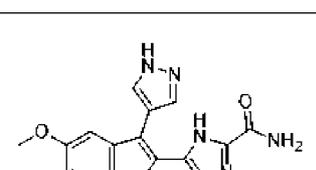
16	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,044
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
17	A		6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	1,49
	B		6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
18	A		5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,165
	B		5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	

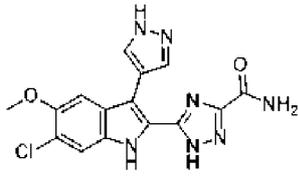
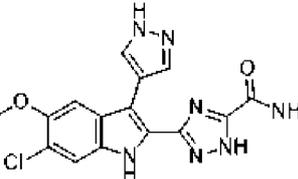
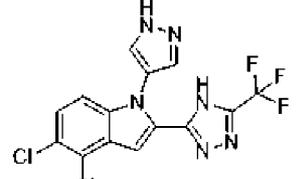
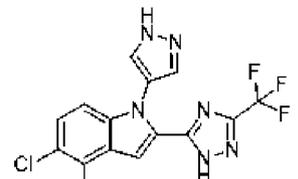
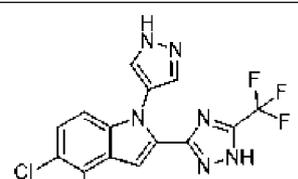
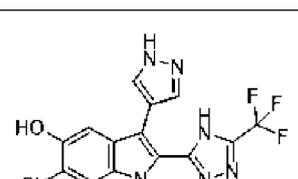
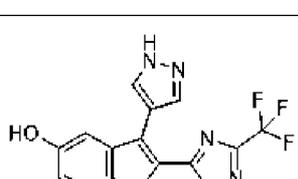
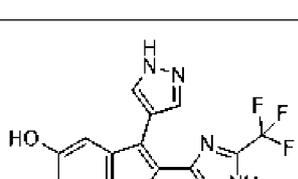
	C		5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
19	A		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	0,150
	B		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
20	A		6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,116
	B		6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
21	A		этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат	0,030

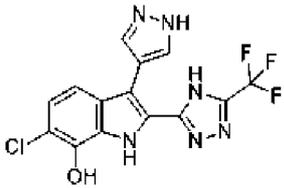
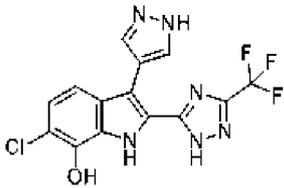
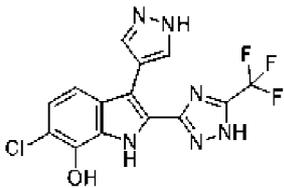
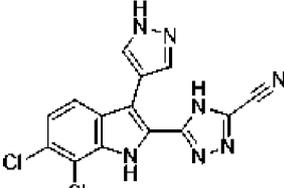
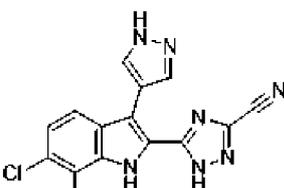
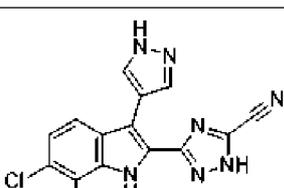
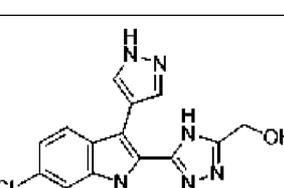
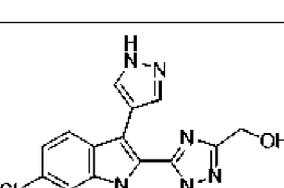
	В		этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат	
	С		этил-3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат	
22	А		5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,030
	В		5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	С		3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
23	А		5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,112
	В		5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	

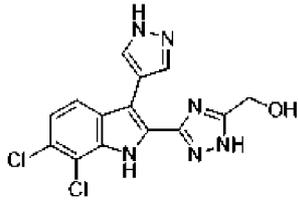
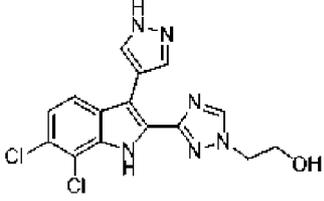
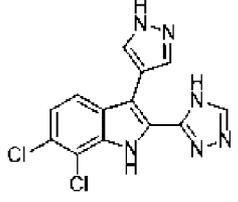
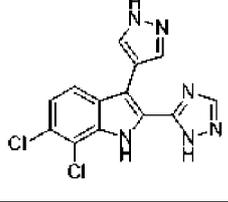
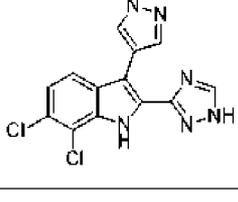
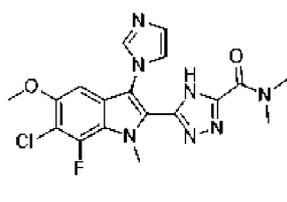
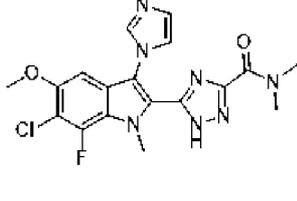
24	A		6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол	0,069
	B		6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1Н-индол	
	C		6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол	
25	A		2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-ол	1,43
	B		2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-ол	
	C		2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-ол	
26	A		6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол	1,81

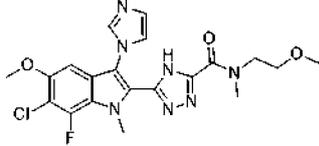
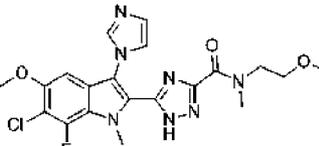
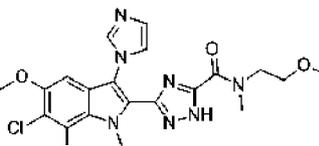
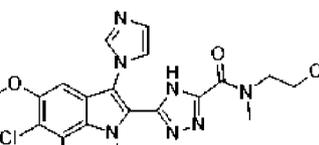
	В		6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
27	А		6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	0,137
	В		6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
	С		6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
28	А		этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат	0,075
	В		этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат	

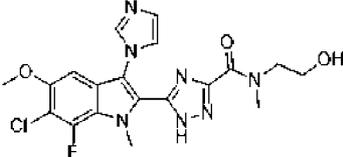
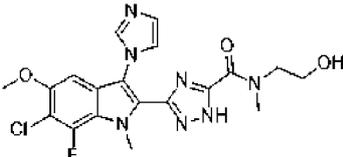
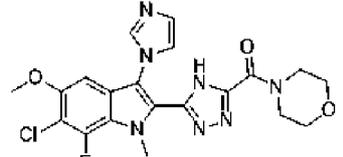
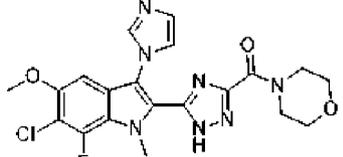
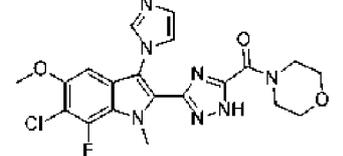
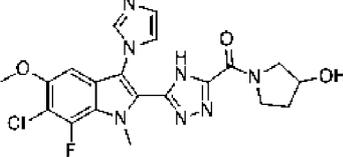
	C		этил-3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат	
29	A		метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетат	0,218
	B		метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетат	
	C		метил-2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетат	
30	A		7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид	2,25
	B		7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбоксамид	
	C		7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид	
31	A		5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,049

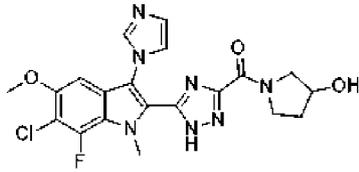
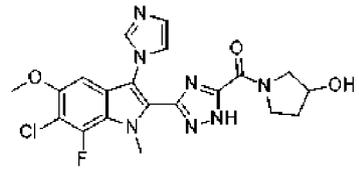
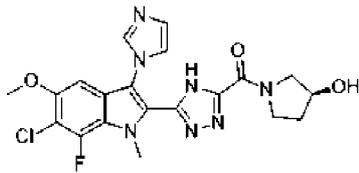
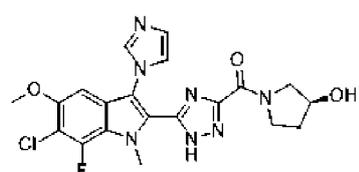
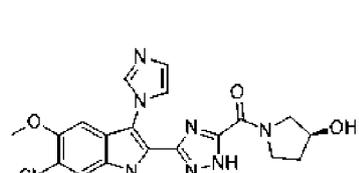
	В		5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	С		3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
32	А		4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,496
	В		4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
33	А		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол	0,038
	В		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-ол	
	С		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол	

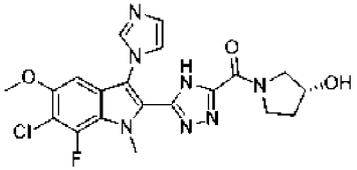
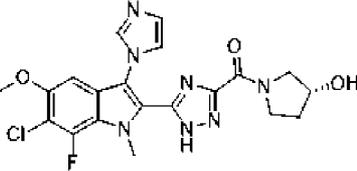
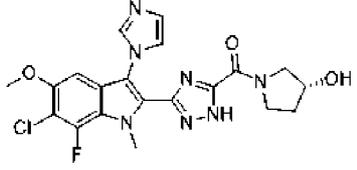
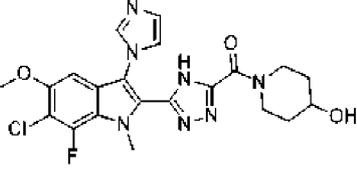
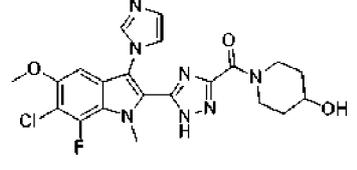
34	A		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ол	0,954
	B		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-ол	
	C		6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ол	
35	A		5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	0,077
	B		5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил	
	C		3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрил	
36	A		(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанол	0,342
	B		(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанол	

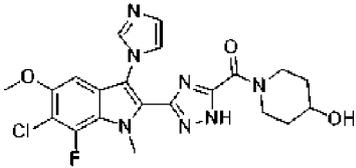
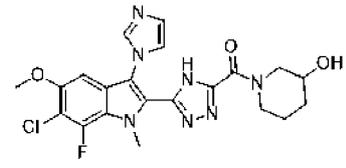
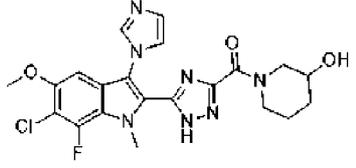
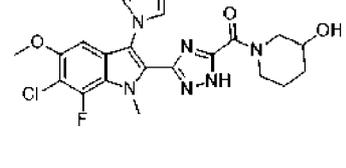
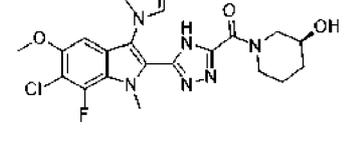
	C		(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метанол	
37	A		2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ол	0,137
38	A		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,136
	B		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
39	A		5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,048
	B		5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	

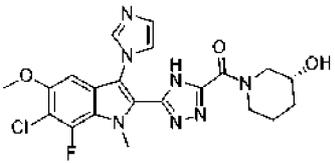
			3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
40	A		5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,082
	B		5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	C		3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
41	A		5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,061

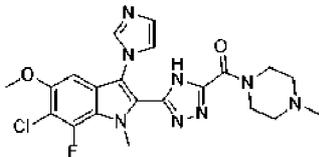
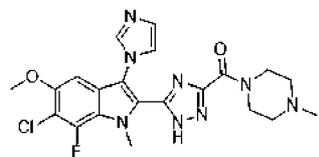
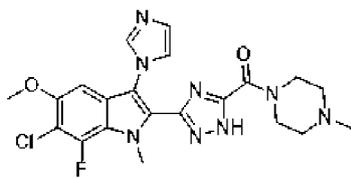
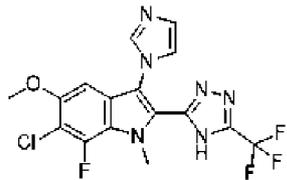
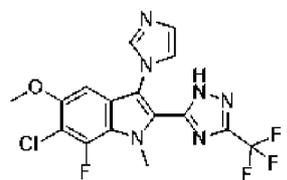
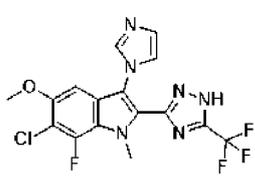
			5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
			3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
42	A		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(морфолино)метанон	0,063
			(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(морфолино)метанон	
			(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(морфолино)метанон	
43	A		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-	0,061

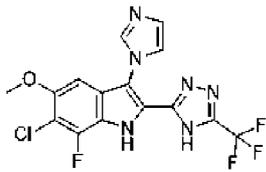
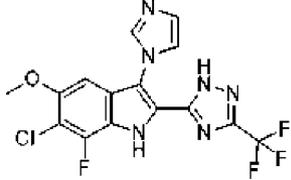
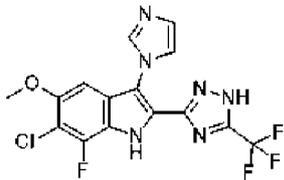
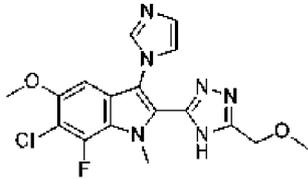
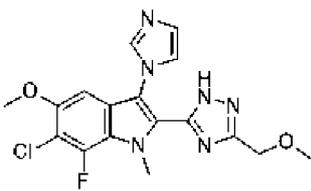
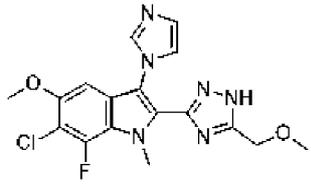
			ил)метанон	
	В		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	
	С		(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	
43a	А		(S)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	NA
	В		(S)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	
	С		(S)-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	

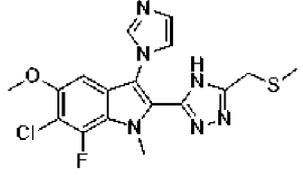
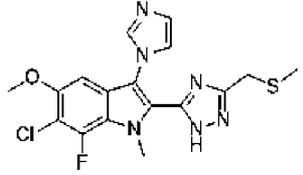
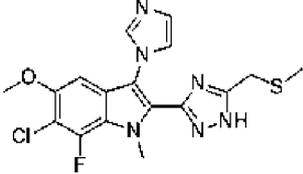
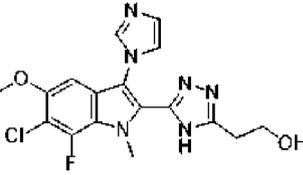
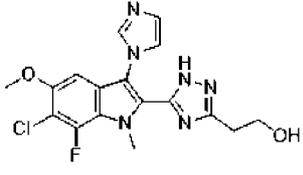
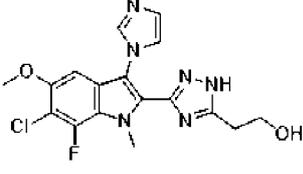
43b	A		(R)-5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	NA
	B		(R)-5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	
	C		(R)-3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	
44	A		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	0,058
	B		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	

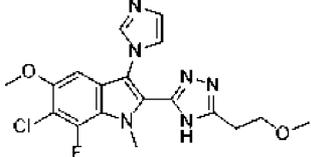
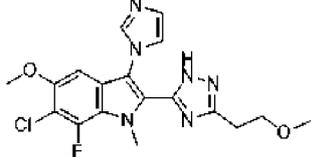
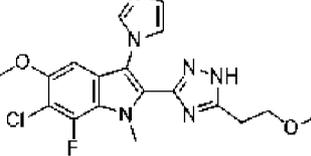
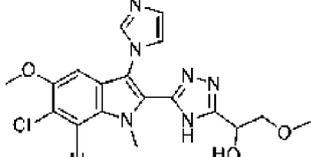
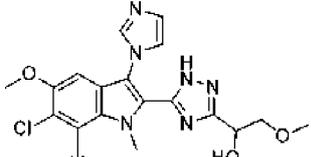
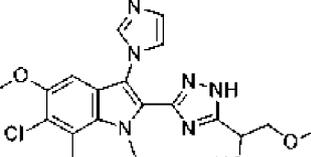
			(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
45	A		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	0,056
	B		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
	C		(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
45a	A		(S)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	NA

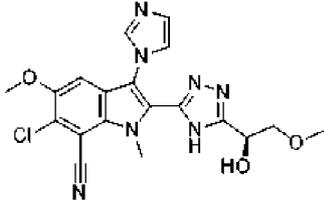
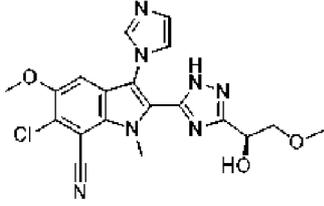
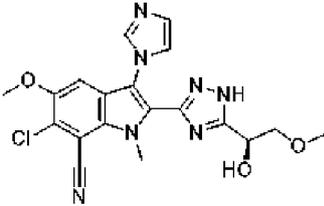
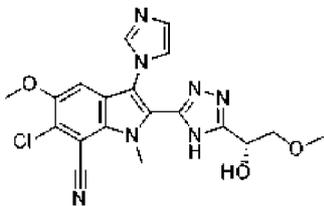
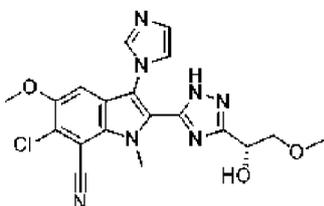
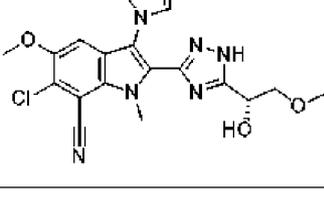
				(S)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
				(S)-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
45b	A			(R)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	NA
				(R)-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон	
				(R)-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(3-гидроксипиперидин-1-	

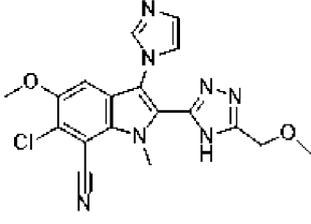
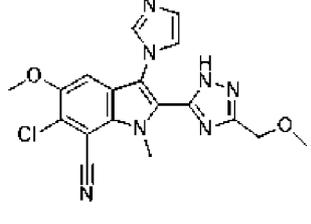
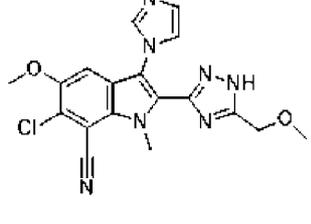
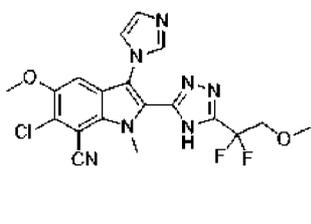
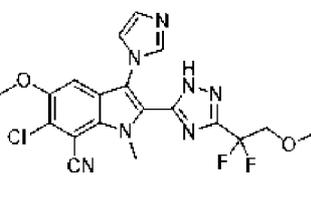
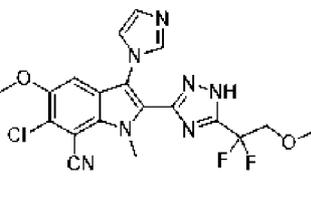
			ил)метанон	
46	A		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	0,138
	B		(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	
	C		(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	
47	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,121
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-	

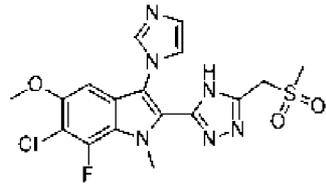
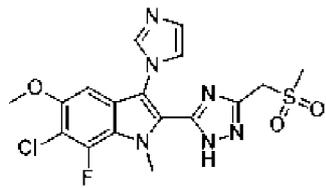
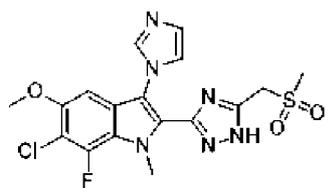
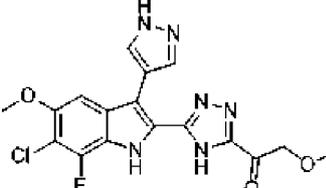
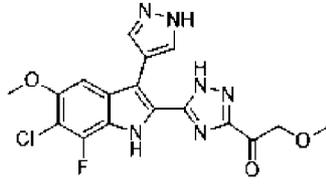
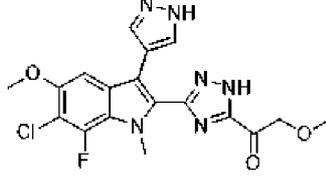
			триазол-3-ил)-1H-индол	
48	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,066
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
49	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол	0,107
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол	

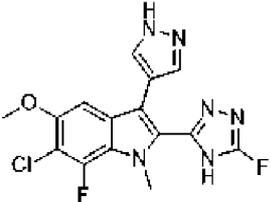
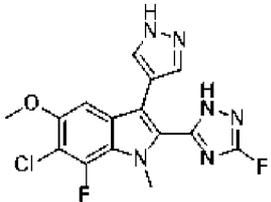
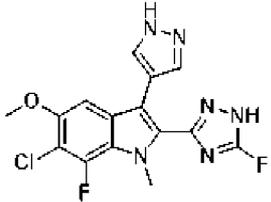
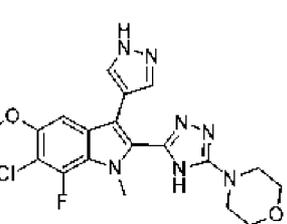
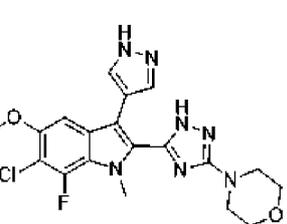
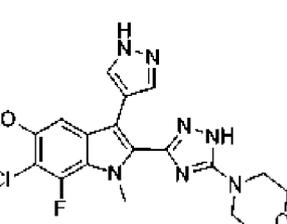
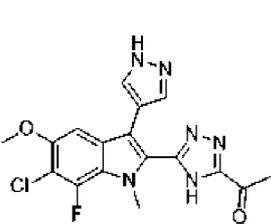
50	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,057
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-((метилтио)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
51	A		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	0,169
	B		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	
	C		2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ол	

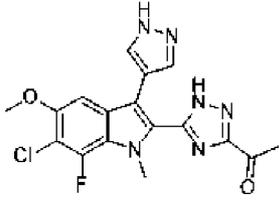
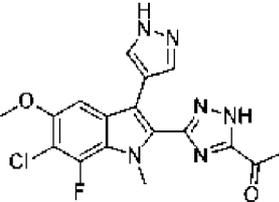
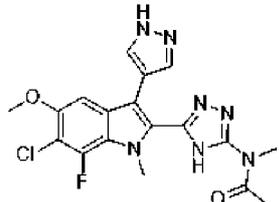
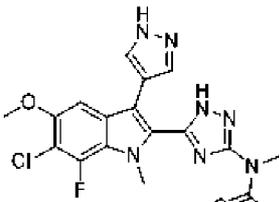
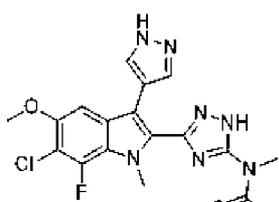
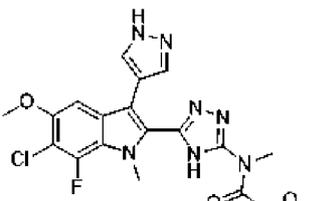
52	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол	0,206
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол	
53	A		6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	0,066
	B		6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	

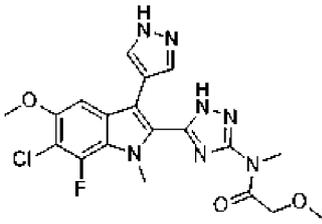
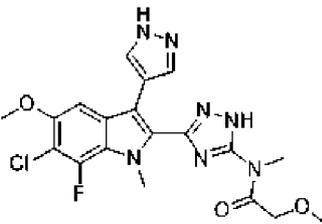
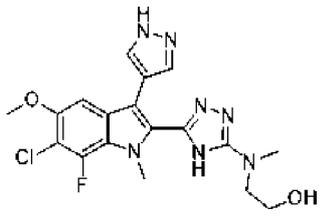
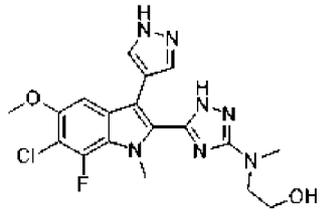
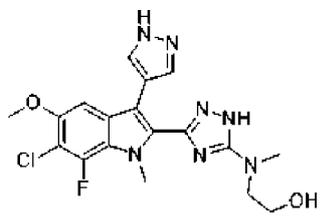
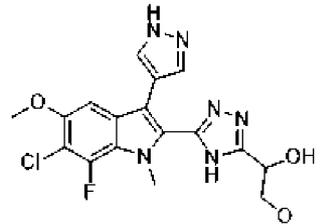
53a	A		(S)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	NA
	B		(S)-6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	
	C		(S)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	
53b	A		(R)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	NA
	B		(R)-6-хлор-2-(3-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	
	C		(R)-6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-	

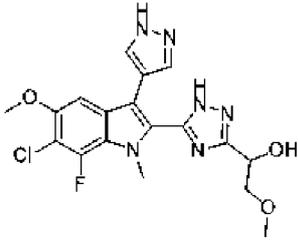
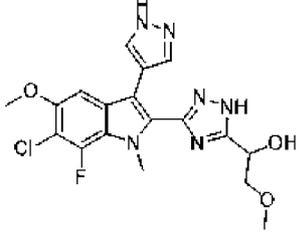
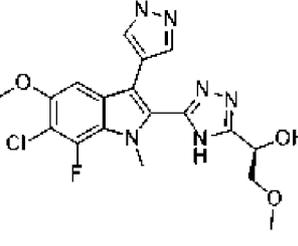
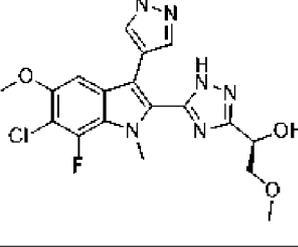
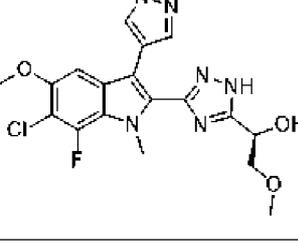
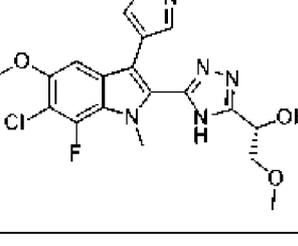
			метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
54	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	0,076
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
55	A		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	0,055
	B		6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-	

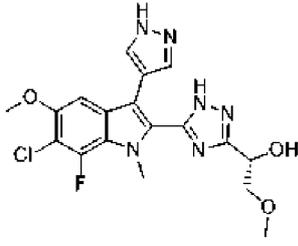
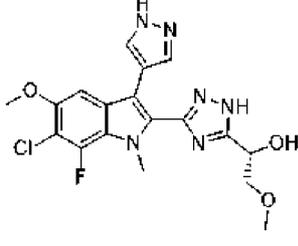
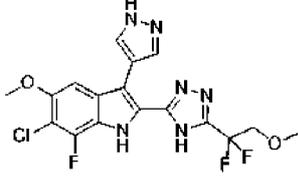
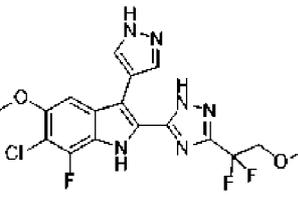
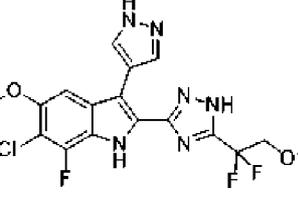
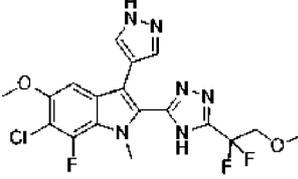
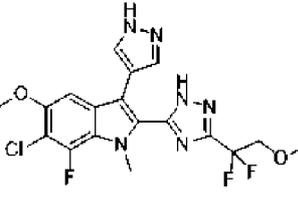
			карбонитрил	
56	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,056
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-((метилсульфонил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
57	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	0,030
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он	

58	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	0,030
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
59	A		4-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)морфолин	0,078
	B		4-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)морфолин	
	C		4-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)морфолин	
60	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	0,032

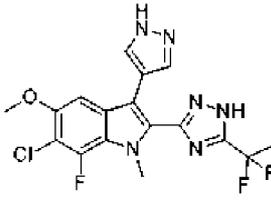
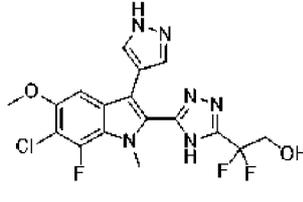
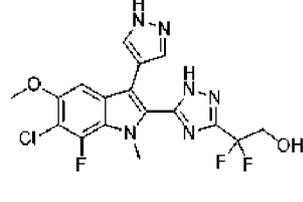
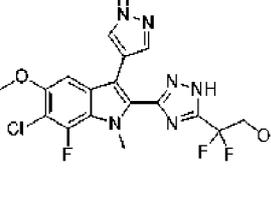
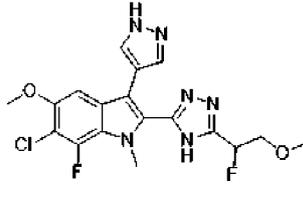
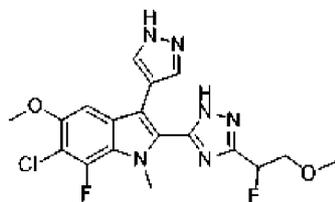
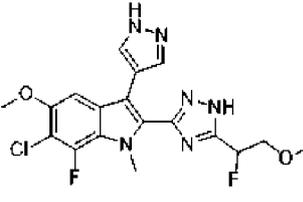
	В		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	
	С		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-он	
61	А		N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилацетамид	0,041
	В		N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилацетамид	
	С		N-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилацетамид	
62	А		N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилацетамид	0,060

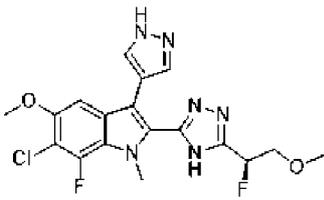
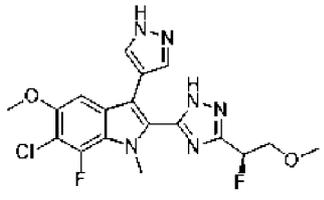
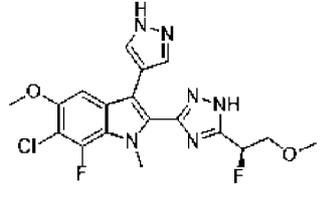
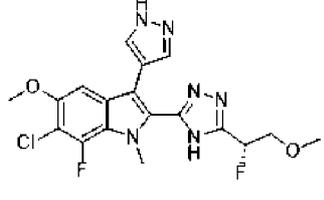
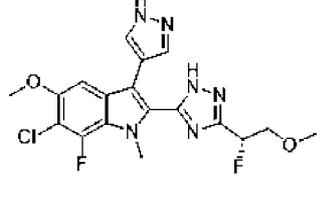
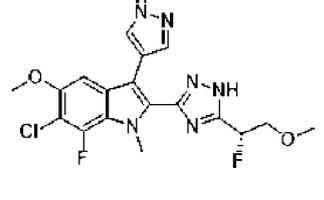
			N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилацетамид	
			N-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилацетамид	
63	A		2-((5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол	0,054
			2-((5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол	
			2-((3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(метил)амино)этан-1-ол	
64	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	0,052

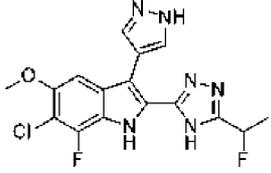
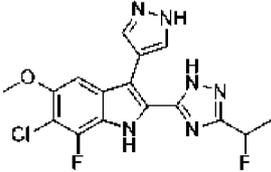
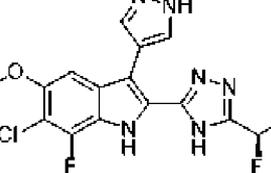
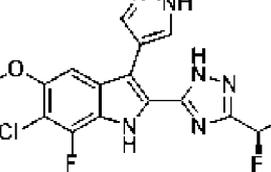
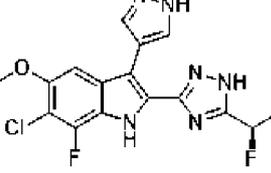
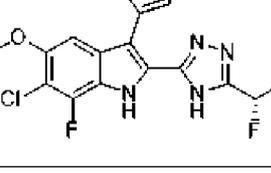
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
64a	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
64b	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	NA

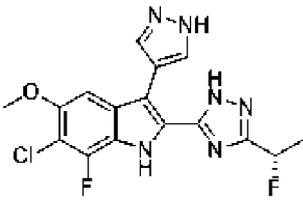
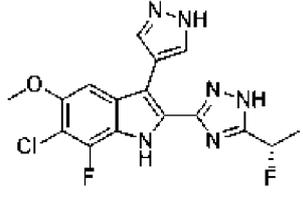
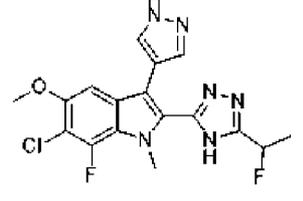
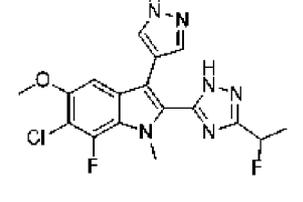
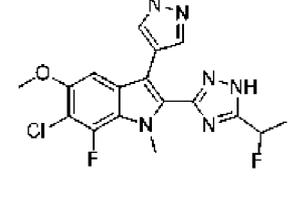
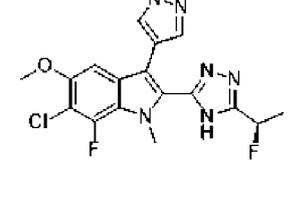
	В		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
	С		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
65	А		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,031
	В		6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	С		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
66	А		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,030
	В		6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-	

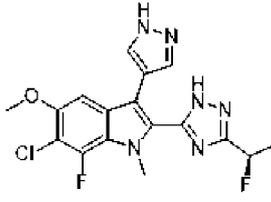
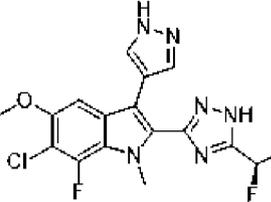
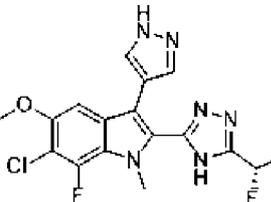
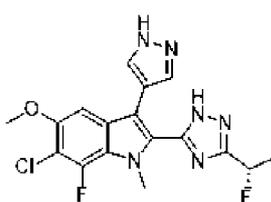
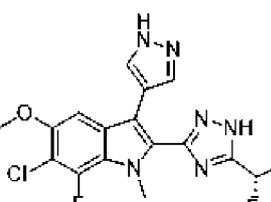
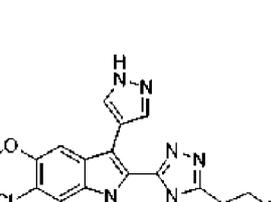
			пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
67	A		6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,030
	B		6-хлор-2-(3-(1,1-дифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
68	A		6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,033
	B		6-хлор-2-(3-(1,1-дифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	

	C		6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
69	A		2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	0,038
	B		2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
	C		2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
70	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	0,039
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-	

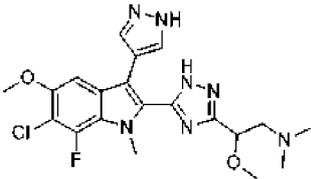
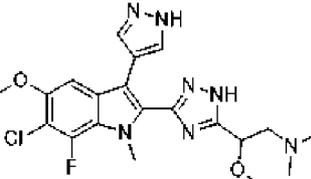
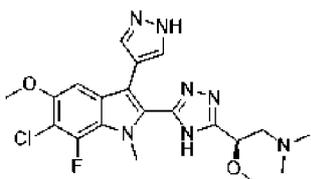
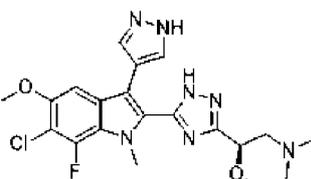
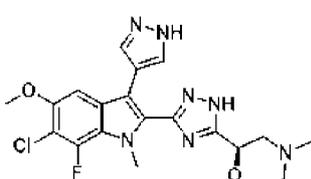
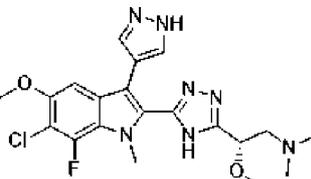
			пиразол-4-ил)-1H-индол	
70a	A		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	NA
	B		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
70b	A		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	NA
	B		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	C		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	

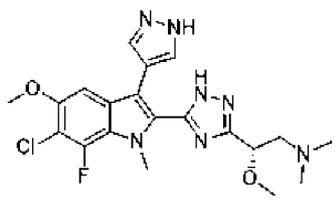
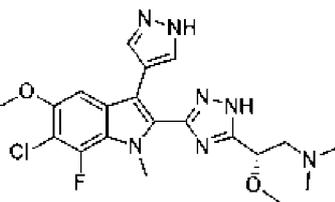
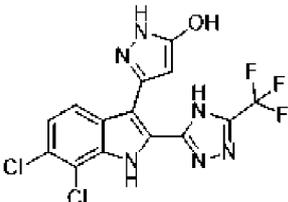
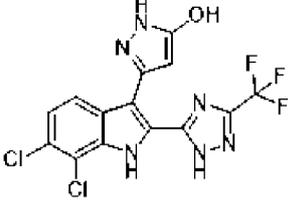
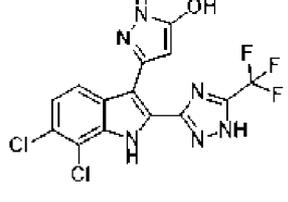
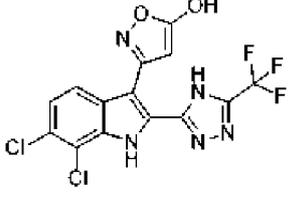
71	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	0,044
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
71a	A		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	NA
	B		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
	C		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	
71b	A		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол	NA

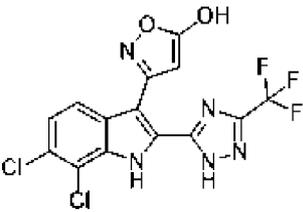
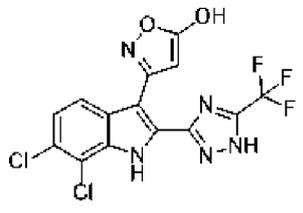
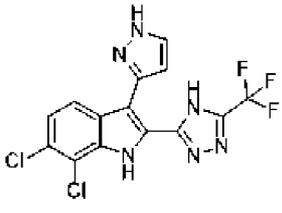
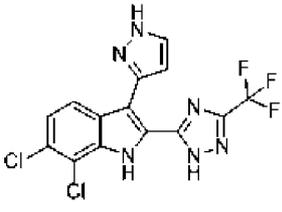
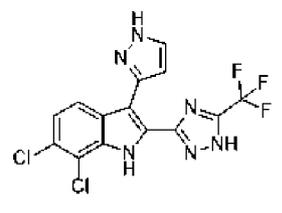
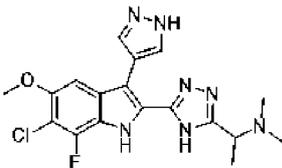
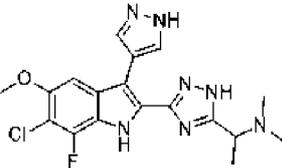
			индол	
	В		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	С		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
72	А		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	0,061
	В		6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	С		6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
72a	А		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	NA

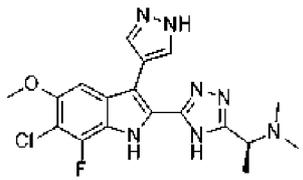
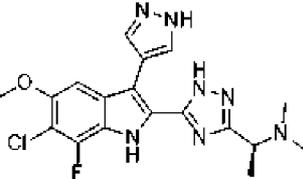
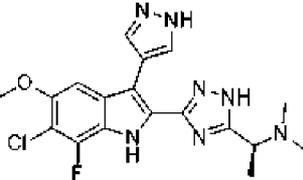
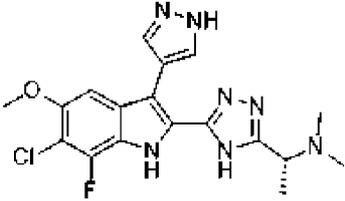
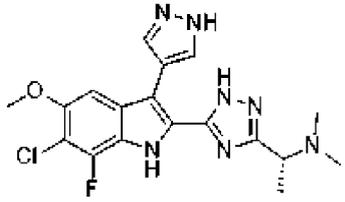
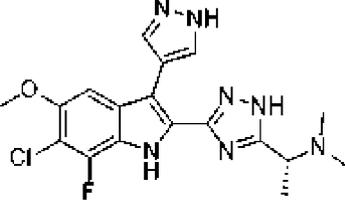
	В		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	С		(R)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
72b	А		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	NA
	В		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(3-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
	С		(S)-6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол	
73	А		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	0,030

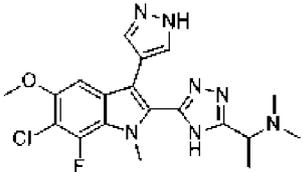
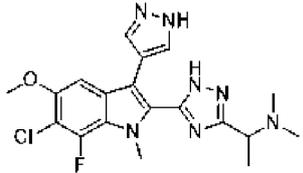
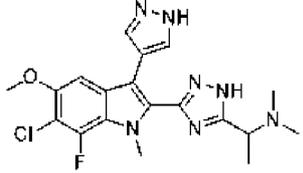
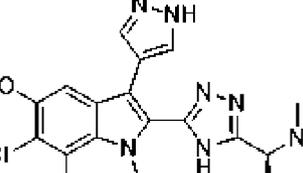
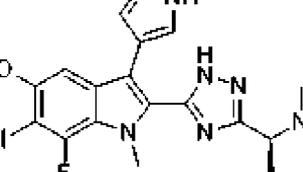
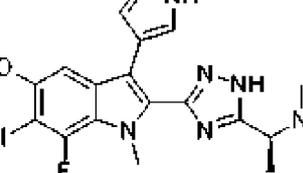
			6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
			6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
74	A		1-(5-(6-хлор-5-этоксиг-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	0,210
			1-(5-(6-хлор-5-этоксиг-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	
			1-(3-(6-хлор-5-этоксиг-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-он	
75	A		2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	0,070

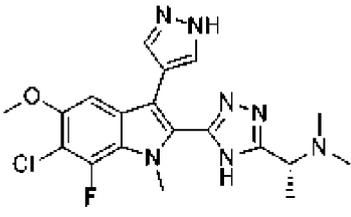
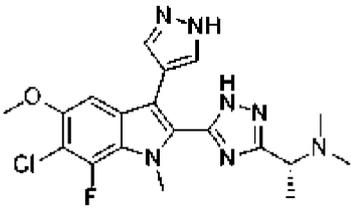
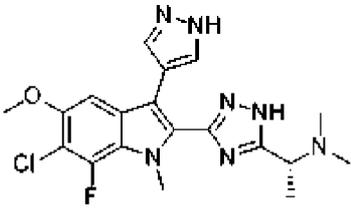
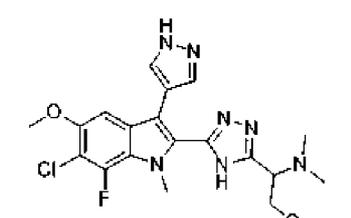
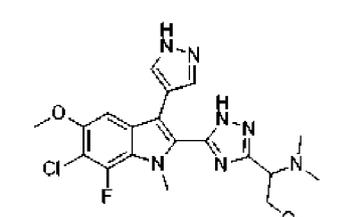
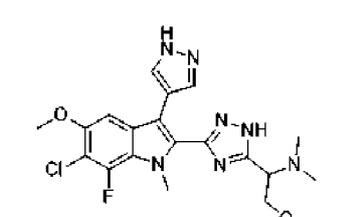
			2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
			2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
75a	A		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	NA
			(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
			(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
75b	A		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-	NA

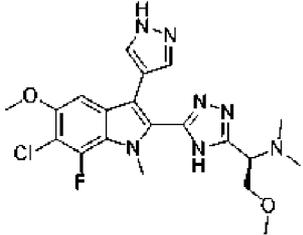
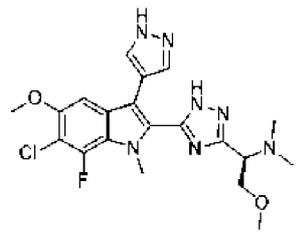
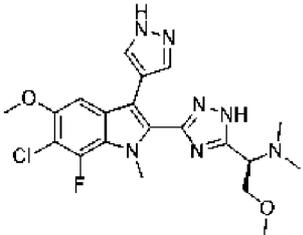
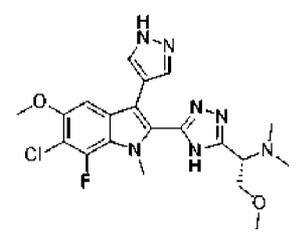
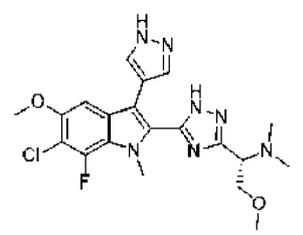
			2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	В		(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	С		(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
76	А		3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ол	4,21
	В		3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ол	
	С		3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ол	
77	А		3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ол	1,85

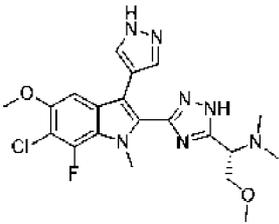
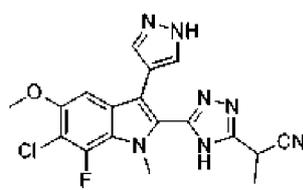
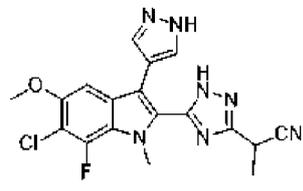
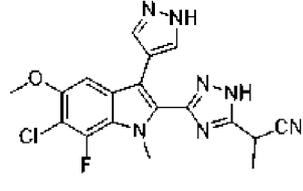
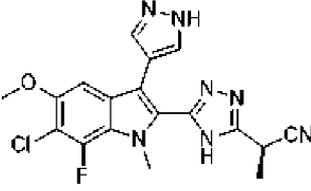
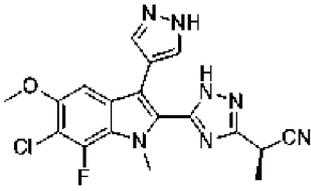
	B		3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ол	
	C		3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ол	
78	A		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	3,69
	B		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-3-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
79	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	0,030
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	

			1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
79a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
79b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	

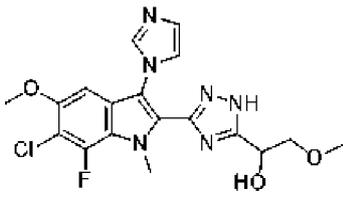
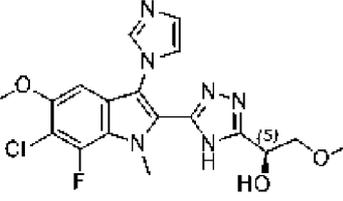
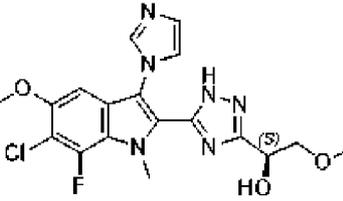
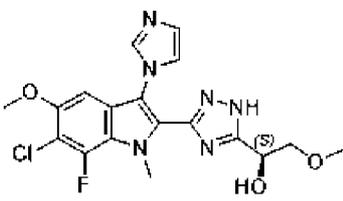
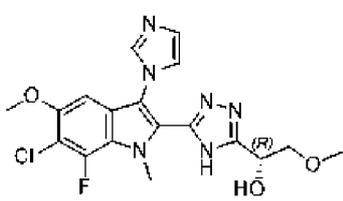
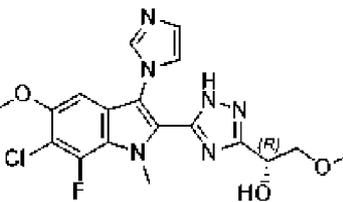
80	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	0,039
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
80a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	

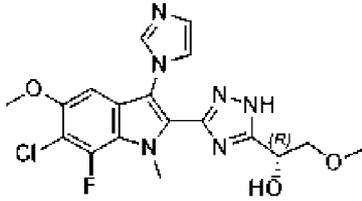
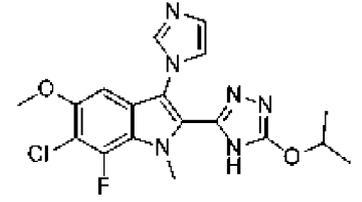
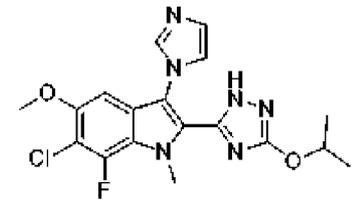
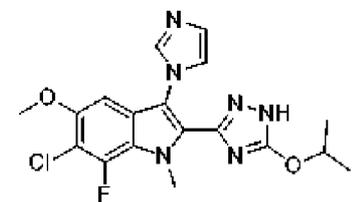
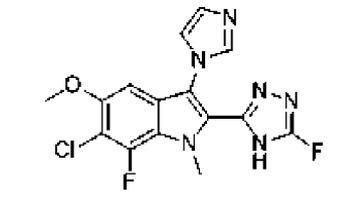
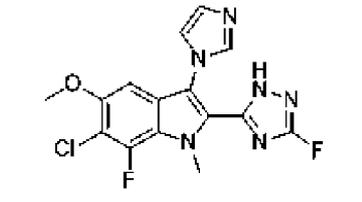
80b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин	
81	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	0,091
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	

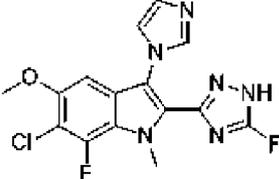
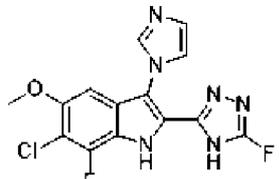
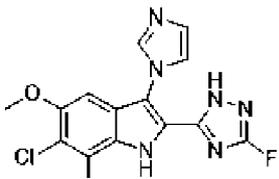
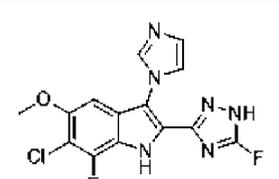
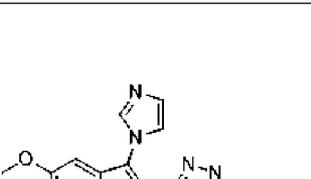
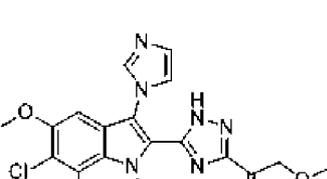
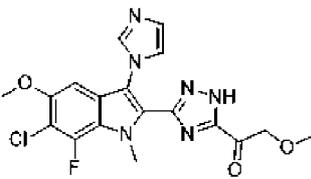
81a	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
81b	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	

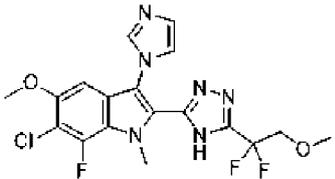
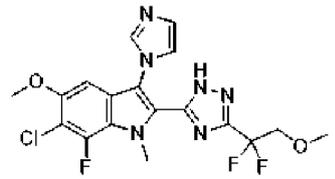
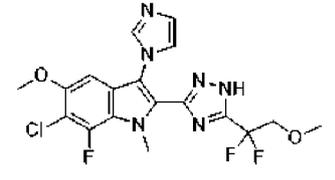
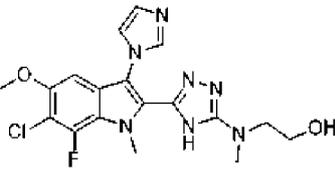
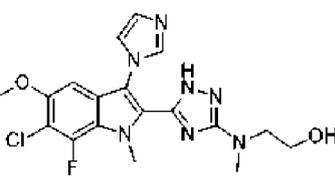
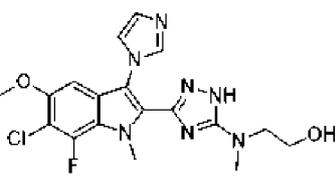
			(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
82	A		2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	0,030
	B		2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	
	C		2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрил	
82a	A		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	NA
	B		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	

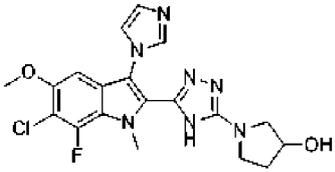
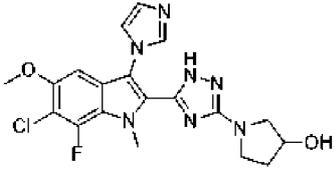
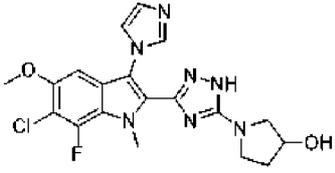
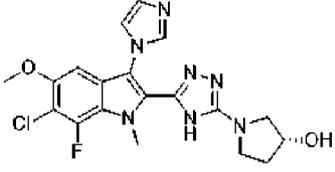
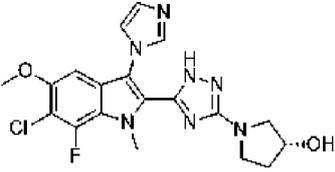
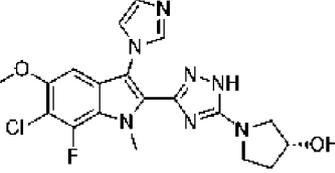
	C		(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрил	
82b	A		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	NA
	B		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил	
	C		(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пропаннитрил	
83a	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	0,063
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	

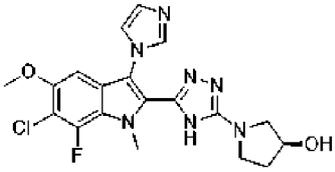
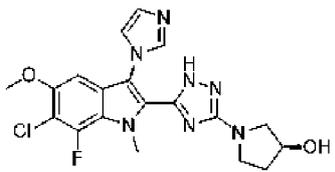
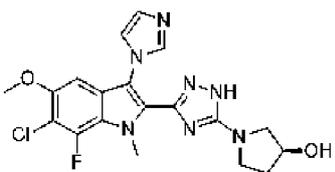
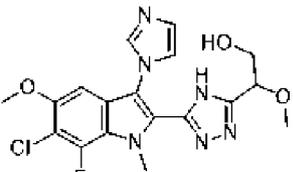
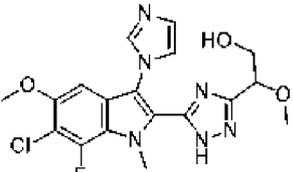
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
83	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	0,078
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
84	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	0,063
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-	

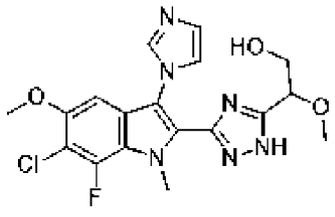
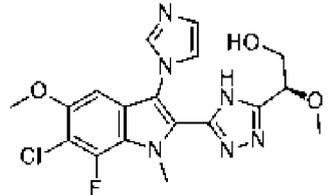
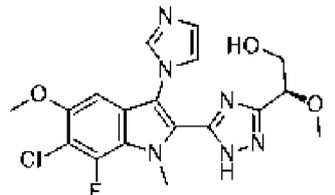
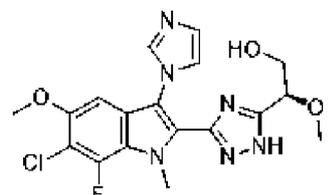
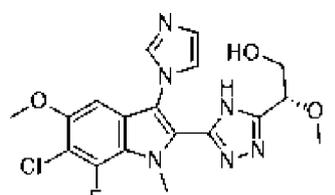
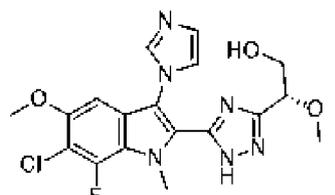
			метоксиэтан-1-ол	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
85	A		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-изопропокси-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	0,091
	B		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-изопропокси-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-изопропокси-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
86	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	0,264
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	

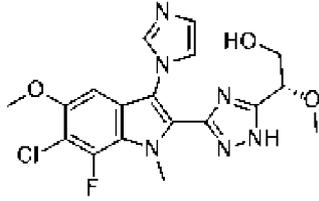
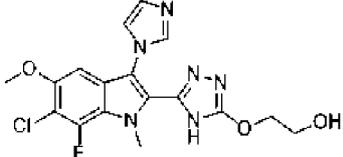
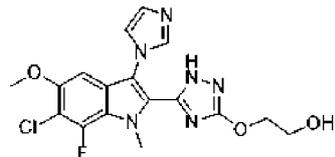
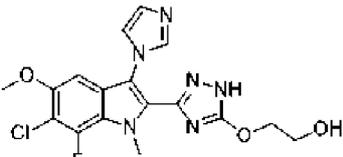
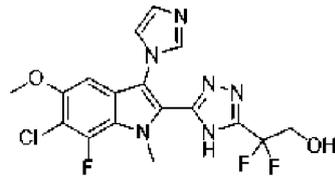
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
87	A		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индол	0,043
	B		6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индол	
	C		6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индол	
88	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	0,075
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он	

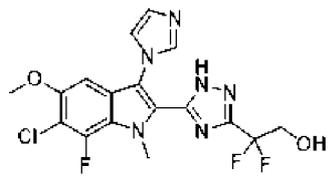
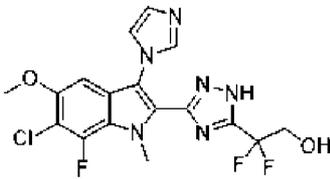
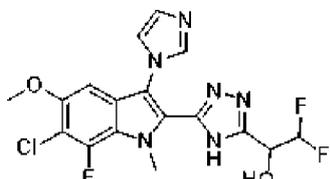
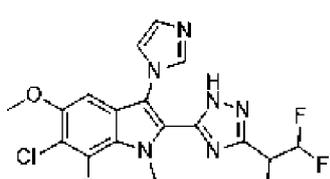
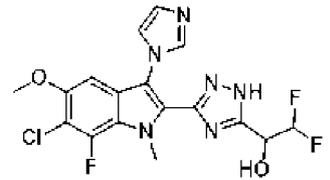
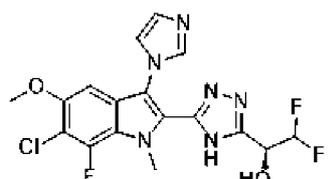
89	A		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	0,040
	B		6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
	C		6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
90	A		2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол	0,093
	B		2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол	
	C		2-((3-(6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)(метил)амино)этан-1-ол	

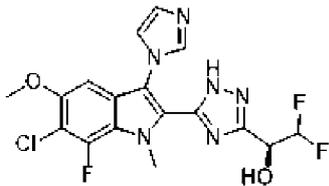
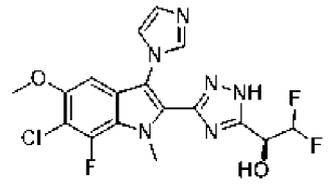
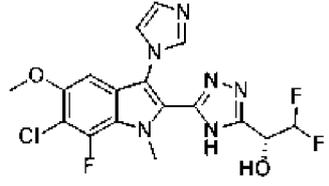
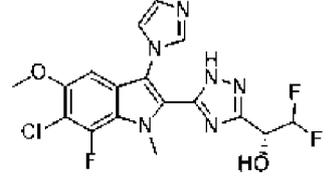
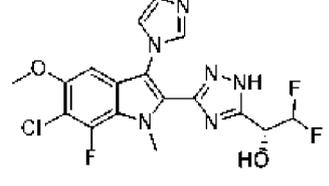
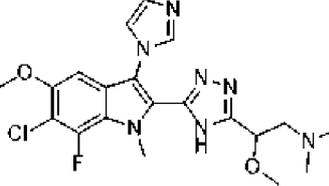
			ил)(метил)амино)этан-1-ол	
91a	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	NA
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-3-ол	
91	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	0,109
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-	

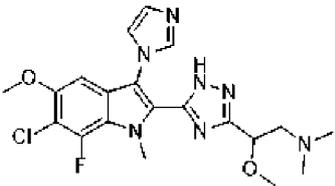
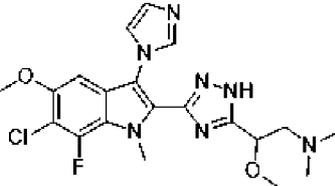
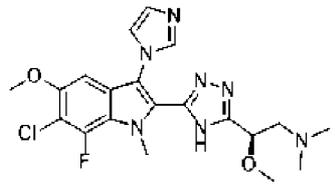
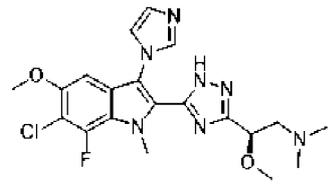
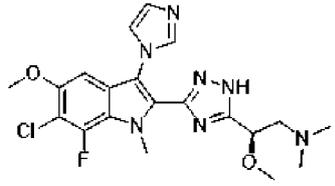
			3-ол	
92	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	0,081
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-3-ол	
93	A		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	0,060
	B		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	

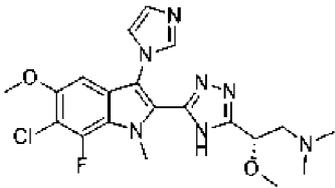
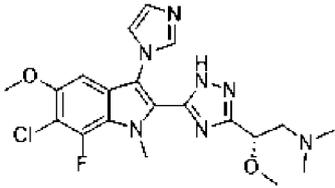
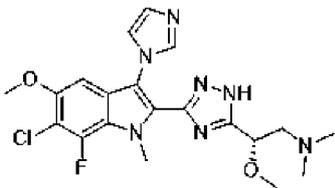
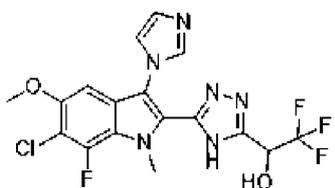
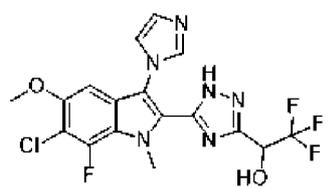
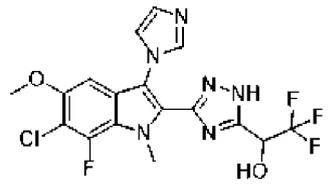
	C		2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
93a	A		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	NA
	B		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
	C		(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
93b	A		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	NA
	B		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-	

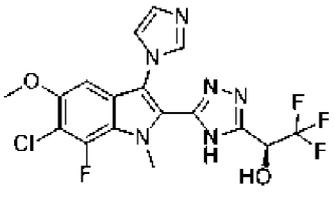
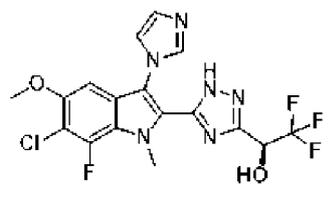
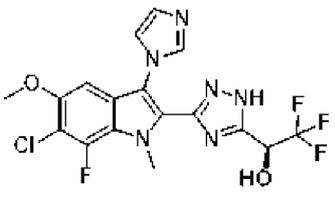
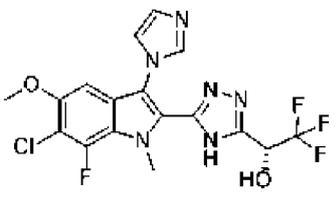
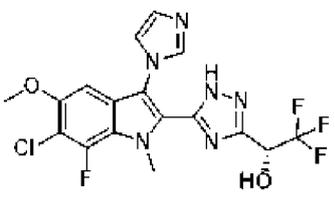
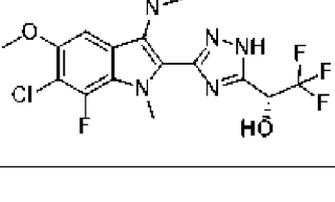
			метоксиэтан-1-ол	
	С		(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол	
94	А		2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)этан-1-ол	0,072
	В		2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)этан-1-ол	
	С		2-((3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси)этан-1-ол	
95	А		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	0,056

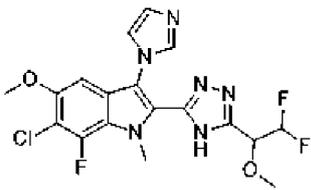
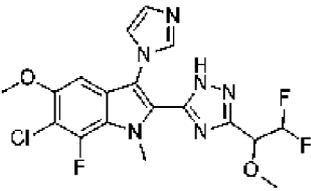
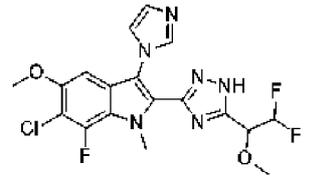
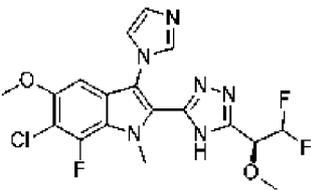
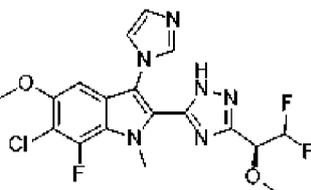
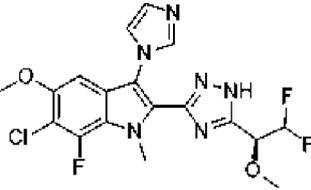
	B		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
	C		2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
96	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	0,030
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
96a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	NA

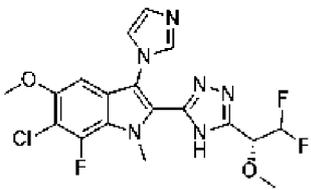
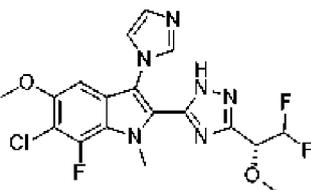
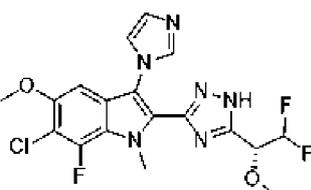
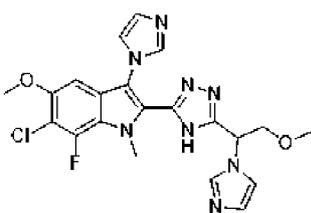
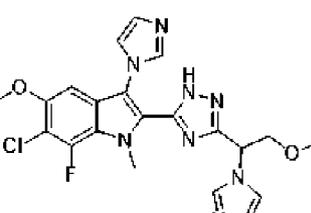
	В		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
	С		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
96b	А		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	NA
	В		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
	С		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол	
97	А		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-	0,104

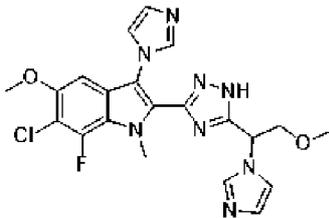
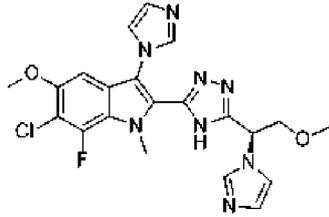
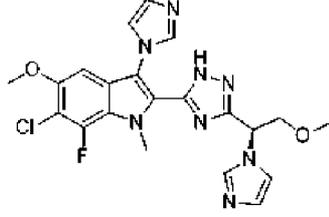
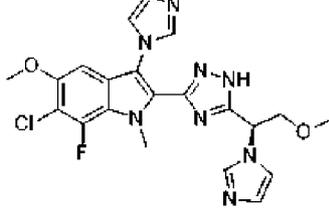
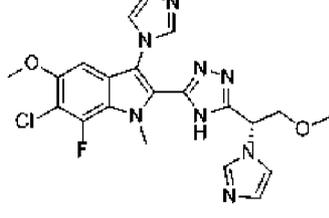
			триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	В		2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	С		2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
97a	А		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	В		(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	С		(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	

97b	A		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3- (1H-имидазол-1-ил)-5- метокси-1-метил-1H- индол-2-ил)-4H-1,2,4- триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-3- (1H-имидазол-1-ил)-5- метокси-1-метил-1H- индол-2-ил)-1H-1,2,4- триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	C		(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-3- (1H-имидазол-1-ил)-5- метокси-1-метил-1H- индол-2-ил)-1H-1,2,4- триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
98	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3- (1H-имидазол-1-ил)-5- метокси-1-метил-1H- индол-2-ил)-4H-1,2,4- триазол-3-ил)-2,2,2- трифторэтан-1-ол	0,037
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H- имидазол-1-ил)-5-метокси- 1-метил-1H-индол-2-ил)- 1H-1,2,4-триазол-3-ил)- 2,2,2-трифторэтан-1-ол	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H- имидазол-1-ил)-5-метокси- 1-метил-1H-индол-2-ил)- 1H-1,2,4-триазол-5-ил)- 2,2,2-трифторэтан-1-ол	

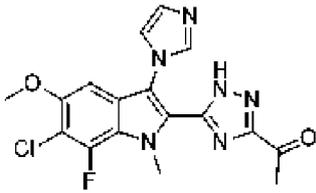
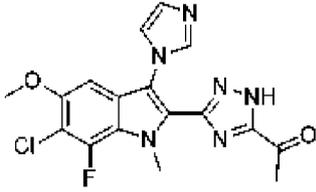
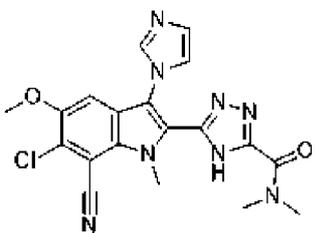
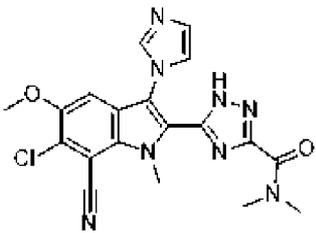
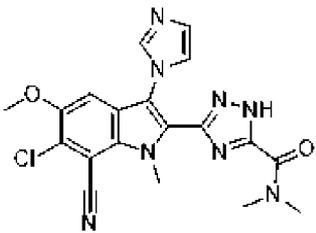
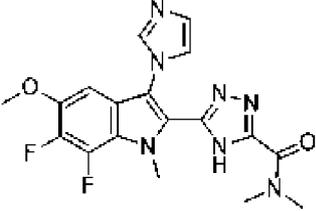
98a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	
98b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	

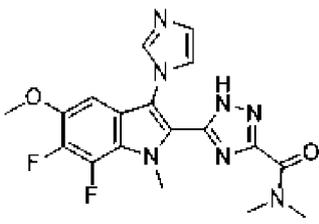
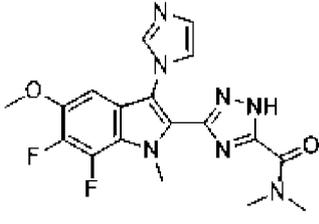
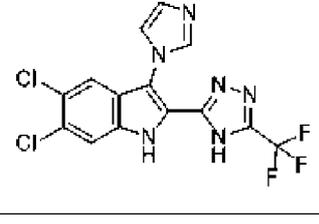
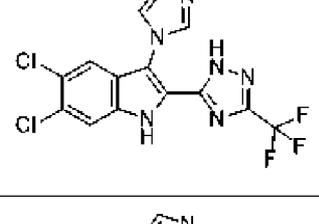
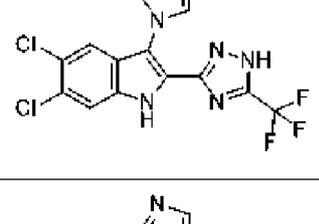
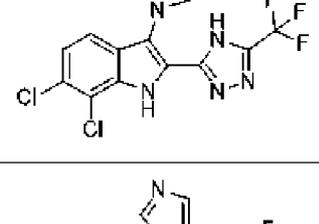
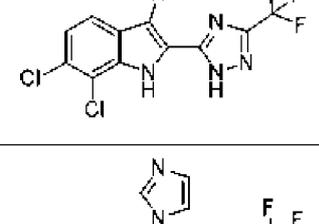
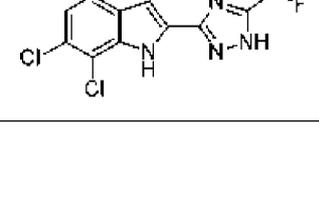
			триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол	
99	A		6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	0,064
	B		6-хлор-2-(3-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
	C		6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
99a	A		(S)-6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	NA
	B		(S)-6-хлор-2-(3-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
	C		(S)-6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-	

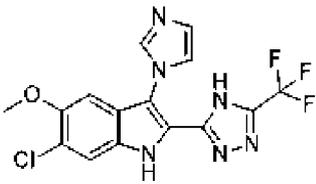
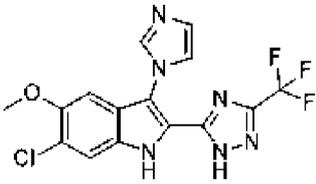
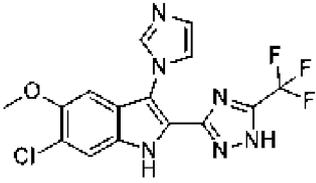
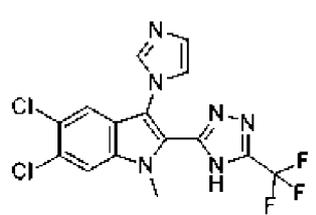
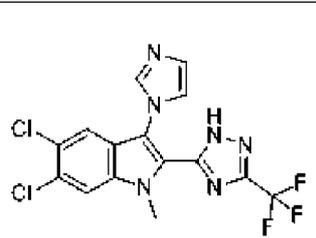
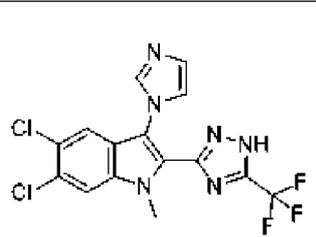
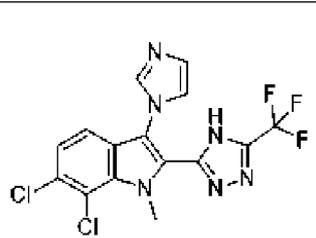
			ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
99b	A		(R)-6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	NA
	B		(R)-6-хлор-2-(3-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
	C		(R)-6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
100	A		2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	0,065
	B		2-(3-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	

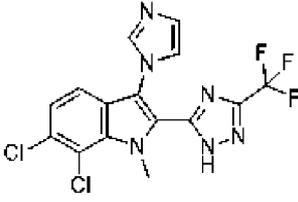
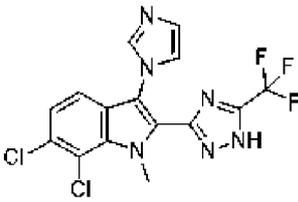
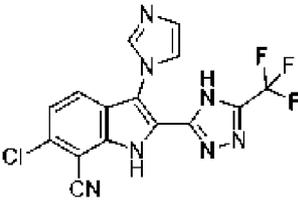
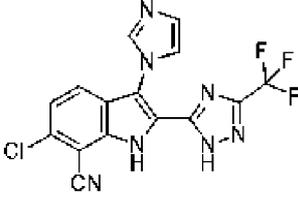
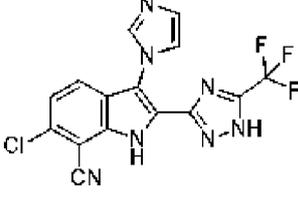
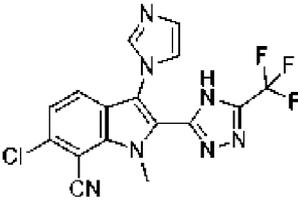
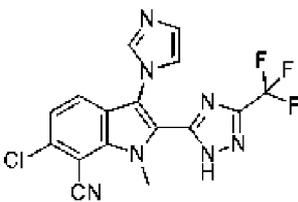
			2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
100a	A		(S)-2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	NA
	B		(S)-2-(3-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
	C		(S)-2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
100b	A		(R)-2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	NA

			(R)-2-(3-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
			(R)-2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
101	A		1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	0,721
	B		1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	
	C		1-(3-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-он	
102	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	0,108

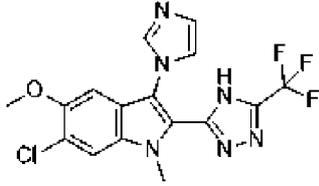
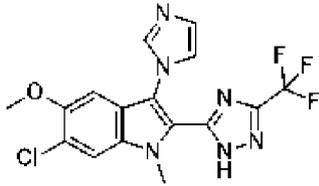
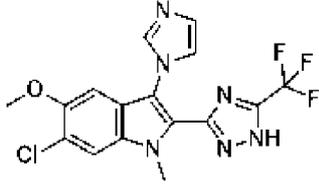
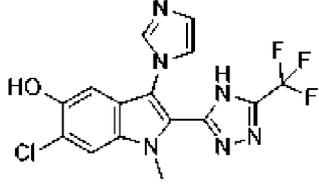
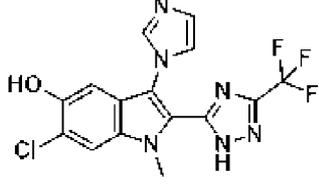
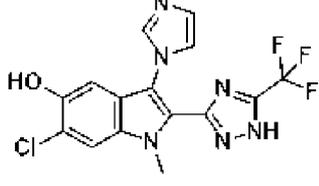
	В		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он	
	С		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-он	
103	А		5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,171
	В		5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	С		3-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
104	А		5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,318

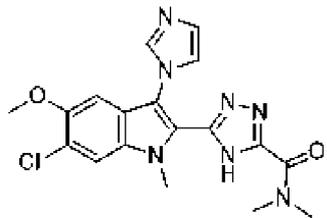
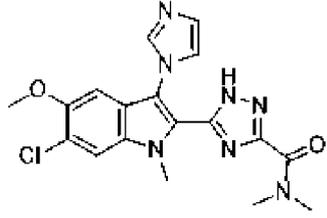
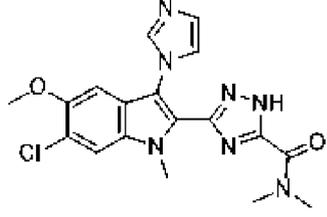
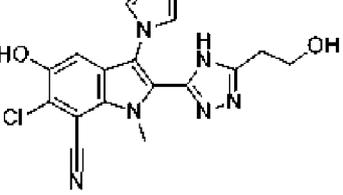
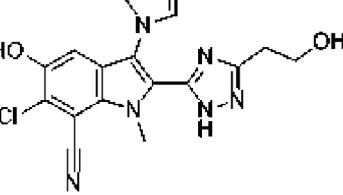
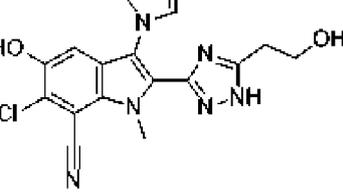
	В		5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	С		3-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
105	А		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,564
	В		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
106	А		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,095
	В		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	С		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-	

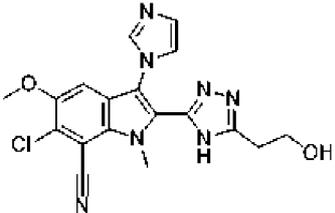
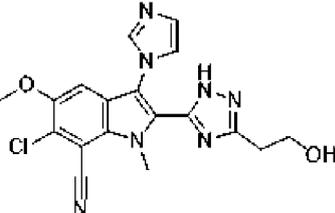
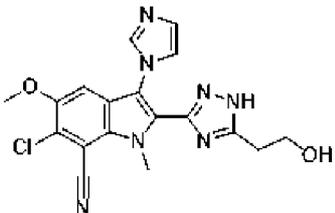
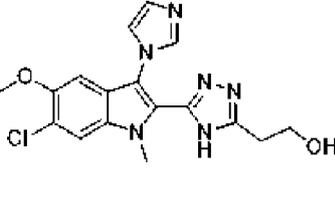
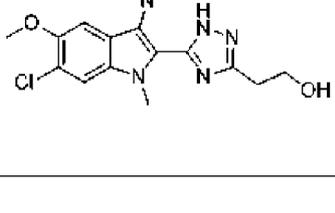
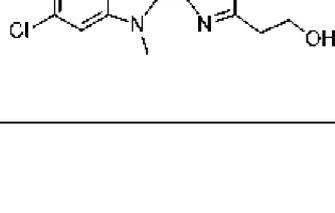
			триазол-3-ил)-1H-индол	
107	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,079
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
108	A		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,282
	B		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
109	A		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,085

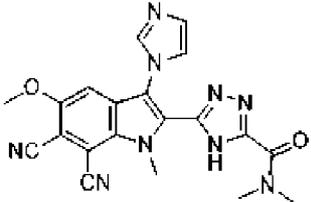
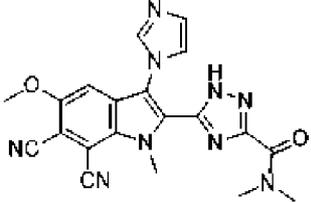
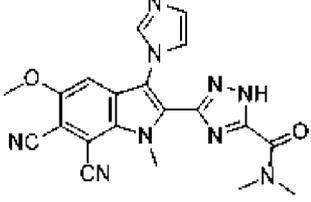
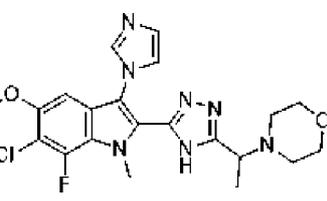
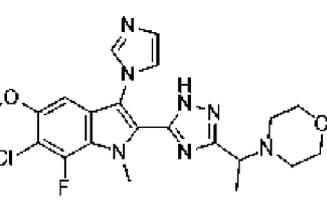
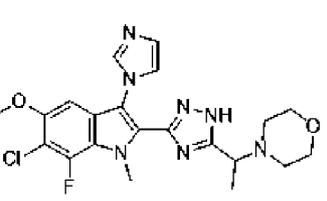
	B		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
110	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	0,226
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
111	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	0,201
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	

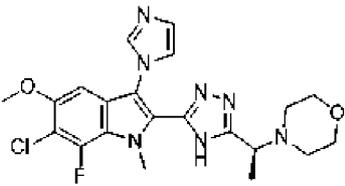
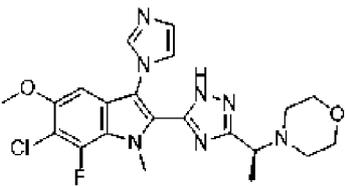
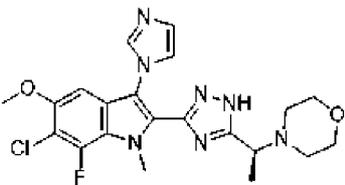
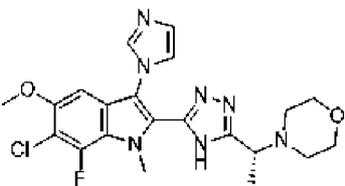
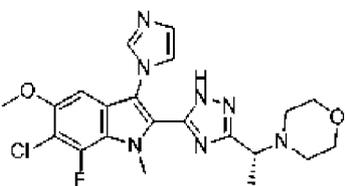
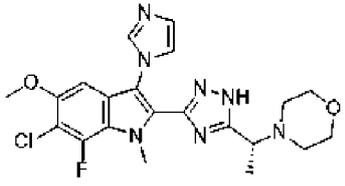
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил	
112	A		6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,659
	B		6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
113	A		6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,861
	B		6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	

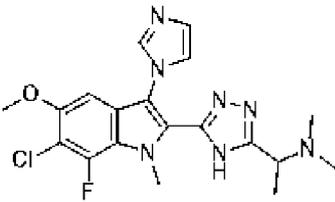
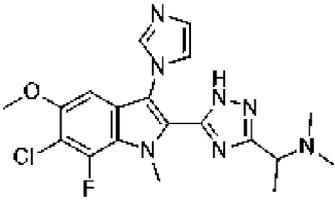
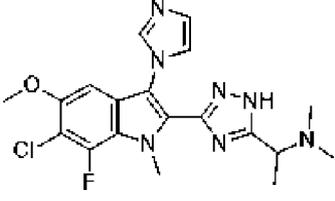
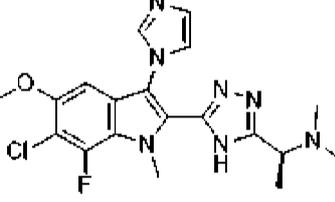
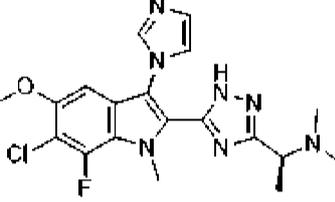
114	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	0,140
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол	
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	
115	A		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол	0,067
	B		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-ол	
	C		6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол	

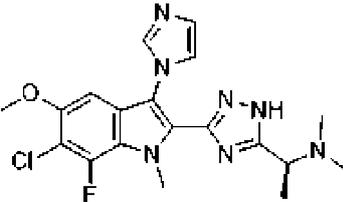
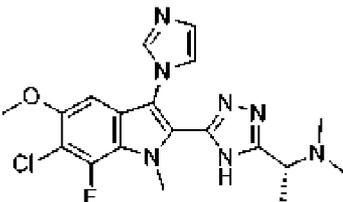
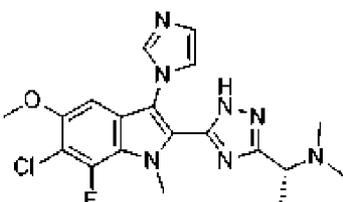
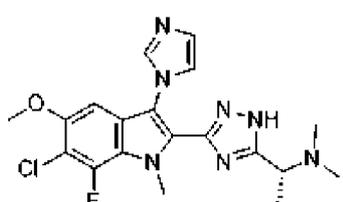
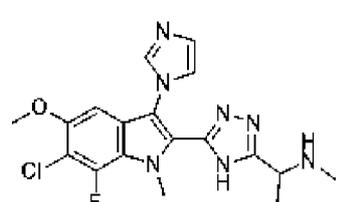
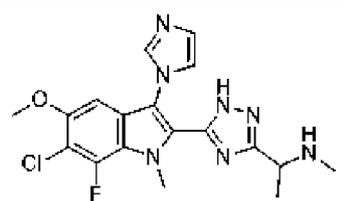
116	A		5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,103
	B		5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	C		3-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
117	A		6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	0,169
	B		6-хлор-5-гидрокси-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	
	C		6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил	

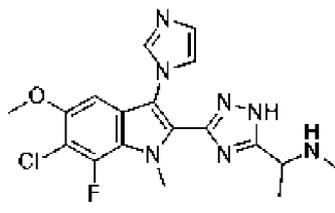
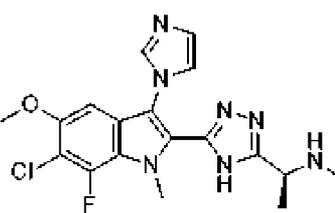
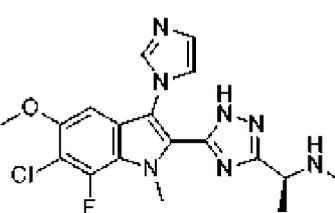
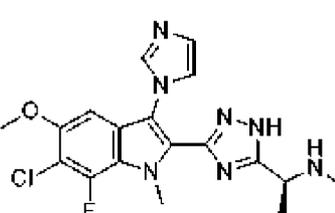
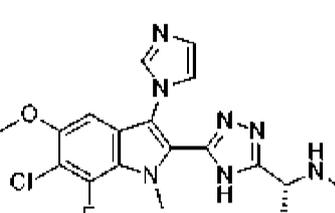
118	А		6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	0,291
	В		6-хлор-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	
	С		6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил	
119	А		2-(5-(6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	0,990
	В		2-(5-(6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол	
	С		2-(3-(6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ол	

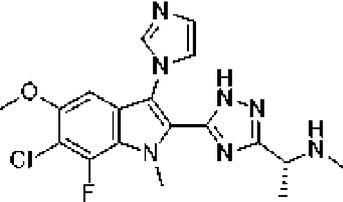
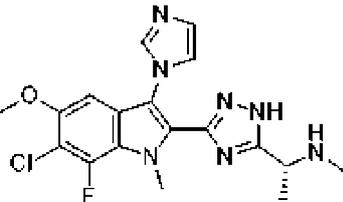
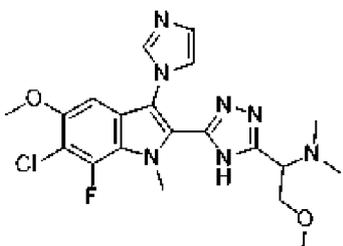
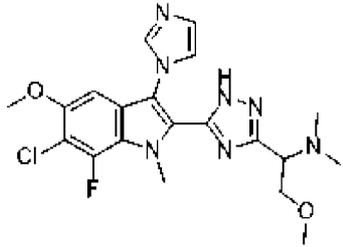
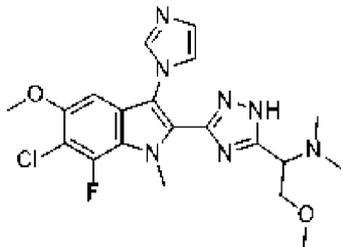
120	A		5-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	0,172
	B		5-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид	
	C		3-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид	
121	A		4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	0,080
	B		4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	
	C		4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)морфолин	

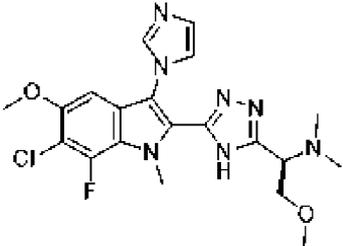
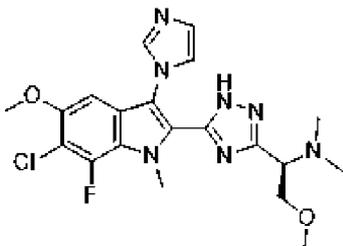
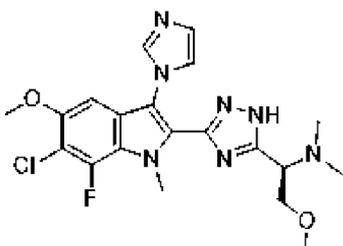
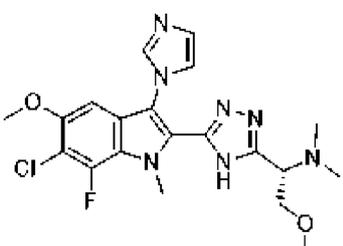
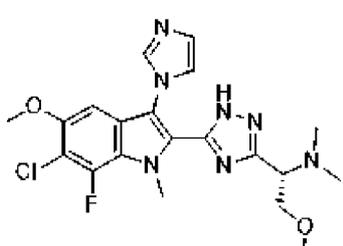
121a	A		(S)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	NA
	B		(S)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	
	C		(S)-4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)морфолин	
121b	A		(R)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	NA
	B		(R)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин	
	C		(R)-4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-	

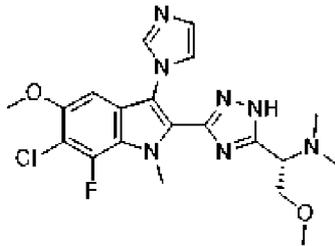
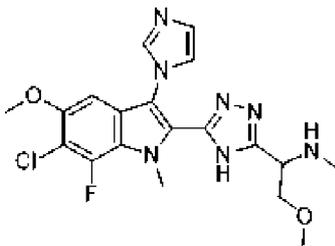
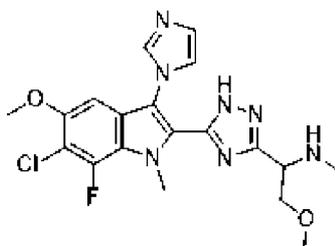
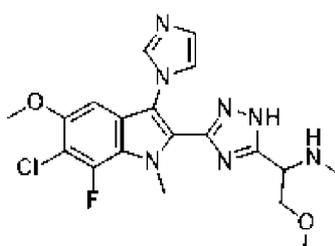
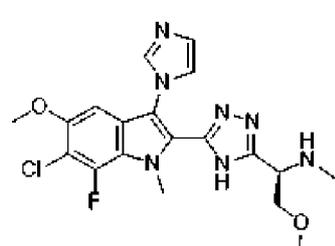
			триазол-5- ил)этил)морфолин	
122	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	0,177
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	
122a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	

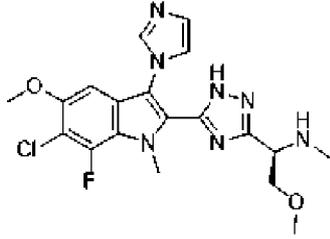
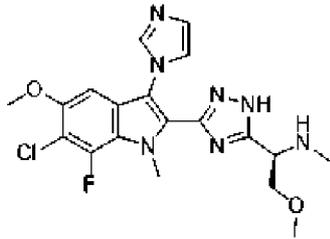
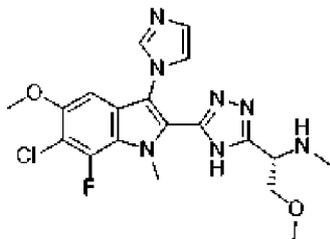
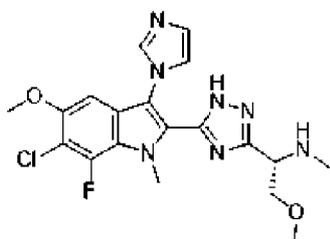
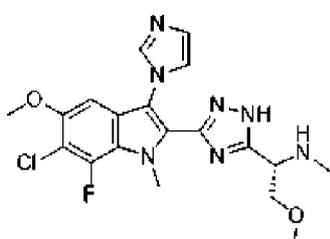
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	
122b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин	
123	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин	0,121
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-	

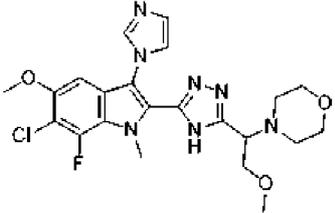
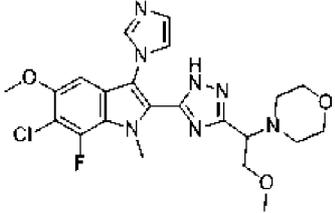
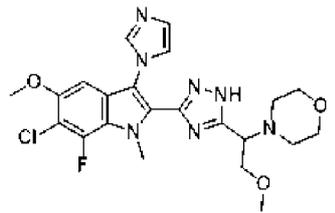
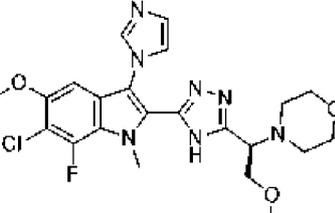
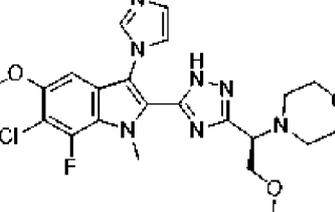
			метилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилэтан-1-амин	
123a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилэтан-1-амин	
123b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин	NA

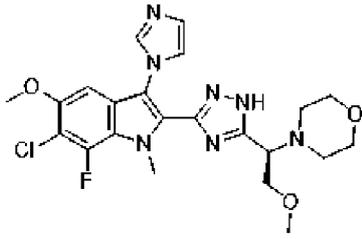
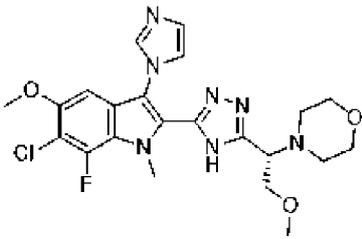
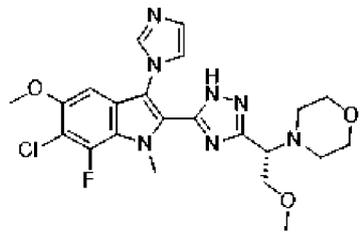
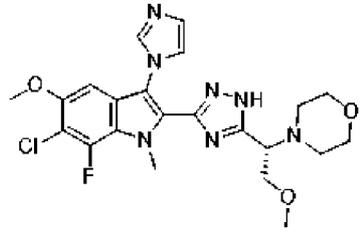
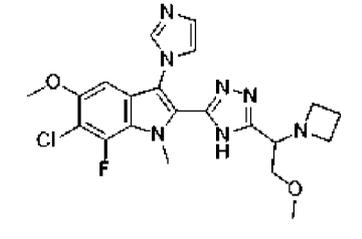
	В		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин	
	С		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилэтан-1-амин	
124	А		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	0,122
	В		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	
	С		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин	

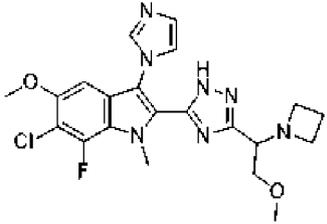
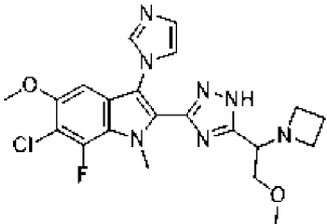
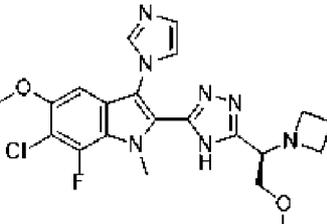
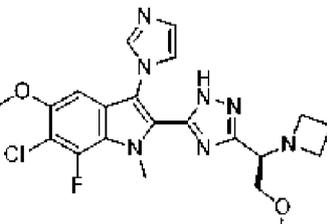
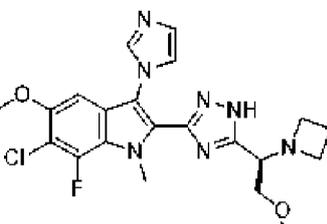
124a	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	0,12
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
124b	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	0,14
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	

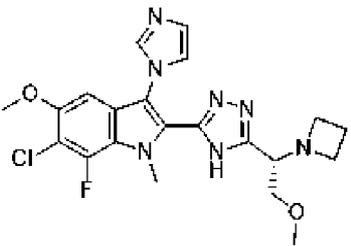
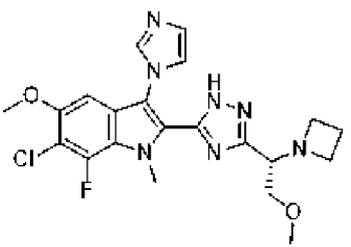
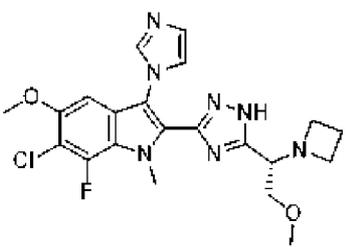
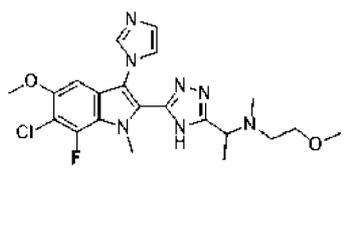
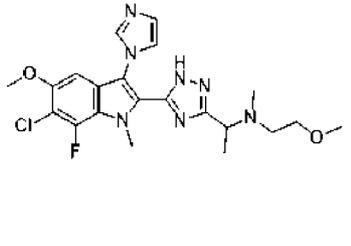
			(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N,N-диметилэтан-1-амин	
125	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	0,074
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	
	C		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	
125a	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	0,18

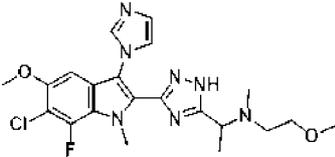
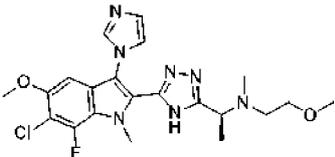
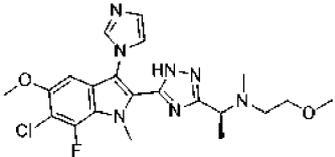
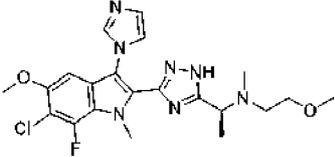
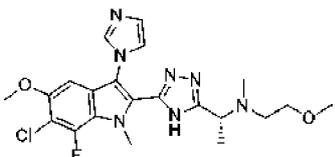
			(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	
			(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	
125b	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	0,18
			(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	
			(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин	

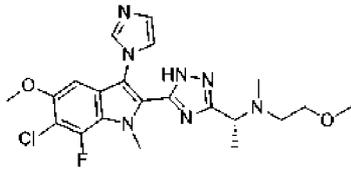
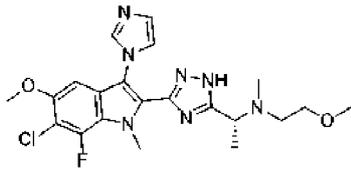
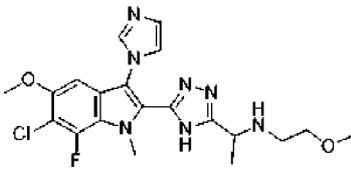
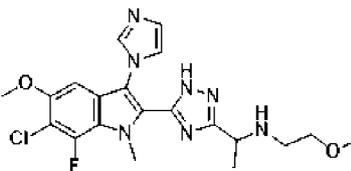
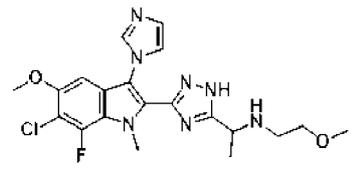
126	A		4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	0,411
	B		4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	
	C		4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	
126a	A		(R)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	NA
	B		(R)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	

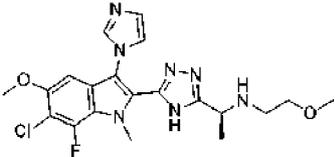
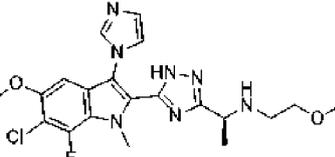
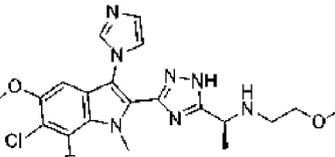
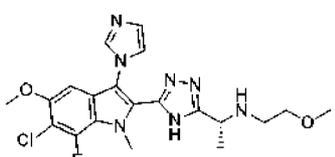
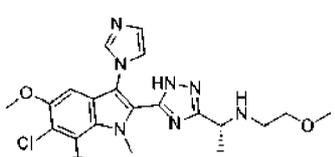
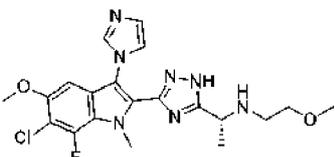
			(R)-4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	
126b	A		(S)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	NA
	B		(S)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	
	C		(S)-4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтил)морфолин	
127	A		2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	0,487

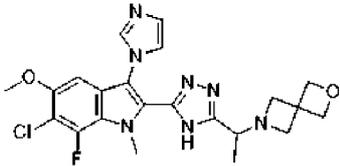
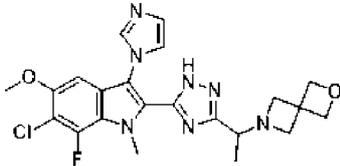
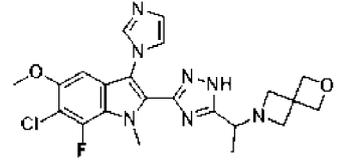
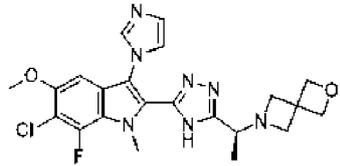
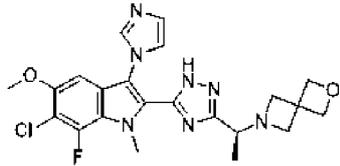
	В		2-(3-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
	С		2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
127a	А		(R)-2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	NA
	В		(R)-2-(3-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	
	С		(R)-2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол	

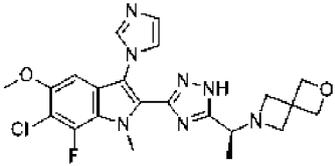
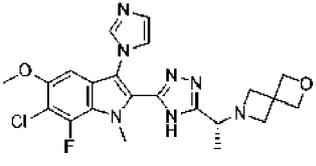
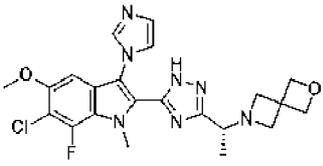
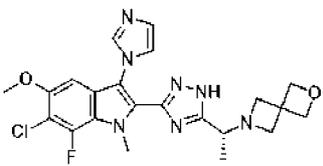
127b	A		(S)-2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	NA
	B		(S)-2-(3-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
	C		(S)-2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол	
128	A		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	0,454
	B		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	

			1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	
128a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	
128b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	NA

	В		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	
	С		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин	
129	А		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	0,757
	В		1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	
	С		1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	

129a	A		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	NA
	B		(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	
	C		(S)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	
129b	A		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	NA
	B		(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	
	C		(R)-1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	

			триазол-5-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин	
130	A		6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	0,268
	B		6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	
	C		6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	
130a	A		(S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	NA
	B		(S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	

	C		(S)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	
130b	A		(R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	NA
	B		(R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	
	C		(R)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан	

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может

находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что охвачены все таутомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты и стереоизомеры могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантимеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С точки зрения стереохимии соединения могут находиться в рацемической или энантимерно чистой форме или в любой другой форме. Результаты анализа могут отражать данные, полученные для рацемической формы, энантимерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий посредством способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантимеры можно разделять посредством превращения энантимерной смеси в диастереомерную смесь посредством осуществления реакции с подходящим оптически активным соединением (например с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантимеры. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантимеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной HPLC.

Также возможно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения, а также химическими структурами и названиями. Также, например, все кетоенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая таковые для солей, сольватов и

сложных эфиров соединений), такие как те, которые могут существовать вследствие наличия асимметрических атомов углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, также рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, практически не содержать других изомеров или находиться в смеси, например, в виде рацематов, или находиться в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выбранными стереоизомерами.

Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут характеризоваться S- или R-конфигурацией, как определено Рекомендациями IUPAC 1974. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Применение терминов "соль", "сольват", "сложный эфир" и т. п. в равной мере относится к соли, сольвату и сложному эфиру энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров или рацематов соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение любой из формул, раскрытых в данном документе, обычно следует рассматривать как ссылку на его соли, если не указано иное.

Соединения и промежуточные соединения могут быть выделены и применяться в виде соединения *per se*. Любая формула, приведенная в данном документе, также предназначена для представления немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P соответственно. В настоящее изобретение включены различные меченые изотопом соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например с применением ^2H или ^3H), методиках

выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F , ^{11}C или меченое соединение могут быть особенно востребованными для исследований посредством PET или SPECT.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, снижением требуемой дозы, снижением ингибирования СУР450 (конкурентного или зависящего от времени) или улучшением терапевтического индекса. Например, замещение дейтерием может изменять нежелательные побочные эффекты недеитерированного соединения, такие как конкурентное ингибирование СУР450, зависящая от времени инактивация СУР450 и т. д. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединениях по настоящему изобретению. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Меченые изотопом соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать посредством обычных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, с применением подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого изотопом реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты по настоящему изобретению включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами активности cGAS. В одном варианте осуществления соединения по настоящему описанию понижают активность cGAS. В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему описанию снижают активность cGAS. В другом варианте осуществления соединения по настоящему описанию являются ингибиторами активности cGAS.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными по сравнению с другими белками. Используемые в данном документе термины "селективный модулятор", "селективный ингибитор" или "селективное соединение" означают, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, уменьшает или снижает уровни активности конкретного белка в большей степени, чем любого другого белка. "Селективный модулятор", "селективный ингибитор" или "селективное соединение" может быть идентифицировано, например, посредством сравнения способности соединения модулировать, понижать или снижать уровни белка или ингибировать конкретный белок с его способностью модулировать, понижать или снижать уровни его активности. В некоторых вариантах осуществления селективность может быть определена путем измерения значения EC_{50} или IC_{50} соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными модуляторами cGAS. Используемые в данном документе термины "селективный модулятор cGAS", "селективный ингибитор cGAS" или "селективное соединение cGAS" относятся к соединению по настоящему изобретению, например, которое эффективно модулирует, понижает или снижает уровни активности cGAS в большей степени, чем любого другого белка.

В некоторых вариантах осуществления ингибирование cGAS измеряют с помощью значения IC_{50} .

Эффективность может быть определена по значению IC_{50} . Соединение с более низким значением IC_{50} , определенным в практически аналогичных условиях, является более сильным ингибитором по сравнению с соединением с более высоким значением IC_{50} . В некоторых вариантах осуществления по сути аналогичные условия включают определение ингибирования уровней белка в клетках, экспрессирующих определенный белок или фрагмент любого из них.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры или таутомеры.

Г. Способы синтеза соединений формулы (I)

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством различных способов, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов, известных в области органического синтеза, как частично изложено в следующих схемах синтеза. В описанных ниже схемах подразумевается, что при необходимости применяются защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химией. С

защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, Нью-Йорк, 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, очевидных для специалистов в данной области техники. Способы отбора, а также условия проведения реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях по настоящему изобретению. Соответственно, в настоящее изобретение включены оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе) и также включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, оно может быть получено посредством стереоспецифического синтеза или отделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Отделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала может быть выполнено посредством любого подходящего способа, известного из уровня техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в данном документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

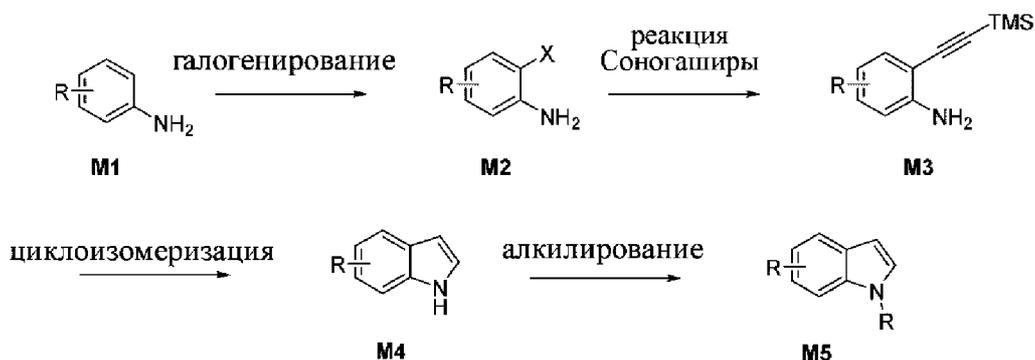
Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения способы, описанные ниже.

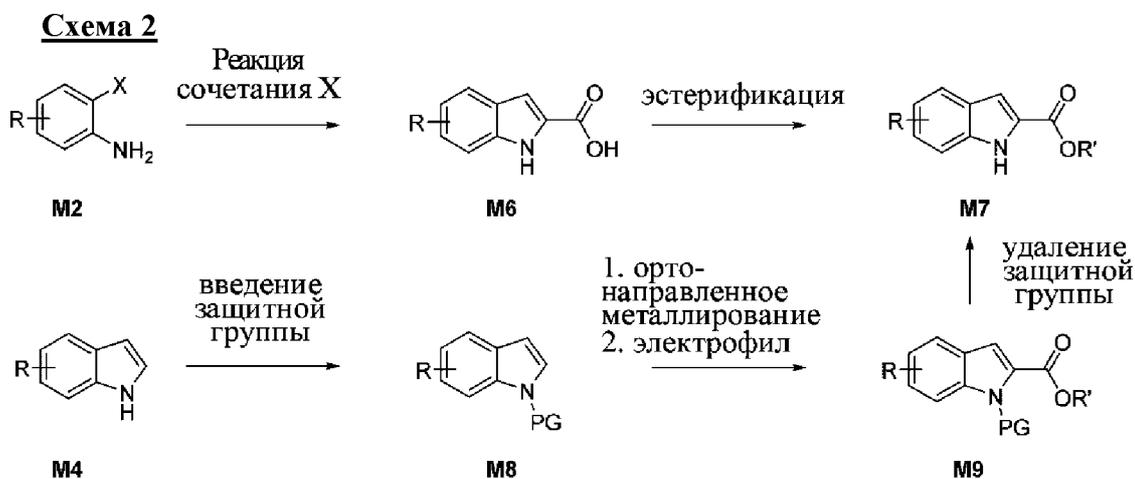
Общие процедуры синтеза промежуточных соединений и соединений общей формулы **M1-34** описаны в следующих схемах реакций и конкретно проиллюстрированы в получениях и примерах.

В следующих схемах реакций описаны общие пути до соответствующих промежуточных соединений индола, которые дополнительно превращали в соответствующие соединения настоящего изобретения.

Схема 1



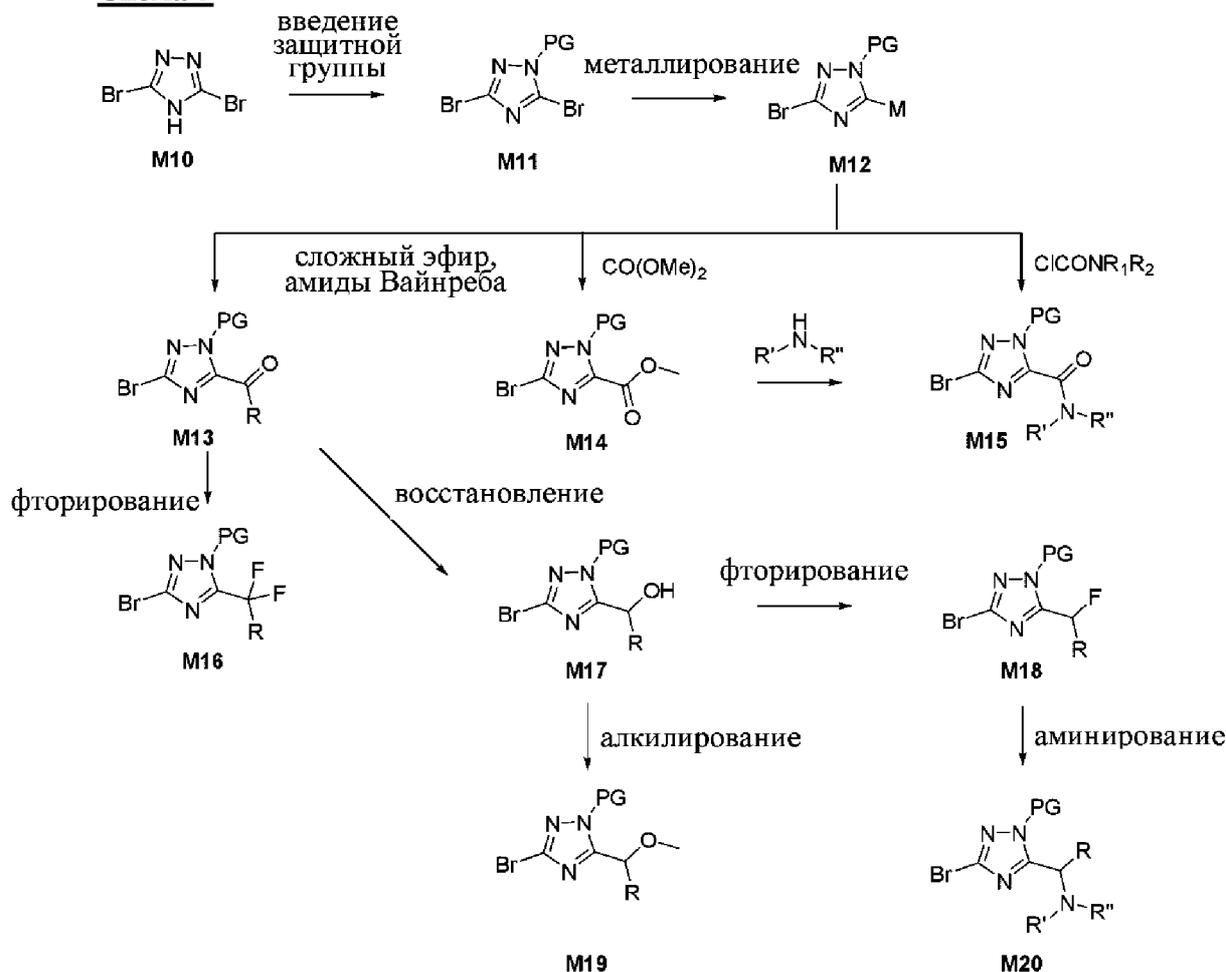
Соединение общей структуры (**M2**) получали, следуя опубликованным процедурам (например, WO2016/103037), путем осуществления реакции анилина (**M1**) с галогенирующим средством, таким как бром, в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота. Посредством последующего превращения (**M2**) в реакции кросс-сочетания, катализируемой Pd, с соответствующим алкином получали (**M3**) (например, Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1282–1285). Посредством обработки (**M3**) основаниями, такими как гидрид натрия или KOtBu, обеспечивали циклоизомеризацию в соответствующий индол (**M4**). Алкилирование индола NH с получением (**M5**) может быть достигнуто с применением оснований, таких как, например, гидрид натрия, KOtBu, и подходящих алкилирующих средств, таких как йодметан, диметилсульфат или другие алкилгалогениды.



Промежуточное соединение (**M2**) может быть превращено в соответствующий индол, где посредством образования первичного енамина с помощью пировиноградной кислоты с последующей внутримолекулярной реакцией сочетания Хека получали индол-2-карбоксилат (**M6**). Посредством последующей эстерификации путем нагревания с соответствующим спиртом, например MeOH, и серной кислотой или с применением TMS-диазометана в MeOH получали сложный эфир (**M7**). В качестве альтернативы, подходящие орто-направленные группы, такие как Boc или фенилсульфонамиды, могут применяться для селективного депротонирования (**M8**) в положении 2 индола с основаниями, такими как LDA, и последующей обработкой с соответствующим хлорформиаом с получением (**M9**). Удаление защитных групп с применением

подходящий условий (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed.) приводит к (M7).

Схема 3



Синтез триазольных промежуточных соединений обычно начинается с защиты 1,3-дибромтриазола (M10) подходящей защитной группой, не ограничиваясь, но предпочтительно PMB- или SEM-защищенной. Дибромид (M11) может быть подвергнут обмену галоген-металл с применением *n*-бутиллития, *i*PrMgCl или TurboGrignard при температурах, находящихся в диапазоне между -78°C и 0°C, с получением (M12). Использование подходящих электрофилов обеспечивает доступ к соответствующим кетонам (M13), сложным эфирам (M14) и амидам (M15). Последний может быть получен в качестве альтернативы путем прямого амидолиза сложного эфира (M14) с помощью амина при повышенных температурах в растворителях, таких как THF, EtOH или *i*PrOH. Фторирование кетона (M13) фторирующими средствами, такими как DAST, обеспечивает доступ к дифторированным соединениям (M16). Восстановление кетона (M13), например с помощью NaBH₄, обеспечивает получение требуемых спиртов (M17), которые могут быть дополнительно функционализированы путем алкилирования до (M19) или превращены в монофторированные аналоги (M18) средствами, такими как DAST. Промежуточные соединения (M18) могут использоваться дополнительно для замещения фтора подходящим амином, необязательно предусматривая сначала удаление защитной

группы, с получением промежуточного соединения (M20).

Схема 3 представляет собой только одну таутомерную или региоизомерную форму относительно триазольного кольца для каждого из промежуточных соединений M11-M20. Возможно, что каждое промежуточное соединение представляет собой смесь до трех таутомеров или региоизомеров относительно триазольного кольца, как проиллюстрировано ниже с применением M13 в качестве примера. Такие смеси непосредственно используются в последующих стадиях без разделения.

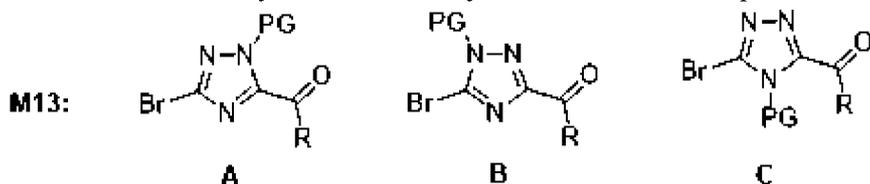
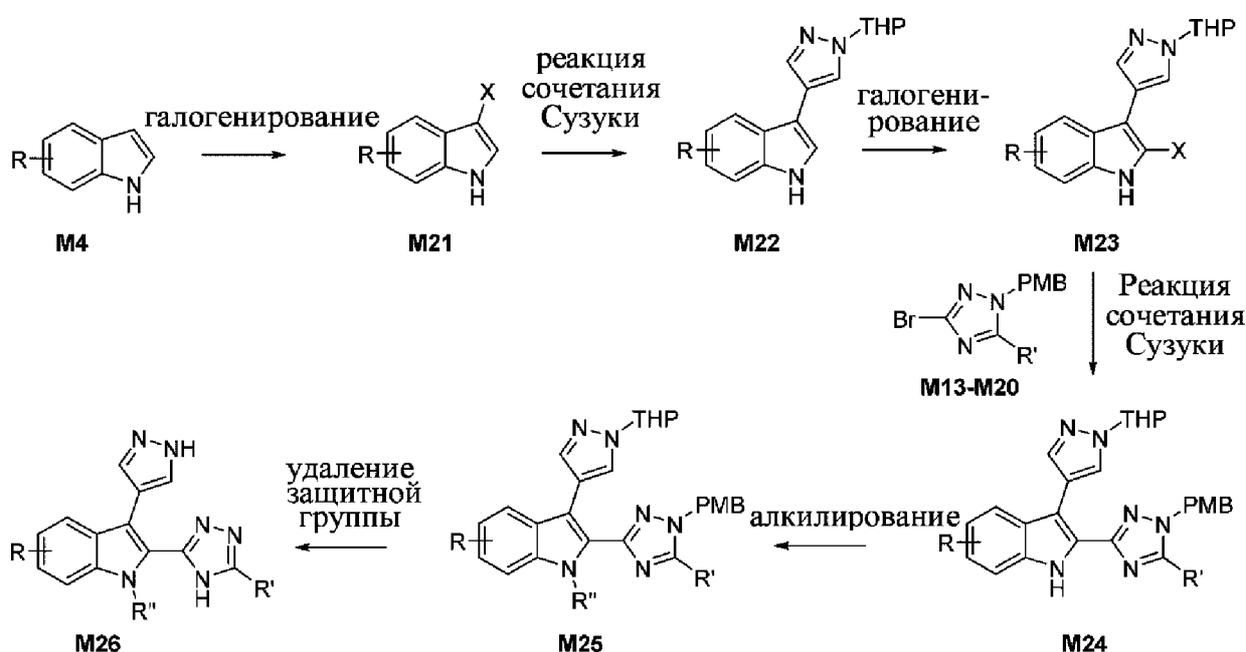


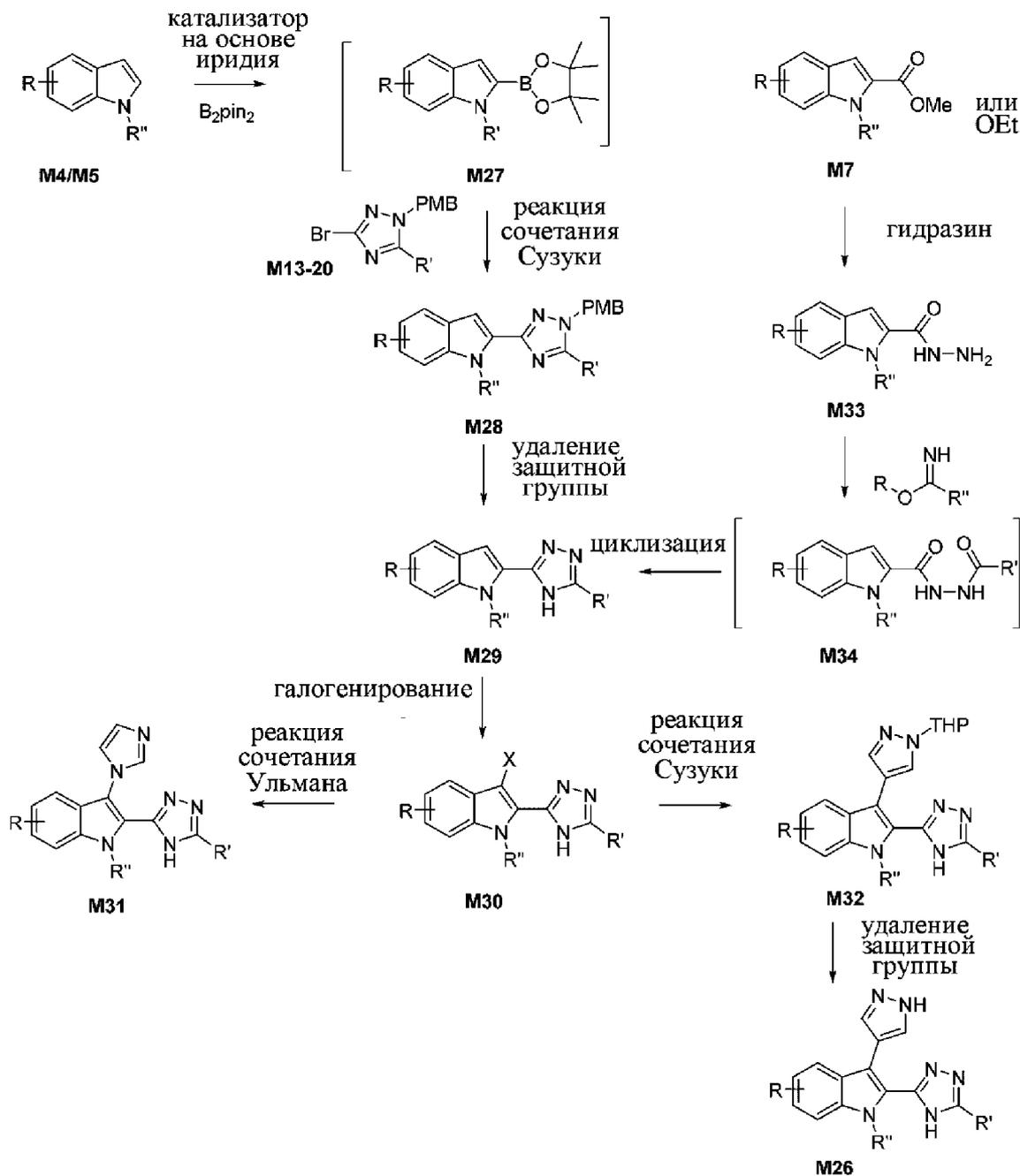
Схема 4



Соответствующим образом замещенный индол (M4) может быть галогенирован с применением подходящего средства, такого как NBS, в подходящем растворителе, таком как DCM, ACN или THF, с получением (M21), который последовательно обрабатывают подходящей бороновой кислотой/сложным эфиром с введением подходящих 5-членных гетероциклов, таких как пиразолы, с получением (M22). На следующей стадии проводят галогенирование подобным образом, как и в начале последовательности реакций, например посредством бромирования с помощью NBS. Промежуточное соединение (M23) и бромтриазолы (M13-20) связывают в реакции Pd-кросс-сочетания с применением, например, PdCl₂(dppf) и бис(пинаколато)дидбора, оснований, таких как KOAc или K₂CO₃, растворителей, таких как вода, THF, диоксан, или поверхностно-активных веществ, таких как TPGS-750M, при подходящих температурах, как правило, находящихся в диапазоне от температуры окружающей среды до 130°C, с получением (M24). Промежуточное соединение (M24) может быть подвергнуто непосредственно удалению защитной группы, например, путем обработки трифлатной кислотой с получением соответствующих

аналогов NH (**M26**, R'=H) или необязательно включает N-алкилирование йодметаном или диметилсульфатом перед удалением защитной группы до (**M26**, R'=алкил).

Схема 5



Следуя подобной процедуре, описанной Hartwig et al. (Org. Lett. 2012, 14(16), 4266-4269), индол (**M4/M5**), необязательно замещенный или незамещенный при NH индола, превращали в соответствующий органоборонат (**M27**) с помощью СН-борилирования, катализируемого иридием, и дополнительно трансформировали, как правило, без выделения/очистки в последующей реакции сочетания Сузуки с соответствующим бромтриазолом с защитной группой (**M13-20**). Удаление защитной группы с (**M28**) в последующем обычно проводят с применением трифлатной кислоты или TFA или смеси обоих с получением (**M29**), который может быть галогенирован до (**M30**) с применением подходящего средства, такого как NBS, в подходящем растворителе, таком как DCM,

ACN или THF. Введение 5-членных гетероциклов, например таких, как имидазол, может быть достигнуто в реакции сочетания Ульмана с подходящими солями меди, например CuI, и основаниями, например K_2CO_3 или Cs_2CO_3 , в полярных растворителях, например, DMSO, DMF или NMP, в присутствии подходящих лигандов, например пролина, при температурах, находящихся в диапазоне 60-150°C, с получением (M31). В качестве альтернативы, промежуточное соединение (M30) может быть подвергнуто реакции Сузуки с подходящими 5-членными гетероциклами, такими как пиразолы, с последующей стадией удаления защитной группы, которую обычно проводят с применением сильных кислот, например хлористоводородной кислоты в диоксане, с получением (M26).

В качестве альтернативы, доступ к промежуточному соединению (M29) может быть получен, начиная с соответствующего сложного эфира (M7) посредством обработки водным раствором гидрата гидразина в протонных растворителях, таких как EtOH, при температурах, составляющих до 100°C. Полученный гидразид (M33) может быть обработан легкодоступными иминосложными эфирами в растворителях, таких как EtOH, при температурах до 100°C с получением промежуточного соединения (M34), которое обычно дополнительно подвергают конденсации без выделения/очистки с помощью обработки основаниями, например этилатом натрия или DBU, при температурах, составляющих до 160°C, с получением требуемого триазольного промежуточного соединения (M29).

Смесь энантиомеров, диастереоизомеров и цис/транс-изомеров, полученных посредством описанного выше способа, может быть разделена на отдельные компоненты посредством методики с применением хиральной соли, хроматографии с применением нормальной фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Любые полученные в результате рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных на основе оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом, может использоваться основной фрагмент для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоуксусной кислоты. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих компонентов на чистые или

практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Следует понимать, что в указанных выше описании и формуле, различные группы R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ выбирают в соответствии с определением, как определено выше, в каждом положении соединений формулы (I), если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения из общих схем **1** и **5** представлены только с выбранными радикалами для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I), определенных в данном документе.

G. Способы применения соединений формулы (I)

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например модулирующие свойства в отношении cGAS, например, продемонстрированные с помощью анализов *in vitro* и *in vivo*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении показания, выбранного из синдрома Айкарди-Гутьерес, наследственной ознобленной волчанки, RVCL (аутосомная доминантная ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), дерматомиозита, синдрома Шегрена (SS), ревматоидного артрита (RA), возрастной макулярной дистрофии (AMD), болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), воспаления легкого, острого воспаления легкого, идиопатического легочного фиброза, фиброза печени и почки, неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, эндомикардиального фиброза, острого и хронического повреждения почки, подоцитопатии, ассоциированной с APO1, острого панкреатита, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (IBD), хронической обструктивной болезни легких (COPD), сепсиса, физиологического старения и старения; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в лечении показания, выбранного из синдрома Айкарди-Гутьерес, наследственной ознобленной волчанки, RVCL (аутосомная доминантная ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), дерматомиозита, синдрома Шегрена (SS), ревматоидного артрита (RA), возрастной макулярной дистрофии (AMD), болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), воспаления легкого, острого воспаления легкого, идиопатического легочного фиброза, фиброза печени и почки, неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, эндомикардиального фиброза, острого повреждения почки, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (IBD), хронической обструктивной болезни легких (COPD), сепсиса, физиологического старения и старения;

предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из заболевания, лечение которого может быть осуществлено посредством модуляции cGAS. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении представлено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер или композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из заболевания, лечение которого может быть осуществлено посредством модуляции cGAS. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания или нарушения, лечение которого осуществляют посредством модуляции cGAS, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством модуляции cGAS, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита,

системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении представлено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого может быть осуществлено посредством модуляции cGAS. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеуказанного списка; предпочтительно синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

Н. Введение и фармацевтические композиции соединений формулы (I)

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

а) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;

б) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; в случае таблеток также

с) связующих веществ, например, алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона, при необходимости

д) разрыхлителей, например, с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или

ее натриевой солью или шипучими смесями; и

е) абсорбентов, красящих веществ, ароматизаторов и подсластителей.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами либо перед ними или после них. Соединение по настоящему изобретению может быть введено отдельно от других средств тем же или другим путем введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен продукт, содержащий соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного cGAS. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению вместе с другим(и) терапевтическим(и) средством(-ами) в составе той же фармацевтической композиции, или соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) в отдельной форме, например в форме набора.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий две или несколько отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит средства для отдельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению может использоваться для введения различных лекарственных форм, например для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между приемами доз или для подбора доз отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того,

соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены с получением средства для комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в организме пациентов, например во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

ПРИМЕРЫ

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и схем синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение объема или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем изобретения. Кроме того понятно, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, о которых смогут предположить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в области органического синтеза. Во всех способах подразумевается, что при необходимости можно применять защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999), "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, очевидных для специалистов в данной области техники.

Сокращения, используемые в следующих примерах и других разделах:

AIBN азобисизобутиронитрил

Bn бензил

br широкий

Bu₄NI йодид тетрабутиламмония

d дублет

dd дублет дублетов

ddd дублет дублета дублетов

ddq дублет дублета квартетов

ddt дублет дублета триплетов

dq дублет квартетов

dt дублет триплетов

dtd дублет триплета дублетов

CCl₄ тетрахлорметан

Cs₂CO₃ карбонат цезия
 Cu(OAc)₂ ацетат меди (II)
 DAST трифторид диэтиламиносеры
 DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
 DCM дихлорметан
 di-tBu-bipy 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил
 DIBAL-H гидрид диизобутилалюминия
 DMA N, N-диметилацетамид
 DMAP 4-диметиламинопиридин
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF N, N-диметилформамид
 DMP периодинан Десса-Мартина или 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
 DMSO диметилсульфоксид
 EC₅₀ полумаксимальная эффективная концентрация
 e.e. энантиомерный избыток
 Et₂O диэтиловый эфир
 EtOAc этилацетат
 4-Et-Py 4-этилпиридин
 HATU гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
 HCl хлороводород
 hept гептет
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 ч. час
 HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения
 г грамм
 IC₅₀ полумаксимальная ингибирующая концентрация
 K₂CO₃ карбонат калия
 KI йодид калия
 K₃PO₄ фосфат трикалия
 KOAc ацетат калия
 LiAlH₄ алюмогидрид лития
 LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 LiHMDS бис(триметилсилил)амид лития
 m мультиплет
 MeCN ацетонитрил
 MeOH метанол
 мг миллиграмм
 MgCl₂ хлорид магния

МГц мегагерц
 мин. минуты
 мл миллилитр
 ммоль миллимоль
 М молярный
 MS масс-спектрометрия
 NaBH(OAc)₃ триацетоксиборгидрид натрия
 NaHCO₃ бикарбонат натрия
 Na₂S₂O₃ тиосульфат натрия
 Na₂SO₄ сульфат натрия
 NBS N-бромсукцинимид
 NEt₃ триэтиламин
 NH₄OAc ацетат аммония
 NH₄OH гидроксид аммония
 NiBr₂(DME) комплекс бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля
 NiBr₂(глим) комплекс бромид никеля(II) и диметилового эфира этиленгликоля
 NiI₂ йодид никеля(II)
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 PCC хлорхромат пиридиния
 PdCl₂(dppf)₂ дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)
 PdCl₂(dppf)•DCM дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II),
 комплекс с дихлорметаном \Pd(Ph₃P)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0)
 PtO₂ оксид платины(IV)
 q кваттет
 qd кваттет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 s синглет
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 t триплет
 TEA триэтиламин
 td триплет дублетов
 tdd триплет дублета дублетов
 THF тетрагидрофуран
 Ti(Oi-Pr)₄ изопропоксид титана
 TfOH трифлатная кислота
 Ts тозил
 TsCl 4-толуолсульфонилхлорид

tt триплет триплетов

ttd триплет триплета дублетов

TLC тонкослойная хроматография

UPLC ультраэффективная жидкостная хроматография

XPhos Pd G2 хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

μW микроволны

Подробности анализа

ЯМР: Измерения проводили на спектрометре Bruker Ultrashield™ 400 (400 МГц), или Bruker Ascend™ (400 МГц), или Bruker cryo system (600 МГц) с использованием или без использования тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) приведены в ppm в сторону слабого поля от TMS, картина разделения спектров обозначена как синглет (s), дублет (d), триплет (t), квартет (q), квинтет (quint), септет (sept), мультиплет, неразделенные или перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Дейтерированные растворители приведены в скобках и характеризуются химическими сдвигами относительно диметилсульфоксида (δ 2,50 ppm), метанола (δ 3,31 ppm), хлороформа (δ 7,26 ppm) или других растворителей, как указано в данных ЯМР-спектра.

Способы LC-MS: Результаты масс-спектрометрии приведены в виде соотношения массы и заряда.

Способ А: Waters UPLC Acquity; колонка: Acquity CORTECS C18+, 2,7 мкм, 2,1×50 мм при 80°C, элюент А: H₂O+0,05% HCOOH+4,76% iPrOH+3,75 mM ацетата аммония, элюент В: iPrOH+0,05% HCOOH, градиент: исходный 1% В; от 1% до 50% В за 1,4 мин., от 50% до 98% В за 0,3 мин.; 0,1 мин. 98% В., скорость потока: 1,0 мл/мин.

Способ В: Waters UPLC Acquity; колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм при 80°C, элюент А: H₂O+0,05% HCOOH+4,76% iPrOH+3,75 mM ацетата аммония, элюент В: iPrOH+0,05% HCOOH, градиент: 1-98% В за 1,7 мин., скорость потока: 0,6 мл/мин.

Способ С: Waters UPLC Acquity; колонка: Ascentis® Express C18 2,7 мкм, 2,1×50 мм при 80°C, элюент А: вода+4,76% iPrOH+0,05% FA+3,75 mM ацетата аммония, элюент В: iPrOH+0,05% HCOOH, градиент: исходный 1-50% В за 1,4 мин.; 50-98% В за 0,3 мин., скорость потока: 1,0 мл/мин.

Препаративные способы

Система колоночной флэш-хроматографии

Способ А: Образцы, как правило, адсорбировали на Isolute.

Система: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf

Колонки: предварительно упакованные картриджи RediSep Rf.

Способ В: Образцы, как правило, загружали в виде растворов в DCM.

Система: Biotage ISOLERA или SELEKT

Колонки: предварительно упакованные картриджи KPSil или картриджи SFÄR

Ахиральная обращенно-фазовая хроматография:

Система: Waters System

XBridge-C18 или Sunfire-C18 (5 мкм, колонка 30×100 мм или 50×250 мм; как описано в примерах)

Обнаружение: Детектор Waters DAD 2998; Спектрометр Waters Acquity Qda Mass

Температура колонки: к. т.

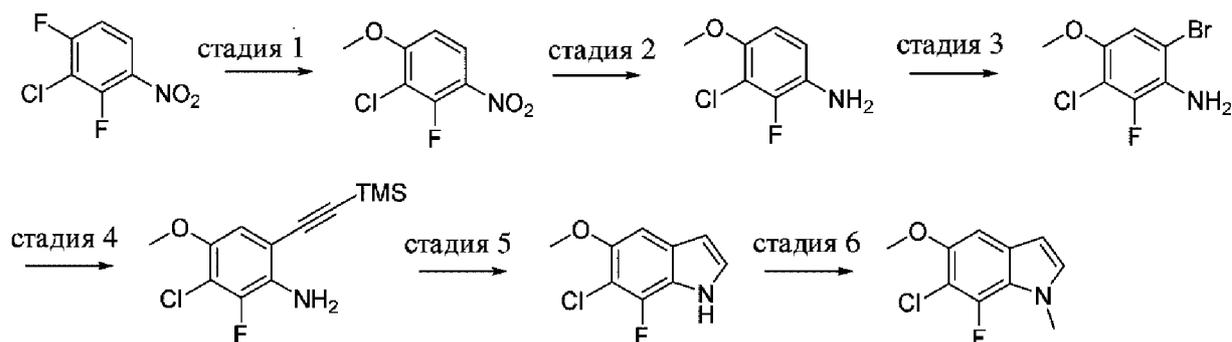
Элюент А: вода+0,2% HCOOH или вода 0,1% TFA (как описано в примерах)

Элюент В: ацетонитрил

Скорость потока: 49 мл/мин. или 100 мл/мин.

Градиент: как описано в примерах

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

Синтез индольных промежуточных соединений**Пример А. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол****Схема 6****Стадия 1. 2-хлор-3-фтор-1-метокси-4-нитробензол**

Раствор натрия (3,71 г, 161 ммоль) в MeOH (125 мл) добавляли по каплям с помощью капельной воронки к охлажденному на льду раствору 3-хлор-2,4-дифторнитробензола (26 г, 134 ммоль) в MeOH (500 мл). Охлаждение на льду удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т. Растворитель удаляли *in vacuo*. Добавляли воду и водн. фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 г). UPLC-MS (способ В): Rt=1,02 мин.; масса не выявлена; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, J=9,5, 8,7 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=9,6, 1,8 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H).

Стадия 2. 3-Хлор-2-фтор-4-метоксианилин

Раствор 2-хлор-3-фтор-1-метокси-4-нитробензола (9,1 г, 44,1 ммоль) в EtOH (250

мл) нагревали до 80°C и обрабатывали раствором NH₄Cl (11,79 г, 220 ммоль) в воде (125 мл). Порошок железа (12,31 г, 220 ммоль) добавляли в данную смесь и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали, остаток разбавляли водой и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (8,17 г), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ А): Rt=0,63 мин.; 255,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,78-6,66 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Стадия 3. 6-Бром-3-хлор-2-фтор-4-метоксианилин

К охлажденному на льду раствору 3-хлор-2-фтор-4-метоксианилина (2,01 г, 8,59 ммоль) в THF (80 мл) добавляли NBS (1,60 г, 9,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. при 0°C, нагревали до к. т. и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0-20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,61 г). UPLC-MS (способ А): Rt=0,93 мин.; масса не выявлена; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,08 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Стадия 4. 3-Хлор-2-фтор-4-метокси-6-((триметилсилил)этинил)анилин

В раствор 6-бром-3-хлор-2-фтор-4-метоксианилина (17 г, 66,8 ммоль) в THF (400 мл) в атмосфере аргона добавляли ТЕА (46,3 мл, 334 ммоль), этинилтриметилсилан (11,11 мл, 80 ммоль), CuI (1,02 г, 5,34 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·DCM (6,55 г, 8,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до к. т., фильтровали через *hyflo* и промывали с помощью TBME. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали с помощью TBME. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (12,5 г). UPLC-MS (способ В): Rt=1,46 мин.; 272,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,80 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 0,25 (s, 9H).

Стадия 5. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол

В раствор 3-хлор-2-фтор-4-метокси-6-((триметилсилил)этинил)анилина (27,2 г, 83 ммоль) в DMF (400 мл) добавляли порциями 60% NaN в минеральном масле (8,0 г, 200 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., медленно выливали на ледяной водн. раствор лимонной кислоты (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×700 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (12,5 г). UPLC-MS (способ В): Rt=0,92 мин.; 199,9

$[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,47 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

Стадия 6. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол

Суспензию 6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индола (5 г, 25,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) охлаждали до 0°C. Медленно добавляли трет-бутоксид калия (3,37 г, 30,1 ммоль) с последующим добавлением диметилсульфата (4,74 мл, 50,1 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl при охлаждении на ледяной бане и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,77 г). UPLC-MS (способ А): $R_t=1,19$ мин.; 214,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,34 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,41 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,91 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 3,85 (s, 3H).

Пример В. 2-Бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол, 6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол

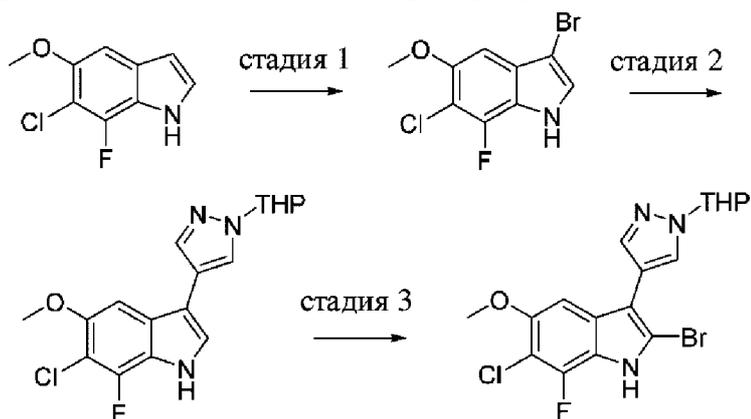


Схема 7

Стадия 1. 3-Бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол

В раствор 6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индола (1 г, 5,01 ммоль) в THF (50 мл) из примера А добавляли NBS (0,89 г, 5,01 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Растворитель удаляли *in vacuo* до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии. UPLC-MS (способ А): $R_t=1,16$ мин.; 278,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,07 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 2. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол

В смесь TPGS-750M (76 мл, 2% в воде) и THF (70 мл) в атмосфере аргона добавляли 3-бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол (1,94 г, 6,97 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,91 г, 10,5 ммоль), K_3PO_4 (4,44 г, 20,9 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (1,36 г, 2,09 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,91 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,02 мин.; 350,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74-3,55 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,76-1,47 (m, 3H).

Стадия 3. 2-Бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол, 6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол

В раствор 6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (200 мг, 0,57 ммоль) в THF (15 мл) добавляли NBS (102 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (378 мг), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ А): Rt=1,16 мин.; 430,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 2,27-2,11 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,80-1,51 (m, 3H).

Пример С. Этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат

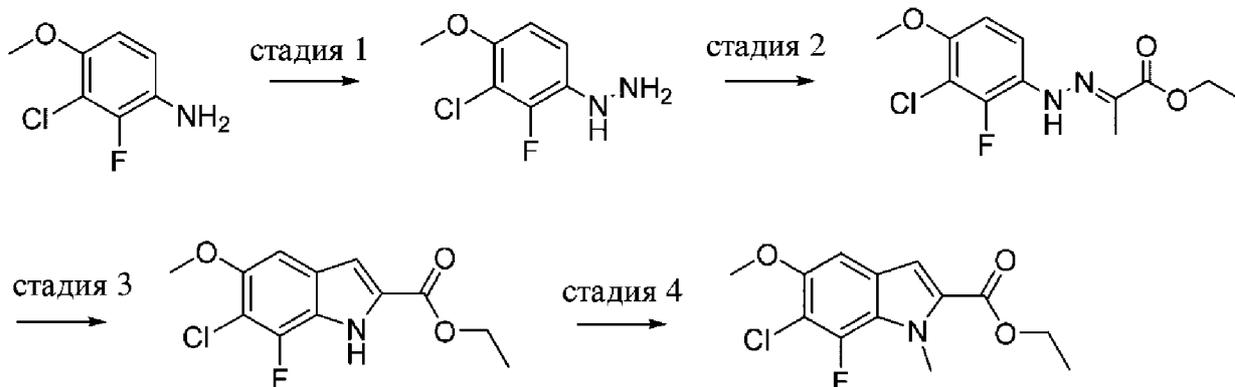


Схема 8

Стадия 1. (3-Хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразин

3-Хлор-2-фтор-4-метоксанилин (13,13 г, 74,8 ммоль) суспендировали в атмосфере аргона в смеси концентрированной хлористоводородной кислоты (350 мл) и воды (175 мл). Суспензию охлаждали до 2°C и раствор нитрита натрия (6,45 г, 93 ммоль) в воде (25,8 мл) добавляли в течение 20 мин., при этом температуру смеси поддерживали ниже 5°C. Полученный раствор перемешивали дополнительно в течение 30 мин. Раствор хлорида олова(II) (56,7 г, 299 ммоль) в смеси концентрированной хлористоводородной кислоты (63,5 мл) и воды (15,9 мл) добавляли в течение 30 мин. при температуре ниже 5°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 90 мин. Добавляли воду и полученный раствор доводили до pH 7-8 путем добавления гидроксида натрия (222 г, 5,55 моль), при этом поддерживая температуру ниже 20°C с помощью охлаждения на ледяной бане.

Добавляли этилацетат (600 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали над Нуфло и тщательно промывали этилацетатом. Отделяли фазу фильтрата и водн. фазу экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические экстракты промывали один раз солевым раствором (300 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (12 г) в виде коричневого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): $R_t=0,36$ мин.; ионизация отсутствует. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,07 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,44 (br s, 1H), 3,97 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Стадия 2. Этил-(E)-2-(2-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразинилиден)пропаноат и этил-(Z)-2-(2-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразинилиден)пропаноат

В суспензию 3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразина (1,5 г, 7,85 ммоль) в EtOH (42 мл) добавляли AcOH (0,46 мл, 8 ммоль) и этил-2-оксопропаноат (1,76 мл, 15,7 ммоль) с получением прозрачного раствора. Вслед за этим смесь превратилась в густую суспензию, которую перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,93 г) в виде смеси изомеров E/Z. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 3% до 25%) с получением указанных в заголовке соединений. изомер (E): желтое твердое вещество (1,64 г). UPLC-MS (способ А): $R_t=1,06$ мин.; 289,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,24 (br s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). изомер (Z): желтое твердое вещество (0,29 г) UPLC-MS (способ А): $R_t=1,47$ минуты; 289,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (br s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

Стадия 3. Этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилат

В раствор этил-(E)-2-(2-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразинилиден)пропаноата и этил-(Z)-2-(2-(3-хлор-2-фтор-4-метоксифенил)гидразинилиден)пропаноата (6,83 г, 23,66 ммоль) в толуоле (130 мл) добавляли безводную 4-метилбензолсульфоновую кислоту (6,11 г, 35,49 ммоль). Темный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и в течение 3 ч. при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли этилацетатом (300 мл) и последовательно промывали водой (3×100 мл) и 20% водн. раствором KHCO_3 (100 мл). Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,14 г) в виде желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): $R_t=1,11$ мин.; ионизация отсутствует; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 7,17 (dd, 2H),

4,34 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Стадия 4. Этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат

В суспензию этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (1,28 г, 4,71 ммоль) в ацетоне (70 мл), охлажденную до 0°C, добавляли трет-бутоксид калия (0,79 г, 7,1 ммоль) с последующим добавлением диметилсульфата (0,90 мл, 9,42 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Добавляли водный насыщ. раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Объединенную органическую фазу высушивали над картриджем для разделения фаз IST и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г) в виде желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,43 мин.; 286,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,33 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,16 (d, J=1,5 Гц, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример D. Этил-5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

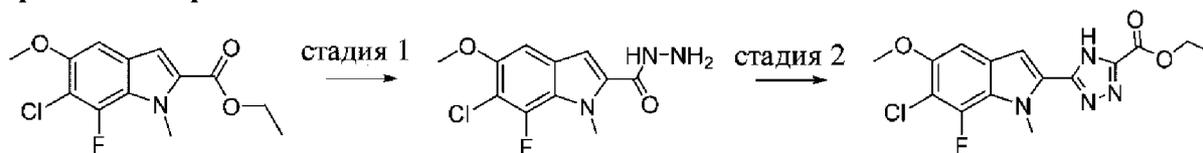


Схема 9

Стадия 1. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбогидразид

В суспензию этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (9,23 г, 32,3 ммоль) в EtOH (350 мл) добавляли моногидрат гидразина (39,2 мл, 808 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (350 мл), и суспензию охлаждали с помощью ледяной бани, и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали смесью вода/EtOH (1:1) и высушивали в глубоком вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (8,4 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=0,79 мин.; 271,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,13 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,10 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H).

Стадия 2. Этил-5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

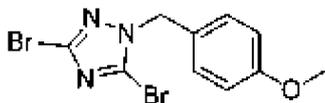
В суспензию 6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбогидразида (500 мг, 1,84 ммоль) в EtOH (18 мл) добавляли этил-2-этокси-2-иминоацетат (0,41 мл, 2,76 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 19 ч. в герметично закрытой пробирке с образованием этил-2-(2-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбонил)гидразинил)-2-иминоацетата. Добавляли DBU (0,83 мл, 5,5,2 ммоль) и смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 115°C в течение 3 ч. Реакционную смесь

охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и добавляли 10% водн. лимонную кислоту. Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и смеси EtOAc/EtOH (95:5) (от 0 до 100% смесь EtOAc/EtOH (95:5)) с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г) в виде желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,05 мин.; 352,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,43 (d, J=153,0 Гц, 1H), 7,36-6,93 (m, 2H), 4,38 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,26 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,45-1,26 (m, 3H).

Синтез 1,2,4-триазольных промежуточных соединений

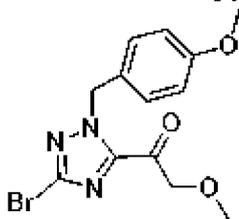
Как рассмотрено выше в контексте **схемы 3** каждое из триазольных промежуточных соединений может представлять собой смесь из не более трех региоизомеров. Региоизомеры не разделяли и применяли непосредственно. В каждом из примеров ниже, только один региоизомер проиллюстрирован в качестве типичного представителя.

Пример Е. 3,5-Дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол



3,5-Дибром-4H-1,2,4-триазол (119,5 г, 500 ммоль) растворяли в ACN (600 мл). Добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (81 мл, 601 ммоль) и K₂CO₃ (83 г, 601 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 60°C. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (700 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×1000 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Коричневое масло растворяли в DCM (150 мл) и медленно добавляли гептан (1400 мл). Бесцветный осадок собирали посредством фильтрации, промывали гептаном и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (109,1 г) UPLC/MS (способ А): Rt=0,94 мин., 348,1[M+H]⁺.

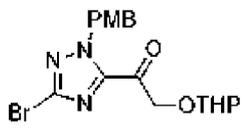
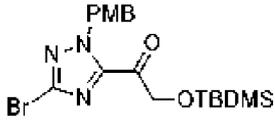
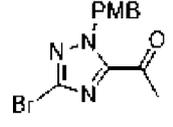
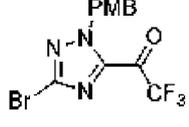
Пример F. 1-(3-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он и другие

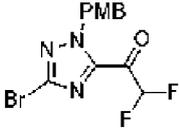
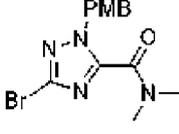


3,5-Дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол (11,0 г, 31,7 ммоль) из **примера Е** растворяли в THF (400 мл). В инертной и безводной атмосфере по каплям добавляли *n*-бутиллитий (22,78 мл, 36,5 ммоль) в течение 5 мин. при -78°C и смесь перемешивали в течение 45 мин. при -78°C. Раствор N,2-диметокси-N-метилацетамида (5,0 г, 35,7 ммоль) в THF (10 мл) добавляли в смесь. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45

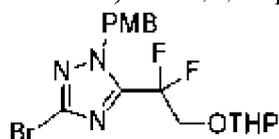
мин., гасили с помощью водн. насыщ. раствора NH_4Cl (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (4,60 г). UPLC/MS (способ А): $R_t=0,90$ мин., 340,1 и 342,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре для 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она посредством обмена галоген-металл с помощью *n*-бутиллития или *i*PrMgCl и последующей реакции с соответствующим электрофилом (амид Вайнреба, сложный эфир, карбамоилхлорид).

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этан-1-он</p>	<p>$R_t=1,19$; 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А</p>
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-он</p>	<p>$R_t=1,65$, 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А</p>
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-он</p>	<p>$R_t=1,01$; 310,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А</p>
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он (в форме гидрата)</p>	<p>$R_t=0,84$; 382,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А</p>

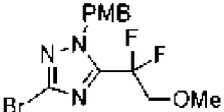
Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-он (в форме гидрата)</p>	<p>Rt=0,72; 364,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>3-бром-1-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Rt=0,78; 341,1 [M+H]⁺; Способ А</p>

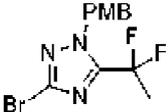
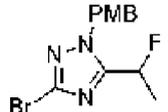
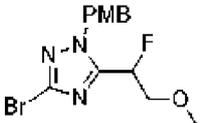
Пример G. 3-Бром-5-(1,1-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол и другие



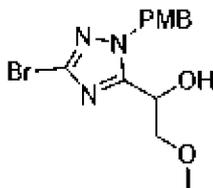
В раствор 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этан-1-она (6 г, 14,62 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли DAST (19,32 мл, 146 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и осторожно добавляли в охлажденный на льду насыщенный раствор NaHCO₃. Водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 0 до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,82 г). UPLC/MS (способ А): Rt=1,24 мин., 432,2 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре с применением соответствующего кетона или спирта.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>3-бром-5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=1,05; 362,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>3-бром-5-(1,1-дифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=1,15; 332,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>3-бром-5-(1-фторэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=0,93; 314,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>3-бром-5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=0,88; 344,1 [M+H]⁺; Способ А</p>

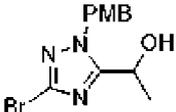
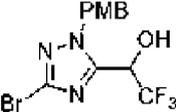
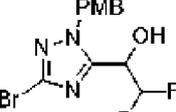
Пример Н. 1-(3-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол



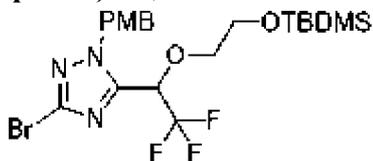
1-(3-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он из примера F (2,76 г, 8,11 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и THF (150 мл). Добавляли NaBH₄ (0,376 г, 9,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. при 23°C. Реакцию гасили водн. насыщ. раствором NH₄Cl и водн. фазу экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,76 г). UPLC/MS (способ А): Rt=0,68 мин., 342,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре с применением соответствующего кетона.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
----------------------	--------------------------------------

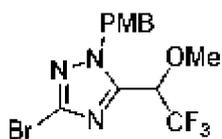
Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ол</p>	<p>Rt=0,68; 312,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол</p>	<p>Rt=0,92; 366,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол</p>	<p>Rt=0,76 ; 348,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

Пример I. 3-Бром-5-(1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2,2,2-трифторэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол



В раствор 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,0 г, 2,73 ммоль) и 2-(трет-бутилдиметилсилокси)этанола (0,482 г, 2,73 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрил (1,43 мл, 5,46 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 4 ч. при к. т. в атмосфере аргона. Добавляли дополнительное количество 2-(трет-бутилдиметилсилокси)этанола (0,250 г, 1,35 ммоль) и 2-(трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила (0,7 мл, 5,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Смесь концентрировали, добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO₃ и водн. фазу экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 0 до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (773 мг). UPLC-MS (способ А): Rt=1,62 мин., 524,3 [M+H]⁺.

Пример J. 3-Бром-1-(4-метоксибензил)-5-(2,2,2-трифтор-1-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол

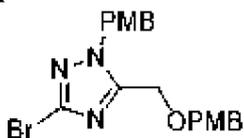


В раствор 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола (1 г, 2,73 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (0,262 г, 6,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Добавляли йодметан (0,342 мл, 5,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Смесь гасили с помощью водн. насыщ. раствора NaHCO_3 и водн. фазу экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 0 до 35% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (587 мг). UPLC-MS (способ А): $R_t=1,05$ мин., 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре с применением соответствующего спирта.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 3-бром-5-(1-метокси-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол	$R_t=1,04$; 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ В
 3-бром-5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол	$R_t=0,93$; 364,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А

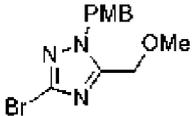
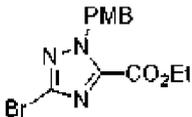
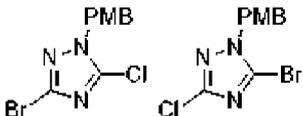
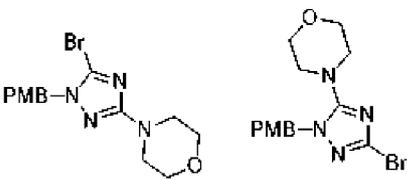
Пример К. 3-Бром-1-(4-метоксибензил)-5-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1H-1,2,4-триазол



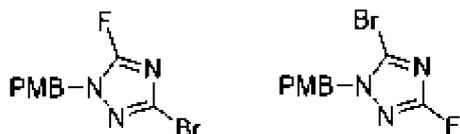
В раствор (5-бром-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (0,95 г, 5,34 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли порциями NaH (60% в минеральном масле) (0,534 г, 13,34 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,67 мл, 12,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при к. т. Смесь концентрировали, разбавляли водой (150 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью

EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0 до 80% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г). UPLC/MS (способ А): Rt=1,11 мин., 418,3 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре с применением соответствующего коммерчески доступного триазольного структурного блока.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>3-бром-1-(4-метоксибензил)-5-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=0,79; 312,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>этил-3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат</p>	<p>Rt=1,01; 340,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>3-бром-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол (смесь региоизомеров)</p>	<p>Rt=0,95; 302,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
 <p>4-(5-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)морфолин (смесь региоизомеров)</p>	<p>Rt=0,79 и 0,86, 353,1 [M+H]⁺ Способ А</p>

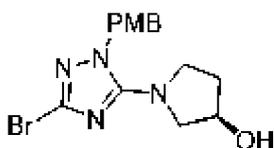
Пример L. 3-Бром-5-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол



В раствор 3,5-дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазола из примера E (16,5 г, 47,5 ммоль) в DMSO (40 мл) добавляли CsF (14,45 г, 95,0 ммоль) и реакционную смесь

нагревали при 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали на ледяную воду. Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0 до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (12,2 г) в виде смеси изомеров. UPLC-MS (способ А): Rt=0,91 мин., ионизация отсутствует. δ 7,35-7,21 (m, 2H), 7,00-6,86 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

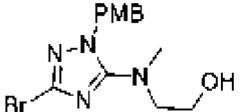
Пример М. (R)-1-(3-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)пирролидин-3-ол



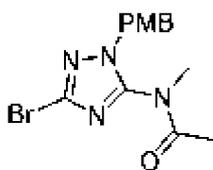
3,5-Дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол (3 г, 8,65 ммоль) из примера Е, (R)-пирролидин-3-ол (0,753 г, 8,65 ммоль) и K₂CO₃ (1,43 г, 10,4 ммоль) суспендировали в DMSO (20 мл) и нагревали в течение 6 дней при 50°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси EtOAc/MeOH (от 0% до 30% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (2,51 г). UPLC-MS (способ А): Rt=0,63 мин., 353,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше процедуре с применением соответствующих аминов.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
<p>3-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-5-амин</p>	Rt=0,63; 297,1 [M+H] ⁺ ; Способ А
<p>3-бром-1-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-амин</p>	Rt=0,83; 311,1 [M+H] ⁺ ; Способ А

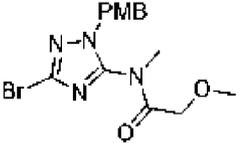
Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p data-bbox="196 421 909 510">2-((3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(метил)амино)этан-1-ол</p>	<p data-bbox="1058 347 1369 380">Rt=0,67; 341,1 [M+H]⁺;</p> <p data-bbox="1145 405 1281 439">Способ А</p>

Пример N. N-(3-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-N-метилацетамид

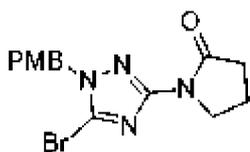


В раствор 3-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-1,2,4-триазол-5-амина (1,8 г, 6,06 ммоль) из примера М в диоксане (20 мл) добавляли Et₃N (1,26 мл, 9,09 ммоль) и ацетилхлорид (0,517 мл, 7,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем при 80°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество ацетилхлорида (0,517 мл, 7,27 ммоль) и нагревание продолжали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,41 г). UPLC-MS (способ А): Rt=0,72 мин., 339,1 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали аналогично описанной выше процедуре с применением 2-метоксиацетилхлорида.

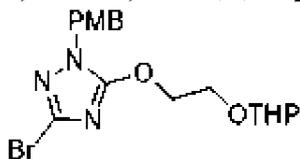
Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p data-bbox="204 1736 970 1825">N-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N-метилацетамид</p>	<p data-bbox="1058 1653 1369 1686">Rt=0,71; 369,1 [M+H]⁺;</p> <p data-bbox="1145 1711 1281 1744">Способ А</p>

Пример O. 1-(5-Бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-он



3,5-Дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол (3 г, 8,65 ммоль) из примера E, пирролидин-2-он (0,736 г, 8,65 ммоль), N1,N1-димилэтан-1,2-диамин (0,152 г, 1,729 ммоль), CuI (0,165 г, 0,865 ммоль) и K₂CO₃ (2,63 г, 19,02 ммоль) суспендировали в толуоле (100 мл) и перемешивали при 110°C в течение 5 дней. Добавляли дополнительное количество пирролидин-2-она (0,736 г, 8,65 ммоль), N1,N1-димилэтан-1,2-диамина (0,152 г, 1,729 ммоль), CuI (0,165 г, 0,865 ммоль) и K₂CO₃ (2,63 г, 19,02 ммоль) и нагревание продолжали в течение 5 дней. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH₄Cl и водн. фазу экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0 до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (884 мг). UPLC-MS (способ A): Rt=0,74 мин., 351,2 [M+H]⁺.

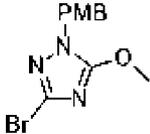
Пример Р. 3-Бром-1-(4-метоксибензил)-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)-1H-1,2,4-триазол



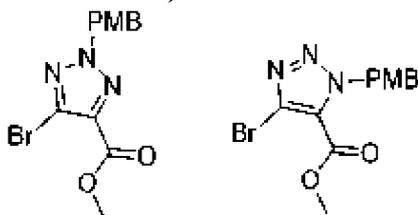
2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этанол (2,99 мл, 21,61 ммоль) растворяли в THF (100 мл), и добавляли порциями NaN (0,864 г, 21,61 ммоль), и смесь перемешивали при 23°C в течение 45 мин. Добавляли 3,5-дибром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол из примера E (5 г, 14,41 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2,5 ч. при к. т. Смесь гасили 10% лимонной кислотой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над картриджом для разделения фаз IST и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением смеси циклогексан/EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (4,35 г). UPLC-MS (способ A): Rt=1,06 мин., 412,4 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение получали аналогично процедуре, описанной выше, с применением метилата натрия в MeOH.

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
----------------------	--------------------------------------

Структура и название	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
 <p>3-бром-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол</p>	<p>Rt=0,86; 298,1 [M+H]⁺; Способ А</p>

Пример Q. Метил-5-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат и метил-4-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (смесь с соотношением 1:1)



В раствор метил-4-бром-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата (7,08 г, 32,7 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (5,62 г, 35,9 ммоль) с последующим добавлением K₂CO₃ (5,41 г, 39,2 ммоль) и реакцию смесь нагревали в течение 6 ч. при 60°C. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (250 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением смеси гептан/EtOAc (от 0 до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,55 г) указанного в заголовке соединения в виде смеси региоизомеров с соотношением 1:1, которое применяли без дополнительного разделения. UPLC-MS (способ А): Rt=0,92 и 0,95 мин., 326,1 [M+H]⁺.

Синтез соединений по настоящему изобретению

В примерах ниже, где возможна таутомеризация или региоизомеризация для каждого соединения, только одна форма представлена в качестве иллюстрации. Смеси региоизомеров или таутомеров не разделяли. Каждое соединение по настоящему изобретению представлено ниже только одной таутомерной формой. Чтобы избежать недоразумений, список соединений, включая таутомеры, приведен в **таблице 1**.

ПРИМЕР 1. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, проиллюстрированным на **схеме 10** ниже.

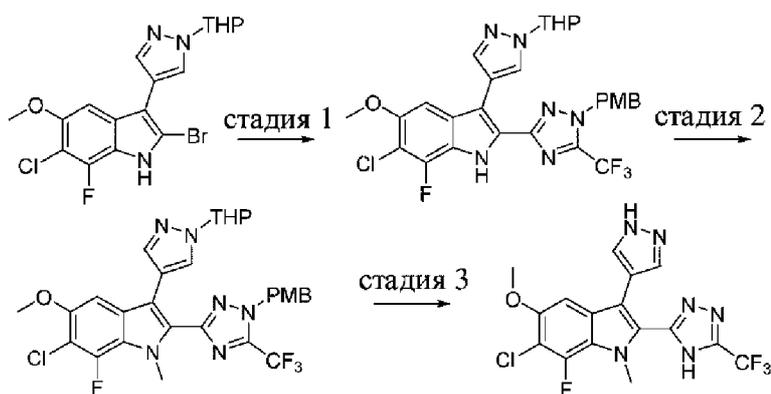
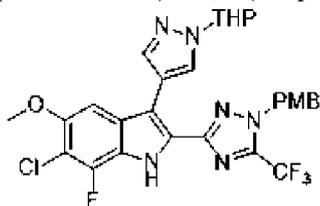


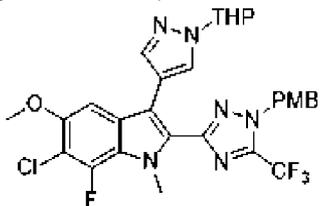
Схема 10

Стадия 1. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-2-(1-(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол



В суспензию 2-бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (378 мг, 0,864 ммоль) в диоксане (40 мл) в атмосфере аргона добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,8 г, 6,91 ммоль), KOAc (848 мг, 8,64 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·DCM (106 мг, 0,130 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. 3-Бром-1-(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол (349 мг, 1,04 ммоль), K₂CO₃ (358 мг, 2,59 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·DCM (106 мг, 0,13 ммоль) и воду (3,6 мл) добавляли в смесь и нагревание продолжали при 11°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над картриджем для разделения фаз IST и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (798 мг, 0,92 ммоль) в виде коричневого масла. UPLC-MS (способ А): Rt=1,47 мин., 605,3 [M+H]⁺.

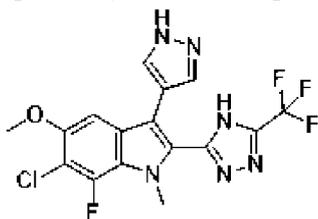
Стадия 2. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-2-(1-(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол



В раствор 6-хлор-7-фтор-5-метокси-2-(1-(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (798 мг,

0,92 ммоль) в DMF (9,2 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (44,3 мг, 1,11 ммоль). После 60 мин. при 0°C добавляли йодметан (69 мкл, 1,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над картриджом для разделения фаз IST и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (214 мг, 0,31 ммоль) в виде бледно-желтого масла. UPLC-MS (способ А): Rt=1,57 мин., 619,2 [M+H]⁺.

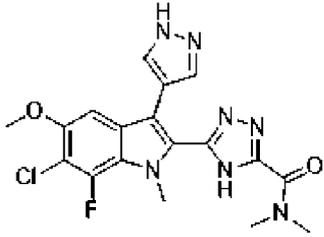
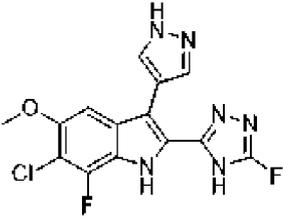
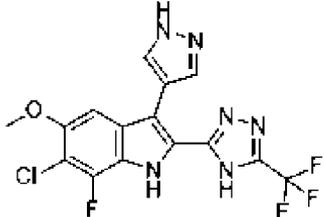
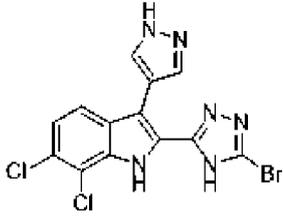
Стадия 3. 6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол

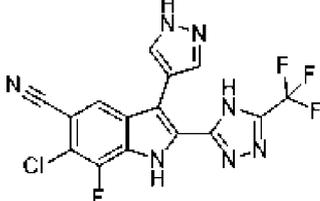
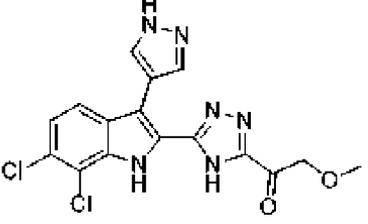
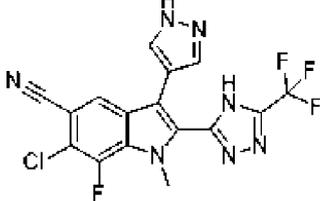
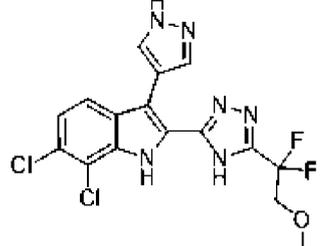


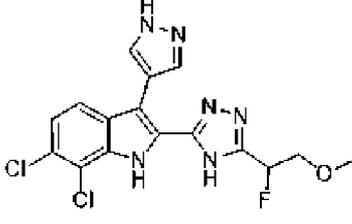
В раствор 6-хлор-7-фтор-5-метокси-2-(1-(4-метоксибензил)-5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (214 мг, 0,31 ммоль) в 1,2-DCE (7,7 мл) добавляли трифлатную кислоту (276 мкл, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т., гасили осторожно путем добавления насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над картриджом для разделения фаз IST и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,08 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,18 мин., 415,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,29 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,97-3,81 (m, 6H).

Следующие примеры синтезировали аналогично вышеуказанным процедурам с применением соответствующего защищенного триазольного структурного блока, необязательно включая N-метилирование:

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ

2	 <p>5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 12,89 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,89; 418,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
3	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,06 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,85; 351,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
4	 <p>6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,04 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 12,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,05; 401,2 [M+H]⁺; Способ В</p>
5	 <p>2-(5-бром-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,04 (s, 1H), 14,75 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,6$ Гц, 3H), 7,31 (d, $J=8,6$ Гц, 1H).</p>	<p>Rt=1,08; 399,0 [M+H]⁺; Способ А</p>

6	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)- 2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4- триазол-3-ил)-1H-индол-5- карбонитрил</p>	<p>δ 15,31 (s, 1H), 13,13 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).</p>	<p>Rt=1,03; 396,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
7	 <p>1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4- ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4- триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p>	<p>δ 15,23 (d, J=249,6 Гц, 1H), 12,02 (d, J=103,5 Гц, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,91; 391,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
8	 <p>6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H- пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)- 4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5- карбонитрил</p>	<p>δ 15,51 (s, 1H), 13,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (d, J=1,8 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=1,11; 410,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
9	 <p>6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2- метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3- ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,78 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 12,10 (s, 1H), 8,37-7,49 (m, 3H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,11 (t, J=13,8 Гц, 2H), 3,40 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,06; 413,1 [M+H]⁺; Способ А</p>

10	 <p>6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	δ 11,94 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,88 (d, J=49,1 Гц, 1H), 4,05-3,82 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).	$R_t=0,99$; $395,1 [M+H]^+$; Способ А
----	---	---	---

Пример 11. 6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, проиллюстрированным на **схеме 11** ниже.

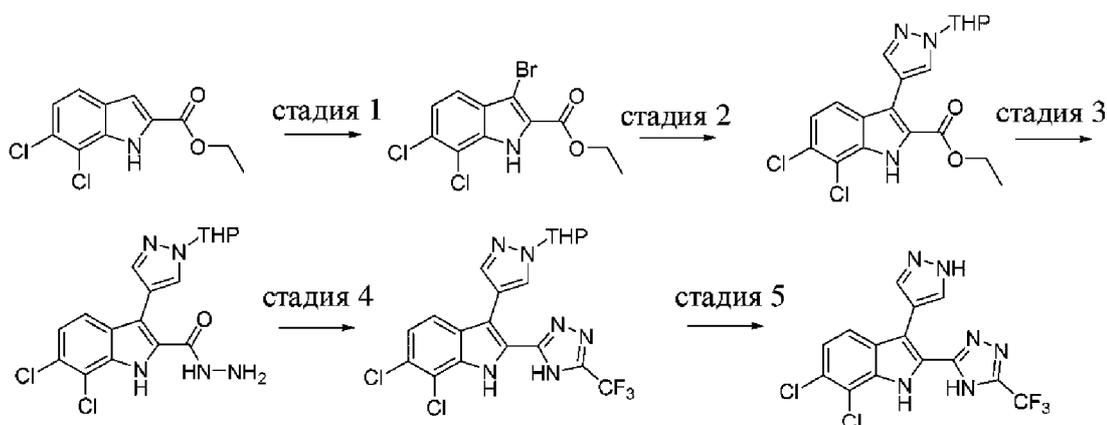
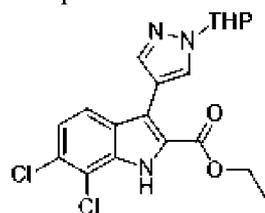


Схема 11

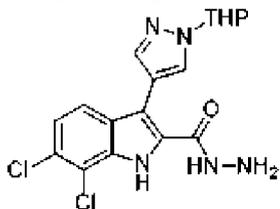
Стадия 1. Этил-6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат



В раствор этил-6,7-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата (10 г, 38,7 ммоль) в DME (160 мл) добавляли NBS (7,59 г, 42,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин. при к. т. В реакционную смесь добавляли 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (12,71 г, 45,7 ммоль), K_2CO_3 (26,8 г, 194 ммоль), воду (35 мл) и аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (3,16 г, 3,87 ммоль) и реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 50% EtOAc) с получением указанного в

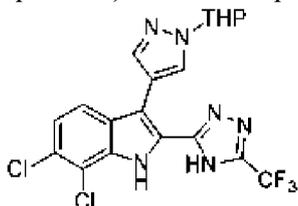
заголовке соединения (10,7 г). UPLC-MS (способ C): Rt=1,28 мин., 408,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,48 (dd, J=10,3, 2,1 Гц, 1H), 4,32 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,98 (d, J=11,4 Гц, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,56 (dq, J=9,1, 4,5 Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. 6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбогидразид



В раствор этил-6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (2,01 г, 4,92 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидрат гидразина (6,0 г, 120 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. при 100°C. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и EtOAc/MeOH 0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (1,54 г). UPLC-MS (способ C): Rt=0,93 мин., 394,1 [M+H]⁺.

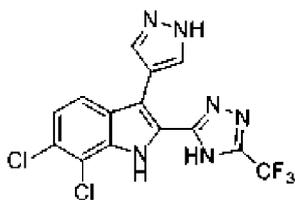
Стадия 3. 6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол



6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбогидразид (800 мг, 2,03 ммоль) и этил-2,2,2-трифторацетимидат (500 мг, 3,54 ммоль) суспендировали в EtOH (16 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при 50°C с образованием 6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N'-(2,2,2-трифтор-1-иминоэтил)-1H-индол-2-карбогидразида. Добавляли метоксид натрия в EtOH (3,18 мл, 8,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 10 мин. при 160°C в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали, добавляли водн. 10% лимонную кислоту и EtOAc и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (840 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ C): Rt=1,21 мин., 471,1

[M+H]⁺.

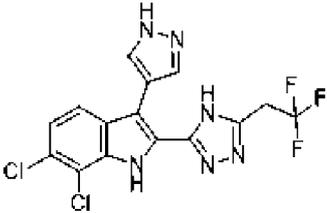
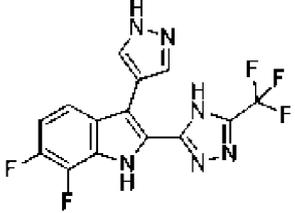
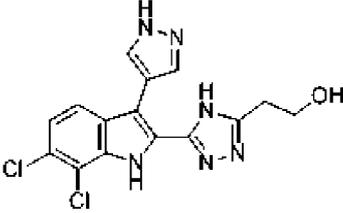
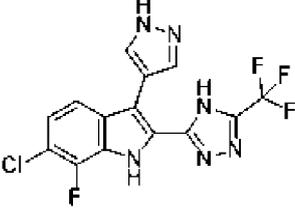
Стадия 4. 6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол

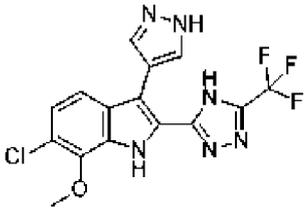
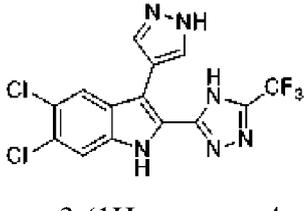
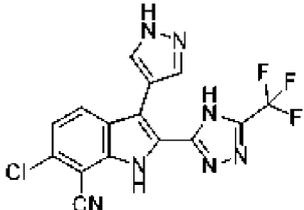
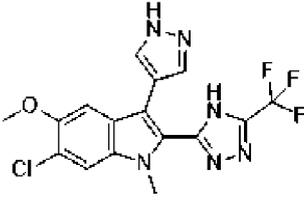


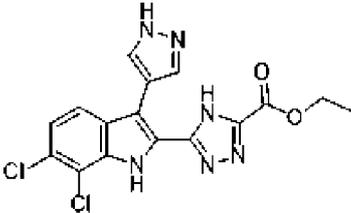
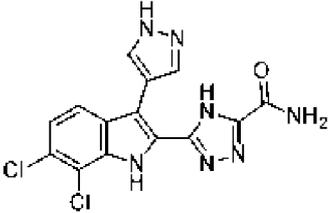
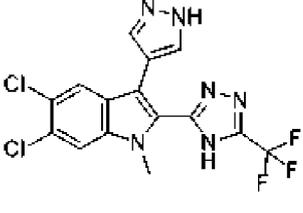
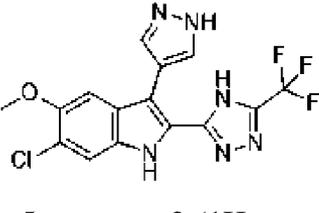
Суспензию 6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (833 мг, 1,59 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане (40 мл, 160 ммоль) перемешивали в течение 30 ч. при к. т. Реакционную смесь выливали осторожно в водн. насыщ. раствор NaHCO₃ (300 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (840 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. UPLC-MS (способ С): Rt=1,06 мин., 387,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 15,20 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,78 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,5, 2,3 Гц, 1H).

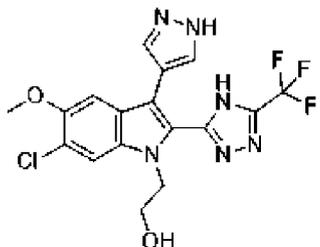
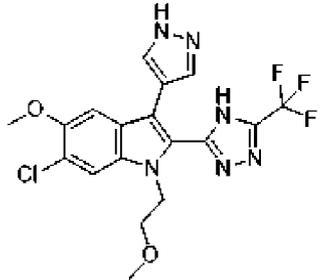
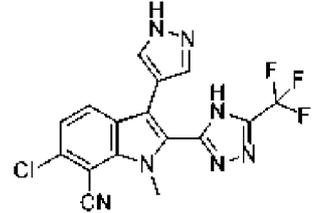
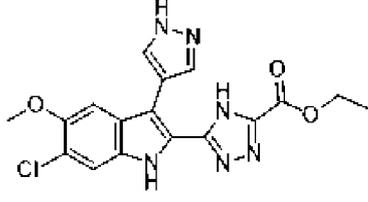
Следующие примеры синтезировали аналогично вышеуказанным процедурам с применением соответствующего индольного структурного блока и коммерчески доступного сложного иминоэфир соответственно, необязательно включая N-алкилирование индола.

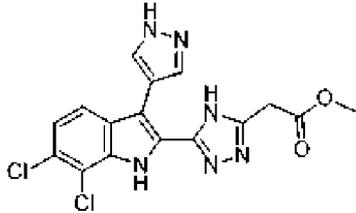
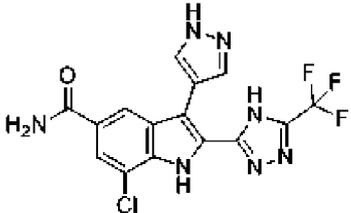
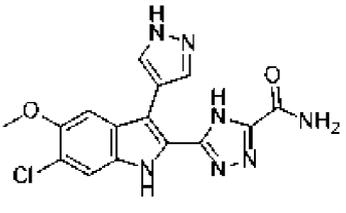
№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
12	<p>6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,40 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,52-7,27 (m, 2H), 4,01 (d, J=2,1 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=1,11; 401,1 [M+H]⁺; Способ С</p>

13	 <p>6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 11,98 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,97 (m, 2H).</p>	<p>Rt=1,01; 401,1 [M+H]⁺; Способ С</p>
14	 <p>6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,09 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H).</p>	<p>Rt=0,89; 355,1 [M+H]⁺; Способ С</p>
15	 <p>2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол</p>	<p>δ 13,95 (s, 1H), 12,89 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,68 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H).</p>	<p>Rt=0,77; 363,2 [M+H]⁺; Способ С</p>
16	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,12 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,31-7,17 (m, 1H).</p>	<p>Rt=0,97; 371,1 [M+H]⁺; Способ С</p>

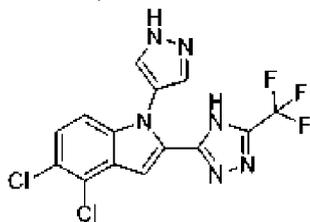
17	 <p>6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,04 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,21-7,64 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,08; 383,1 [M+H]⁺; Способ С</p>
18	 <p>5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,98 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 2H).</p>	<p>Rt=1,11 387,1 [M+H]⁺; Способ В</p>
19	 <p>6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил</p>	<p>δ 15,21 (s, 1H), 13,06 (s, 2H), 8,35-7,57 (m, 3H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H).</p>	<p>Rt=1,02; 378,1 [M+H]⁺; Способ С</p>
20	 <p>6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,17 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,05; 397,2 [M+H]⁺; Способ В</p>

21	 <p>этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат</p>	<p>δ 15,24 (d, J=289,2 Гц, 1H), 12,07 (d, J=77,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=1,07; 391,1 [M+H]⁺; Способ В</p>
22	 <p>5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 15,25 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H).</p>	<p>Rt=0,94; 362,0 [M+H]⁺; Способ В</p>
23	 <p>5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,32 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 3,76 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,21; 401,2 [M+H]⁺; Способ С</p>
24	 <p>6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,83 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,02; 383,1 [M+H]⁺; Способ В</p>

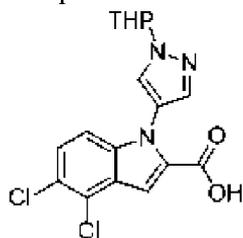
25	 <p>2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ол</p>	<p>δ 15,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,26 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,55 (t, J=5,4 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,86; 427,3 [M+H]⁺; Способ С</p>
26	 <p>6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,40 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,99 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,07; 441,1 [M+H]⁺; Способ В</p>
27	 <p>6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил</p>	<p>δ 13,09 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,08; 358,3 [M+H]⁺; Способ В</p>
28	 <p>этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат</p>	<p>δ 11,68 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,40 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,1 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,79; 387,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

29	 <p>метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетат</p>	δ 11,82 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).	Rt=0,94; 391,1 [M+H] ⁺ ; Способ А
30	 <p>7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид</p>	δ 15,18 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 8,29 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,26-8,08 (m, 2H), 7,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,34 (s, 1H).	Rt=0,87; 396,1 [M+H] ⁺ ; Способ В
31	 <p>5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	δ 11,53 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).	Rt=0,63; 358,2 [M+H] ⁺ ; Способ А

Пример 32. 4,5-Дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол

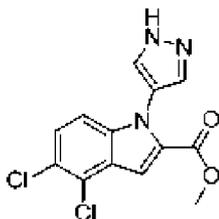


Стадия 1. 4,5-Дихлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоновая кислота



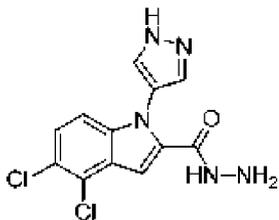
Смесь этил-4,5-дихлор-1H-индол-2-карбоксилата (1 г, 3,87 ммоль), 4-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (1,62 г, 5,81 ммоль), Cs₂CO₃ (1,26 г, 3,87 ммоль) и CuBr (0,06 г, 0,39 ммоль) в DMF (15 мл) нагревали в течение 16 ч. при 180°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Водн. фазу подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 1 и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от 0 до 30% EtOAc/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (707 мг). UPLC-MS (способ B): Rt=1,09 мин., 382,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат



4,5-Дихлор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (700 мг, 1,841 ммоль) растворяли в HCl в MeOH (15 мл, 18,75 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Добавляли 1 М NaOH (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (256 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ B): Rt=1,07 мин., 312,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,03-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,9, 0,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

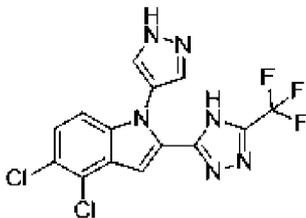
Стадия 3. 4,5-Дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбогидразид



В раствор метил-4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (250 мг, 0,81 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (500 мг, 9,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали в DCM (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (223 мг) в виде желтого твердого вещества и применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ B): Rt=0,85 мин, 312,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 9,94-9,80 (m, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H). UPLC-MS (Способ

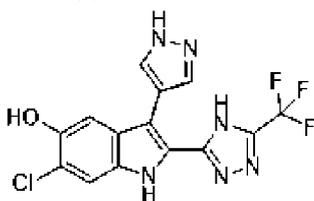
В): $R_t=1,07$ минуты, 312,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,03-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=8,9, 0,9$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

Стадия 4. 4,5-Дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол



Смесь 4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбогидразида (220 мг, 0,709 ммоль) и этил-2,2,2-трифторацетимидата (100 мг, 0,709 ммоль) в EtOH (16 мл) нагревали в течение 3 дней при 50°C с образованием 4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-N'-(2,2,2-трифтор-1-иминоэтил)-1H-индол-2-карбогидразида. Добавляли этоксид натрия в EtOH (1,11 мл, 2,84 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 10 мин. при 160°C в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Добавляли водн. раствор 10% лимонной кислоты (150 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×350 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от 0 до 40% EtOAc/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (127 мг). UPLC-MS (способ В): $R_t=1,13$ мин., 387,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 15,42 (s, 1H), 13,21 (s, 1H), 8,15-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,8$ Гц, 1H).

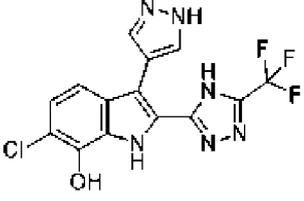
Пример 33. 6-Хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол



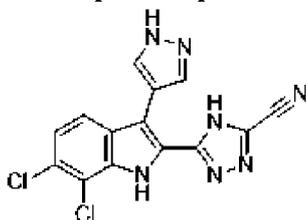
Суспензию 6-хлор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола (283 мг, 0,61 ммоль) в DCM (15 мл) охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор 1 М VBt_3 в DCM (6,06 мл, 6,06 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч. при 0°C. Смесь осторожно добавляли в MeOH (120 мл) и концентрировали до сухого состояния. Остаток разбавляли в EtOAc и нейтрализовали (pH 7) насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$. Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над картриджом для разделения фаз IST и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с

применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг). UPLC-MS (способ В): Rt=0,92 мин., 369,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,77 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,82 (d, J=110,1 Гц, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (s, 1H).

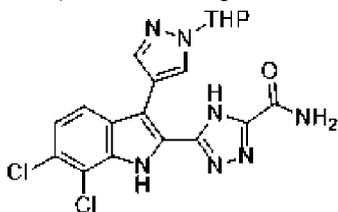
Следующий пример синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре.

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
34	 <p>6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ол</p>	<p>δ 14,84 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,91 (d, J=99,4 Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 1H).</p>	<p>Rt=0,96; 369,1 [M+H]⁺; Способ В</p>

Пример 35. 5-(6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил

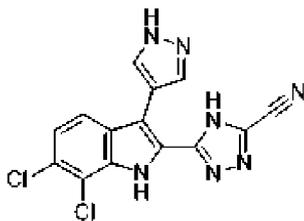


Стадия 1. 5-(6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



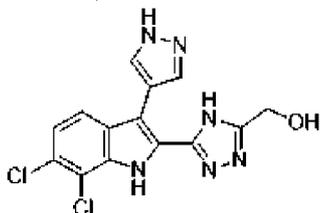
Этил-5-(6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (339 мг, 0,52 ммоль) суспендировали в растворе 7 М аммиака в MeOH (10 мл, 70,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 60°C в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (353 мг), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ В): Rt=1,08 мин., 468,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонитрил



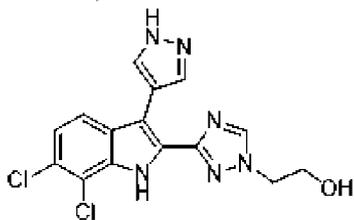
5-(6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (253 мг, 0,380 ммоль) суспендировали в 1,2-DCE (10 мл) и добавляли POCl_3 (1 мл, 10,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 100°C , охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Добавляли насыщ. водн. раствор бикарбоната (100 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Соединение очищали посредством препаративной обращенно-фазовой хроматографии (XBridge-C18 (5 мкм, 50×250 мм), элюент А: $\text{H}_2\text{O} + 0,2\%$ HCOOH , В: ACN, градиент: исходный 0,8% В; 0,8% до 28% В за 21 мин., скорость потока: 100 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг). UPLC-MS (способ В): $R_t = 1,04$ мин.; 344,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,46 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H). 1 протон скрыт.

Пример 36. 5-(6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанол

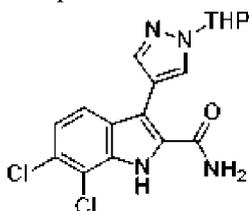


В раствор этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (72 мг, 0,144 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH_4 в THF (0,3 мл, 0,60 ммоль) в течение 2 мин. при 0°C и смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C . Декагидрат сульфата натрия (925 мг, 2,87 ммоль) добавляли порциями и смесь перемешивали в течение 20 мин. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации, промывали с помощью THF и фильтрат концентрировали. Соединение очищали посредством препаративной обращенно-фазовой хроматографии (XBridge-C18 (5 мкм, 50×250 мм), элюент А: $\text{H}_2\text{O} + 0,2\%$ HCOOH , В: ACN, градиент: исходный 0,8% В; 0,8% до 28% В за 21 мин., скорость потока: 100 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг). UPLC-MS (способ В): $R_t = 0,93$ мин.; 349,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,75 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H). 2 протона скрыты.

Пример 37. 2-(3-(6,7-Дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-

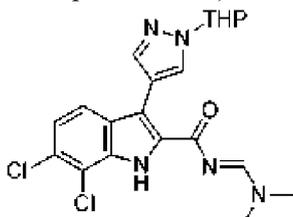
триазол-1-ил)этан-1-ол

Стадия 1. 6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



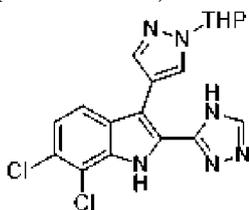
Суспензию этил-6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (2,11 г, 4,66 ммоль), аммиака (20 мл, 140 ммоль, 7 М раствор в MeOH) нагревали при 50°C в течение 6 дней. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (100 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ C): $R_t=1,01$ мин., 381,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (E)-6,7-Дихлор-N-((диметиламино)метил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



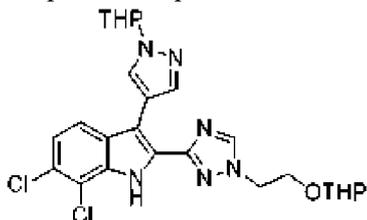
Суспензию 6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (1,84 г, 4,37 ммоль) в 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамине (17 мл, 127 ммоль) нагревали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ C): $R_t=1,19$ мин; 436,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол



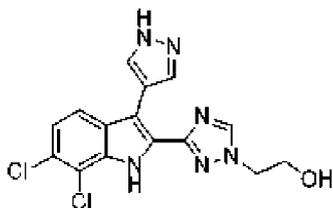
Смесь (Е)-6,7-дихлор-N-((диметиламино)метилден)-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид (1,92 г, 3,98 ммоль) и моногидрата гидразина (0,215 мл, 4,38 ммоль) в AcOH (19 мл) нагревали в течение 15 мин. при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO₃ (100 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от 0 до 20% EtOAc/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г). UPLC-MS (способ С): Rt=1,03 мин., 405,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 14,39 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,44 (dd, J=10,0, 2,1 Гц, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,16 (q, J=10,3 Гц, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,68 (q, J=10,8, 9,0 Гц, 1H), 1,59-1,47 (m, 3H).

Стадия 4. 6,7-Дихлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол



В раствор 6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (400 мг, 0,99 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (548 мг, 3,97 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2Н-пиран (249 мг, 1,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 50°C. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг). UPLC-MS (способ С): Rt=1,28 мин., 533,3 [M+H]⁺.

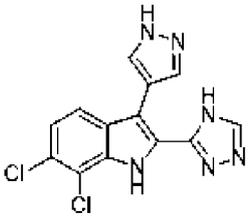
Стадия 5. 2-(3-(6,7-Дихлор-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ол



Раствор 6,7-дихлор-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (560 мг, 0,89 ммоль) в 4 н. HCl в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль) перемешивали в течение 30 мин. при к. т.

Реакционную смесь осторожно выливали в насыщ. водн. раствор NaHCO_3 и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное твердое вещество растирали в MeOH , фильтровали, промывали с помощью MeOH и высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ С): $R_t=0,81$ мин., 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31-7,78 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,30 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,81 (q, $J=4,8$ Гц, 2H).

Следующий пример синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре.

№ примера	Структура и название	^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
38	 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол	δ 11,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,69 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 1H).	$R_t=0,81$; 319,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ С

Пример 39. 5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, проиллюстрированным на **схеме 12** ниже.

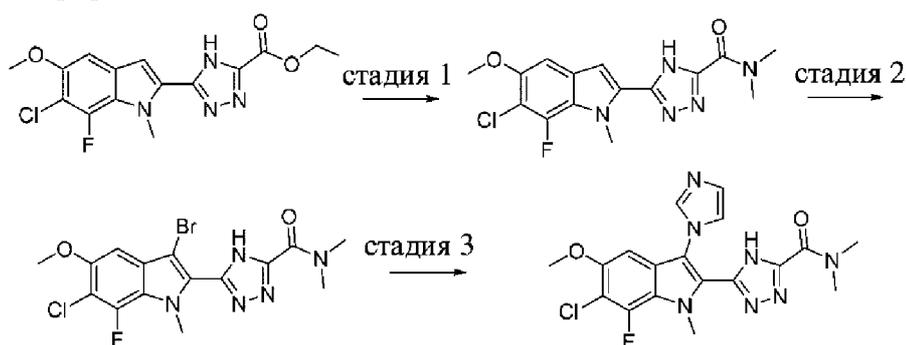
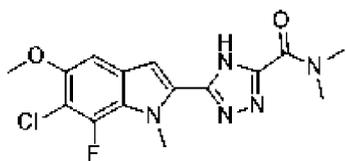


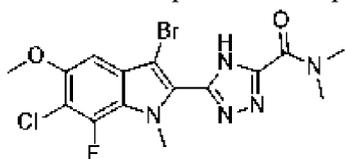
Схема 12

Стадия 1. 5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



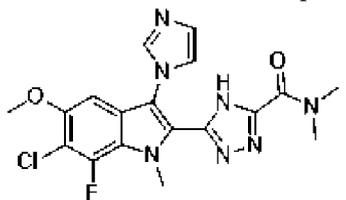
Суспензию этил-5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (0,41 г, 1,17 ммоль) и диметиламина (33% раствор в EtOH, 10,4 мл, 58,4 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 46 ч. Реакцию охлаждали на ледяной бане, твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали с помощью холодного EtOH. Твердые вещества суспендировали в 5%-водн. лимонной кислоте, фильтровали, тщательно промывали 5%-водн. лимонной кислотой и водой и высушивали в глубоком вакууме при 60°C с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,01 мин., 352,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,16 (d, J=925,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Стадия 2. 5-(3-Бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида



В суспензию 5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (0,29 г, 0,83 ммоль) в THF (14 мл) добавляли NBS (0,16 г, 0,87 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли водой, охлаждали на ледяной бане и добавляли лимонную кислоту (0,16 г, 0,83 ммоль) для доведения pH до 4-5. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали ледяной смесью THF/вода (соотношение 1:2) и высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,32 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ А): Rt=1,13 мин., 429,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,33 (s, 1H), 6,92 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,08 (s, 3H).

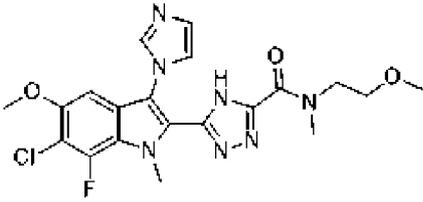
Стадия 3. 5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида

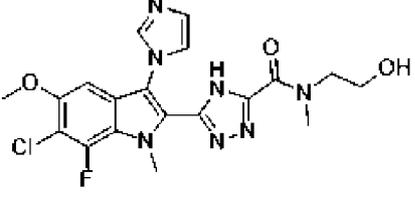
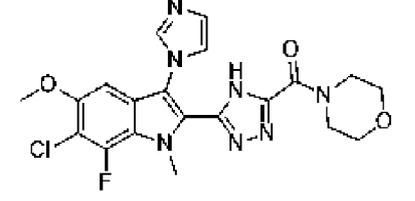
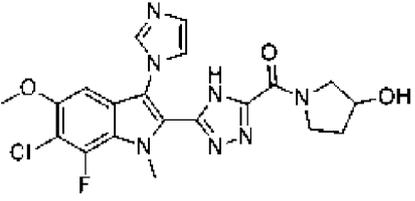


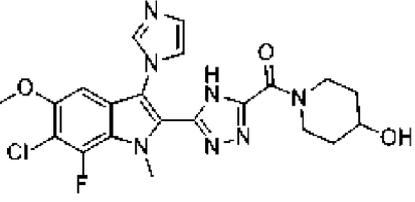
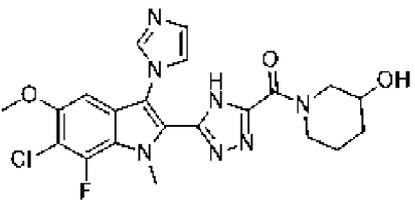
Смесь 5-(3-бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (0,151 г, 0,35 ммоль), 1H-имидазола (0,120 г, 1,76 ммоль), йодида меди(I) (6,7 мг, 0,035 ммоль), карбоната калия (0,146 г, 1,05 ммоль) и L-

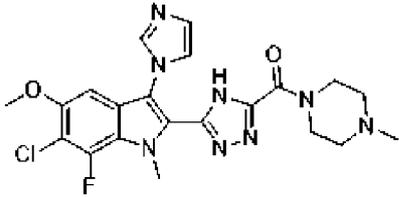
пролина (8,1 мг, 0,07 ммоль) в DMSO (3 мл) нагревали в атмосфере аргона в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (20 мл). AcOH (0,21 мл) добавляли для доведения pH до 4-5, фазы разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством SFC хроматографии (колонка: 100×50 Reprospher PEI 100 A, 3 мкм, градиент: 35-43% за 4 мин. в смеси MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг). UPLC-MS (способ А): Rt=0,78 мин., 418,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15,26 (s, 1H), 7,79 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,15 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанным процедурам, с применением этил-5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата и соответствующего амина соответственно.

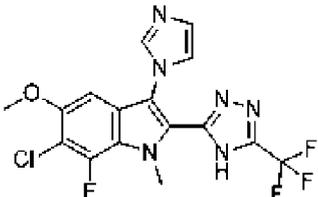
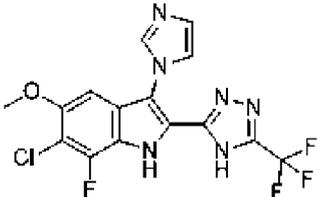
№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
40	 <p>5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 15,41 (d, J=19,1 Гц, 1H), 9,19 (d, J=15,6 Гц, 1H), 8,05-7,64 (m, 2H), 6,95 (dd, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=9,2, 1,5 Гц, 3H), 3,91 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,50 (dt, J=36,3, 5,3 Гц, 2H), 3,31-3,00 (m, 6H).</p>	<p>Rt=0,81; 462,4 [M+H]⁺; Способ А</p>

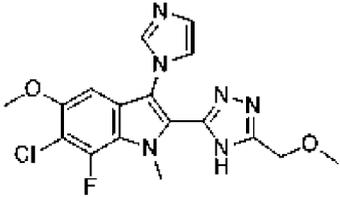
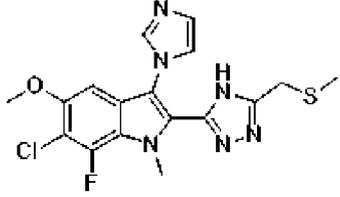
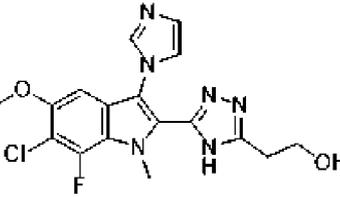
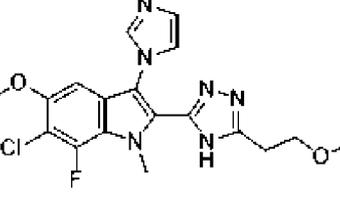
41	 <p>5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 15,26 (d, J=20,9 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,16 (dd, J=3,1, 1,6 Гц, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,60 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,53 (tt, J=3,7, 1,8 Гц, 2H), 3,31 (d, J=4,2 Гц, 3H)</p>	<p>Rt=0,69 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 448,3; Способ А</p>
42	 <p>(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(морфолино)метанон</p>	<p>δ 15,37 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,17 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,96 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,59 (t, J=4,8 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,78 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 460,3; Способ А</p>
43	 <p>(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон</p>	<p>δ 15,33 (s, 1H), 7,78 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,07 (dt, J=4,6, 1,1 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 4,99 (t, J=3,9 Гц, 1H), 4,33 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,16 (dd, J=6,5, 1,6 Гц, 3H), 3,85 (d, J=1,2 Гц, 7H), 2,00-1,78 (m, 2H).</p>	<p>Rt=0,73 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 460,3; Способ А</p>

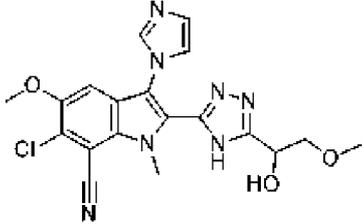
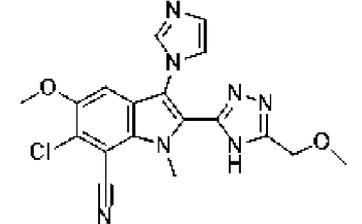
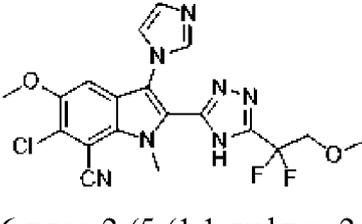
44	 <p>(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>	<p>δ 15,28 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,81 (d, J=3,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J=13,1 Гц, 1H), 4,15 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,98 (dt, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (dt, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,52 (ddd, J=13,2, 9,2, 3,2 Гц, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,36 (qd, J=12,2, 10,6, 4,0 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,72 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 474,2; Способ А</p>
45	 <p>(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>	<p>Смесь ротамеров (А:В=1,2:1) Ротамер А: δ (ppm) 15,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (cm, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 1,98-1,63 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 2H). Ротамер В: δ (ppm) 15,28 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (cm, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 2H).</p>	<p>Rt=0,79 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 474,4; Способ А</p>

46	 <p>(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон</p>	<p>δ (ppm) 15,65 (br s, 1H), 10,33 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 5,39-2,38 (br m 9H, максимальные значения широкого сигнала при 5,00, 4,55, 3,49, и 3,15 ppm)</p>	<p>Rt=0,65 мин.; масса/заряд [M+H]⁺ 473,5; Способ А</p>
----	---	---	--

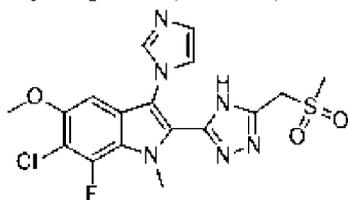
Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанным процедурам, начиная с этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилата или этил-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата, и с применением соответствующего сложного иминоэфира соответственно.

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
47	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 8,14 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).</p>	<p>Rt=1,00; 415,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
48	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,19 (s, 1H), 12,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,84; 401,1 [M+H]⁺; Способ А</p>

49	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 14,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,73; 391,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
50	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,83; 407,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
51	 <p>2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол</p>	<p>δ 14,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 2H), 2,88 (t, J=6,6 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,64; 391,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
52	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 14,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,98 (t, J=6,4 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,76; 405,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

53	 <p>6-хлор-2-(5-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил</p>	δ 14,42 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,10 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H).	$R_t=0,60$; $428,3 [M+H]^+$; Способ А
54	 <p>6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил</p>	δ 14,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).	$R_t=0,60$; $398,2 [M+H]^+$; Способ А
55	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрил</p>	δ 15,36 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,06 (t, J=13,8 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).	$R_t=0,76$; $448,2 [M+H]^+$; Способ А

Пример 56. 6-Хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол



В суспензию 6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилтио)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола (52 мг, 0,13 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли m-CPBA (75 мг, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин.

Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали небольшими количествами DCM и высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (41 мг) в виде бежевого твердого вещества. UPLC-MS: Rt=0,68 мин.; 439,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,71 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,09 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Пример 57. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, проиллюстрированным на стадиях 1 и 2 на **схеме 13** ниже.

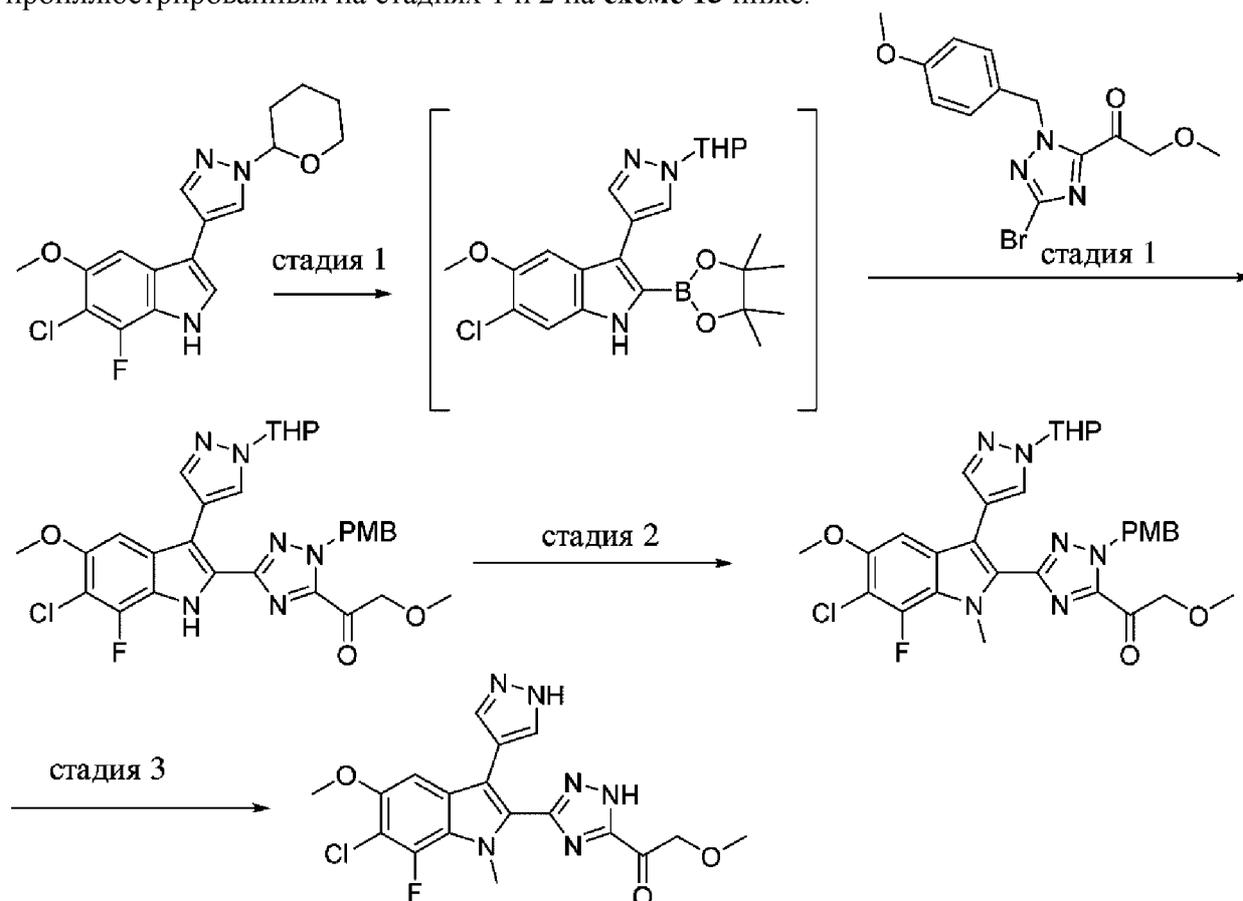


Схема 13

Стадия 1. 1-(3-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-он

Смесь 6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (1,5 г, 4,29 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,023 г, 0,09 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (0,028 г, 0,043 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,31 г, 5,15 ммоль) в THF (15 мл) нагревали в атмосфере аргона в течение 15 мин. при 80°C с образованием 6-хлор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола.

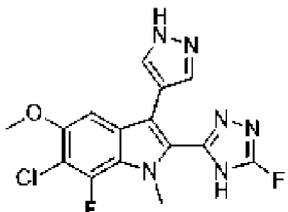
Данную смесь медленно добавляли при к. т. в раствор 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-

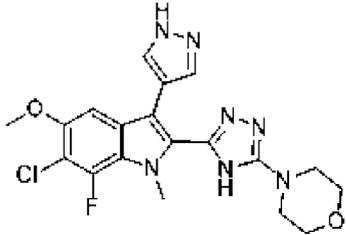
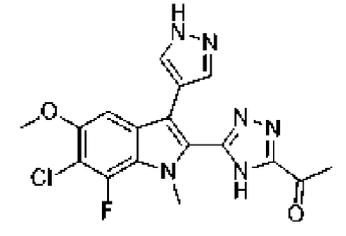
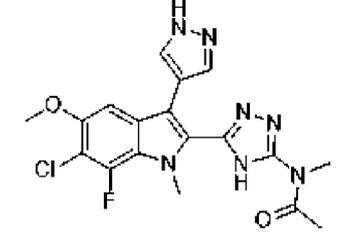
1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она (1,46 г, 4,29 ммоль), K_3PO_4 (2,73 г, 12,9 ммоль) и $PdCl_2(dtbpf)$ (0,838 г, 1,29 ммоль) в THF (20 мл) и TPGS-750M (2% в воде) (20 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×350 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (697 мг). UPLC-MS (способ А): $R_t=1,28$ мин., 609,2 $[M+H]^+$.

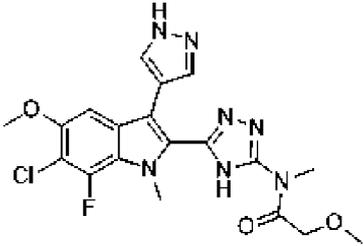
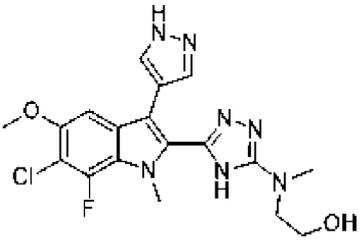
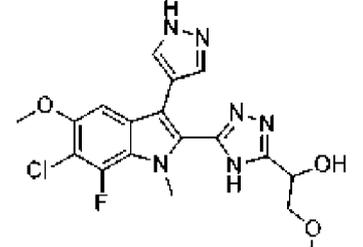
Стадия 2. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он

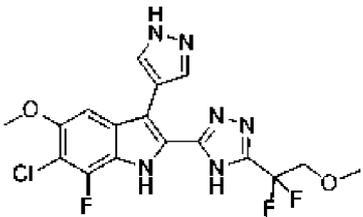
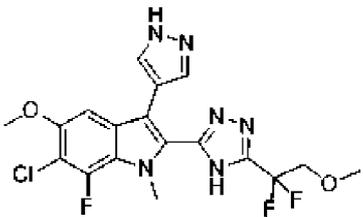
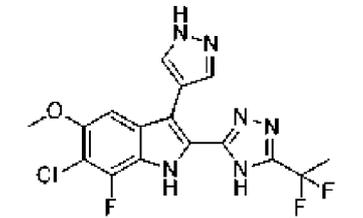
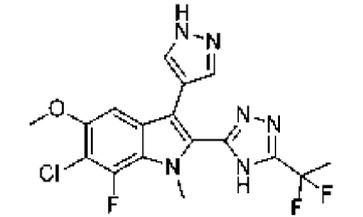
В раствор 1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она (146 мг, 0,24 ммоль) в 1,2-DCE (20 мл) добавляли трифлатную кислоту (0,021 мл, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. UPL-/MS (образован требуемый продукт). Реакционную смесь гасили водн. насыщ. раствором $NaHCO_3$ (150 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc, MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от EtOAc до EtOAc/MeOH от 0 до 20%). Полученное твердое вещество растирали в водн. растворе бикарбоната (10 мл), фильтровали, промывали водой и высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35 мг). UPLC-MS (способ А): $R_t=0,78$ мин., 407,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,94 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

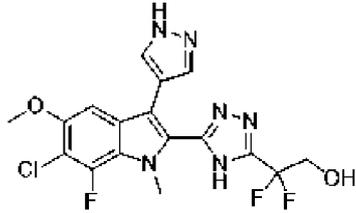
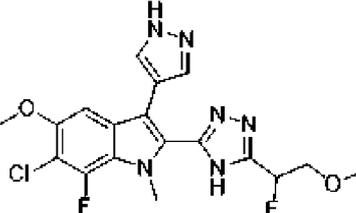
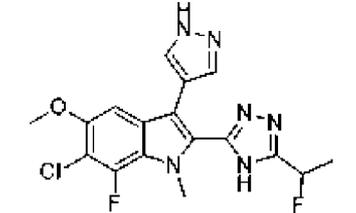
Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре, с применением соответствующего триазольного структурного блока, необязательно включая NH-метилирование индола (стадия 3).

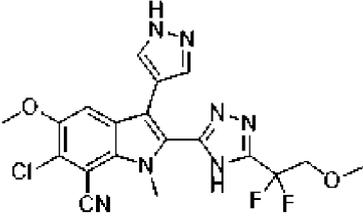
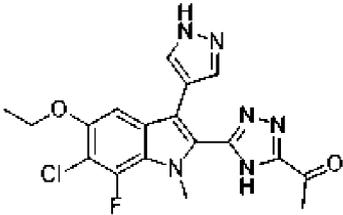
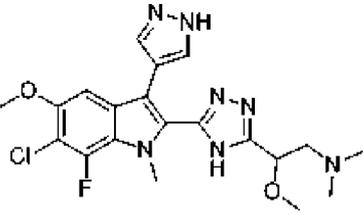
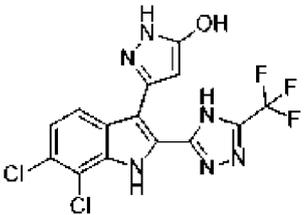
№ примера	Структура и название	1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
58	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	δ 14,33 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).	$R_t=0,98$; 365,0 $[M+H]^+$; Способ А

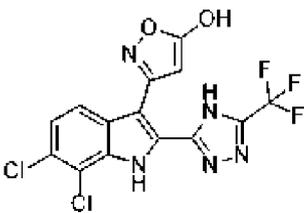
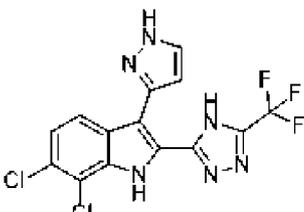
59	 <p>4-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)морфолин</p>	<p>δ 7,89 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 4H).</p>	<p>Rt=0,92; 432,2 [M+H]⁺; Способ D</p>
60	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он</p>	<p>δ 7,78 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,90; 389,1 [M+H]⁺; Способ A</p>
61	 <p>N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилацетамид</p>	<p>δ 12,91 (s, 1H), 7,76 (d, J=155,6 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,88; 418,3 [M+H]⁺; Способ A</p>

62	 <p>N-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилацетамид</p>	<p>δ 14,23 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,36 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,87; 448,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
63	 <p>2-((5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол</p>	<p>δ 12,83 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,08 (d, J=1,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,60 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,44 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,82; 420,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
64	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол</p>	<p>δ 14,28 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 7,80 (d, J=128,6 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,95 (d, J=6,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,59 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,80; 421,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

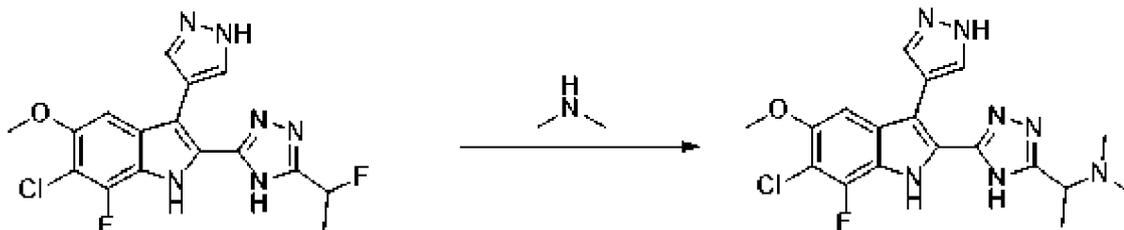
65	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол</p>	δ 12,20 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,11 (t, J=13,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).	Rt=0,92; 427,1 [M+H] ⁺ ; Способ А
66	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол</p>	δ 14,87 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,12 (t, J=13,9 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).	Rt=0,99; 441,1 [M+H] ⁺ ; Способ А
67	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол</p>	δ 12,97 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,11 (t, J=19,0 Гц, 3H).	Rt=0,91; 397,3 [M+H] ⁺ ; Способ А
68	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол</p>	δ 14,83 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,12 (t, J=19,0 Гц, 3H).	Rt=1,01; 411,2 [M+H] ⁺ ; Способ А

69	 <p>2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол</p>	<p>δ 12,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,07 (t, J=14,3 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,87; 427,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
70	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 7,76 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,00-5,85 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,92; 423,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
71	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,44 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,89 (d, J=47,9 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,75 (dd, J=24,2, 6,5 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,89; 379,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
72	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 14,63 (s, 1H), 12,92 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,91 (d, J=47,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,75 (dd, J=24,3, 6,5 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,93; 393,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

73	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил</p>	<p>δ 14,99 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,13 (t, J=13,9 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,88; 448,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
74	 <p>1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он</p>	<p>δ 7,75 (s, 2H), 7,10 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,27-4,09 (m, 2H), 3,87 (d, J=1,7 Гц, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (t, J=6,9 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=1,00; 403,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
75	 <p>2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин</p>	<p>δ 14,34 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,76 (d, J=130,0 Гц, 2H), 7,11 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,61 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,75 (dd, J=8,8, 6,4 Гц, 2H), 2,20 (s, 6H).</p>	<p>Rt=0,66; 447,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
76	 <p>3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)-1Н-пиразол-5-ол</p>	<p>δ 12,48 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H).</p>	<p>Rt=1,25; 403,3 [M+H]⁺; Способ В</p>

77	 <p>3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил)изоксазол-5-ол</p>	δ 15,69 (s, 1H), 13,03 (d, J=62,7 Гц, 1H), 8,26-7,83 (m, 1H), 7,69-7,34 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,14 (s, 1H).	Rt=1,13; 404,1 [M+H] ⁺ ; Способ В
78	 <p>6,7-дихлор-3-(1Н-пиразол-3-ил)-2-(5-(трифторметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индол</p>	δ 15,74 (s, 1H), 13,35-13,06 (m, 1H), 12,46 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H).	Rt=1,25; 389,0 [M+H] ⁺ ; Способ В

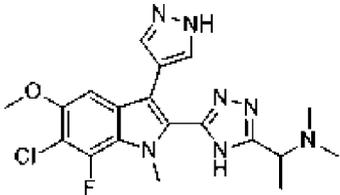
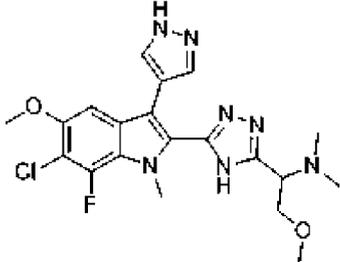
Пример 79. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилаэтан-1-амин



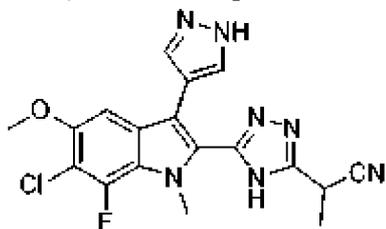
В раствор 6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли диметиламин (2 М в MeOH, 0,990 мл, 1,980 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от EtOAc до EtOAc/MeOH от 0 до 20%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг). UPLC-MS (способ В): Rt=0,56 мин., 404,1 [M+H]⁺. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,89 (d, J=16,8 Гц, 4H), 2,19 (s, 6H), 1,41 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре, с применением соответствующего монофторированного предшественника.

№ примера	Структура и название	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
80	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин</p>	<p>δ 14,18 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 7,78 (d, J=116,6 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,98-3,88 (m, 4H), 3,84 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,41 (d, J=6,9 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,61; 418,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
81	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин</p>	<p>δ 14,26 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 5H), 3,26 (s, 3H), 2,22 (s, 6H).</p>	<p>Rt=0,64; 448,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

Пример 82. 2-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пропаннитрил



В раствор 6-хлор-7-фтор-2-(5-(1-фторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола (200 мг, 0,51 ммоль) в DMSO (4 мл) добавляли KCN (99 мг, 1,53 ммоль) и K₂CO₃ (141 мг, 1,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество KCN (99 мг, 1,53 ммоль) и K₂CO₃ (141 мг, 1,02 ммоль) и нагревание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на

силикагеле (Teledyne) с применением циклогексана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (61 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS (способ В): Rt=0,89 мин., 400,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,51 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,63 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (d, J=1,7 Гц, 3H), 1,68 (d, J=7,2 Гц, 3H).

Примеры 83а, 83 и 84. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (пример 83а), (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (пример 83) и (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (пример 84)

Примеры 83а, 83 и 84 получали в соответствии со схемой 14 ниже.

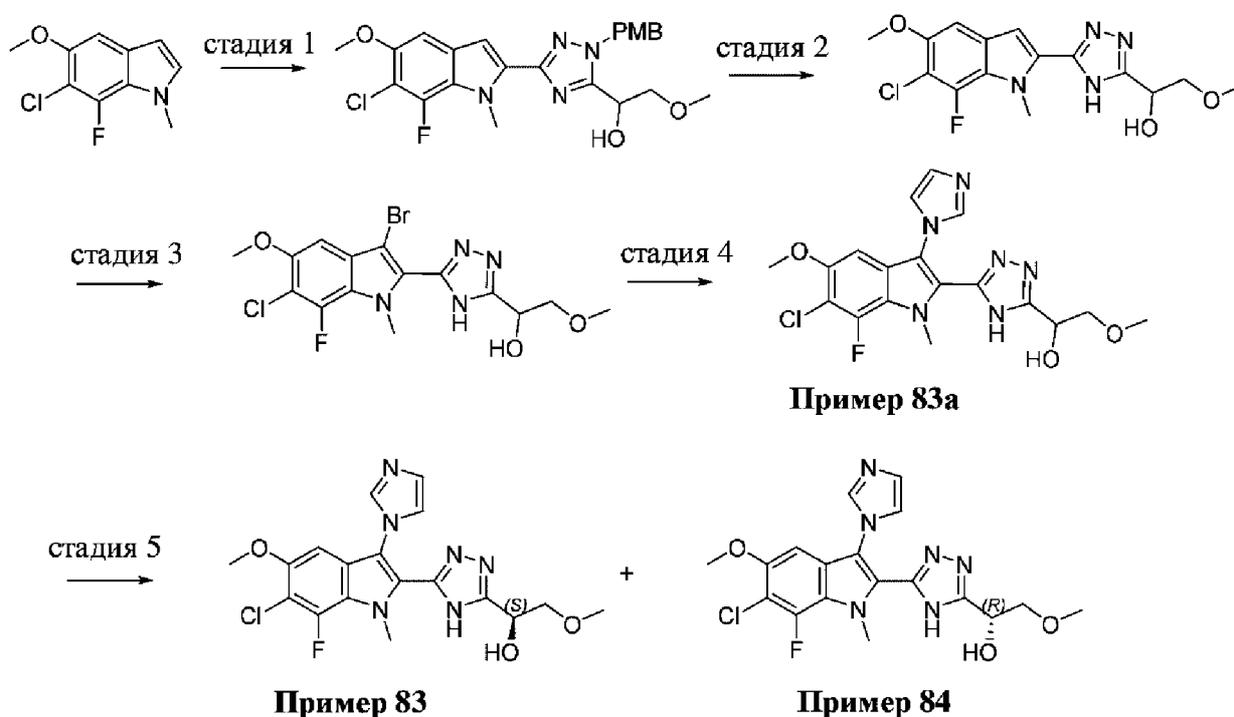
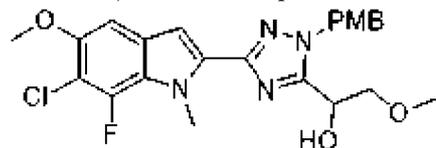


Схема 14

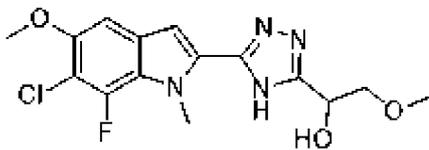
Стадия 1. 1-(3-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол



Смесь 6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индола (1,20 г, 5,62 ммоль) 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-бипиридина (0,03 г, 0,11 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (0,04 г, 0,056 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1,71 г, 6,74 ммоль) в THF (7,5 мл) перемешивали в течение 60 мин. при 80°C с образованием 6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

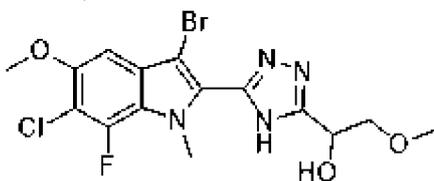
индола. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и медленно добавляли в раствор 1-(3-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола (2,02 г, 5,90 ммоль), Cs₂CO₃ (5,49 г, 16,9 ммоль) и PdCl₂(dtbpf) (0,37 г, 0,56 ммоль) в THF (7,5 мл) и воде (16 мл) при 70°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин. при 70°C, охлаждали до к. т. и разбавляли водой (100 мл). Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×250 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана и EtOAc (от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г). UPLC-MS (способ А): Rt=1,22 мин., 475,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол



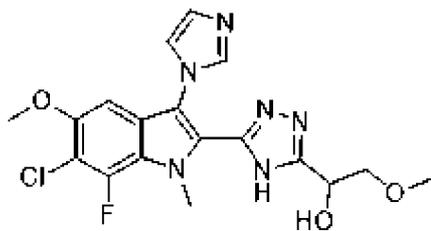
В смесь 1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ола (2,20 г, 4,45 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли трифлатную кислоту (1,98 мл, 22,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили водн. насыщ. раствором NaHCO₃ (300 мл) и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением гептана, EtOAc и MeOH (от 0 до 100% EtOAc и от 0 до 20% от EtOAc до MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,92 г). UPLC-MS (способ А): Rt=0,90 мин., 355,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол



В раствор 1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола (0,89 г, 2,43 ммоль) в THF (15 мл) добавляли NBS (0,48 г, 2,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,39 г), которое применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS (способ А): Rt=0,99 мин., 435,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (пример 83а)



Смесь 1-(5-(3-бром-6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (1,38 г, 2,39 ммоль), имидазола (0,65 г, 9,55 ммоль), K_2CO_3 (0,99 г, 7,16 ммоль), CuI (0,045 г, 0,24 ммоль) и L-пролина (0,055 г, 0,48 ммоль) в DMSO (8,0 мл) перемешивали в течение 18 ч. при $100^\circ C$. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и осторожно гасили 10% лимонной кислотой (30 мл). Добавляли воду (300 мл), насыщенную твердым $NaCl$, и водн. фазу экстрагировали с помощью $EtOAc$. Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением DCM и MeOH (от 0 до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г). UPLC-MS (способ А): $R_t=0,62$ мин., 421,4 $[M+H]^+$.

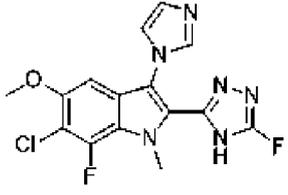
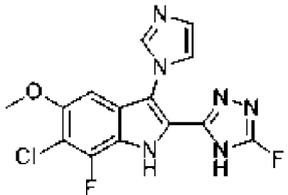
Стадия 5. Примеры 83 и 84

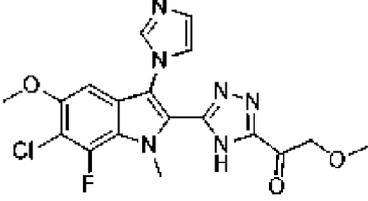
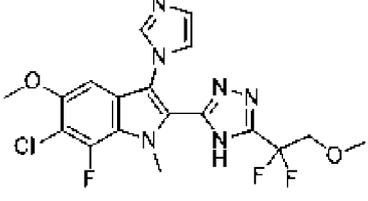
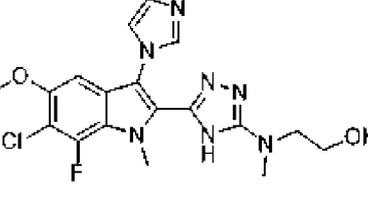
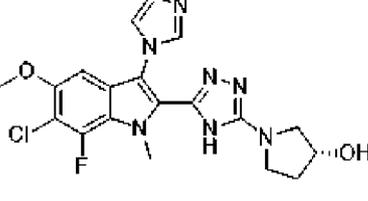
Разделение небольшого образца энантиомеров проводили посредством препаративной хиральной хроматографии SFC на приборе Sepiatec 100 для препаративной SFC (колонка: ChiralPak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 22% MeOH+0,1% 25% водн. NH_4OH в CO_2 , скорость потока: 90 мл/мин.; температура колонки: $40^\circ C$, обратное давление 120 бар) с получением энантиомерно чистых указанных в заголовке соединений.

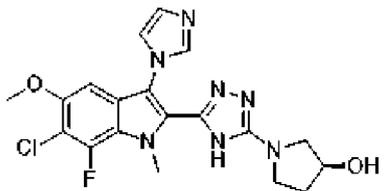
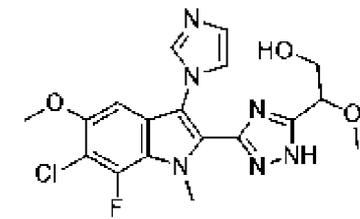
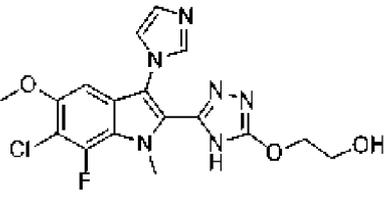
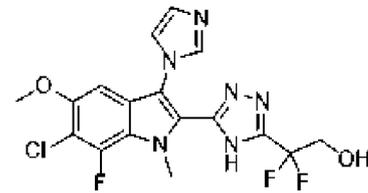
Пример 84. (R)-1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол UPLC/MS (способ А): $R_t=0,67$ мин., 421,4 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=2,1$ мин.; е.е. 99,6 (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralPak AD, 100 × 4,6 мм, 5 мкм; 22% метанол+0,1% 25% водн. NH_4OH в CO_2 ; скорость потока: 3 мл/мин.; температура колонки: $40^\circ C$, обратное давление 1800 фунт/кв. дюйм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,26 (s, 3H). Абсолютную стереохимию (R) определяли с помощью рентгеноструктурной кристаллографии.

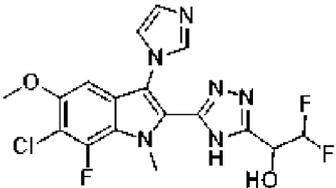
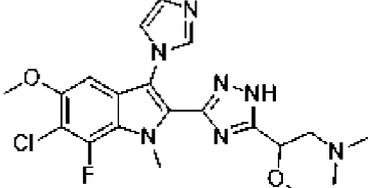
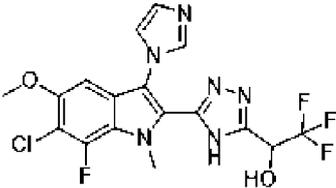
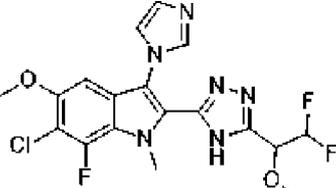
Пример 83. (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол UPLC/MS (способ А): $R_t=0,67$ мин., 421,4 $[M+H]^+$. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=2,9$ мин.; е.е. 98,1 (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralPak AD, 100 × 4,6 мм, 5 мкм; 22% метанол+0,1% 25% водн. NH_4OH в CO_2 ; скорость потока: 3 мл/мин.; температура колонки: $40^\circ C$, обратное давление 1800 фунт/кв. дюйм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,32 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,26 (s, 3H). Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре, с применением соответствующего индольного

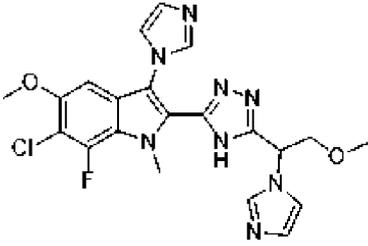
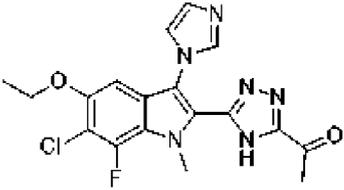
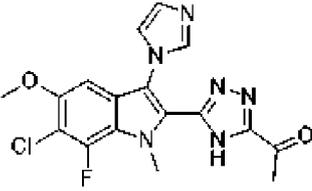
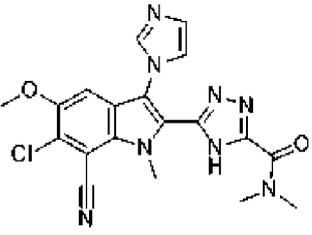
промежуточного соединения и триазольного структурного блока.

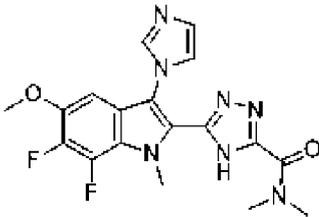
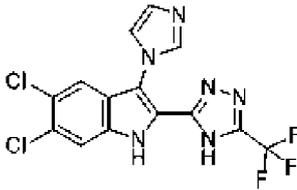
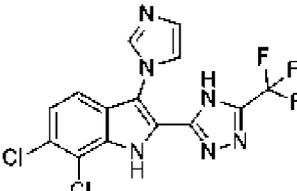
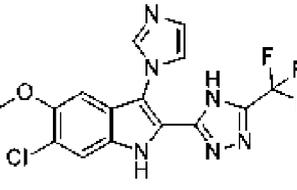
№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
85	 <p>6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-изопропокси-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 13,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,2 Гц, 6H).</p>	<p>Rt=0,99; 405,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
86	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 9,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,85; 365,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
87	 <p>6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1H-индол</p>	<p>δ 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,60; 351,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

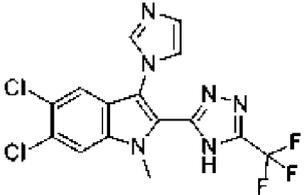
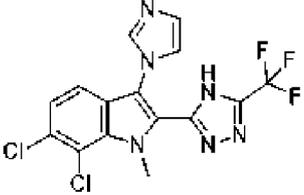
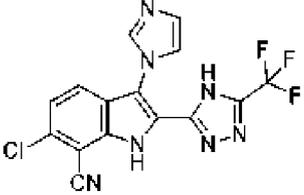
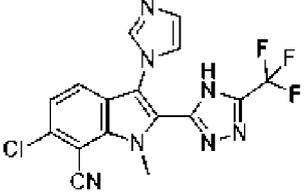
88	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p>	<p>δ 8,82 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,73; 419,1 [M+H]⁺; Способ А</p>
89	 <p>6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 15,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,11-4,00 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,88; 441,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
90	 <p>2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(метил)амино)этан-1-ол</p>	<p>δ 12,74 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,37 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,71; 420,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
91	 <p>(R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол</p>	<p>δ 12,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,19 (m, 4H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H).</p>	<p>Rt=0,66; 432,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

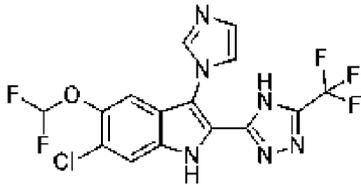
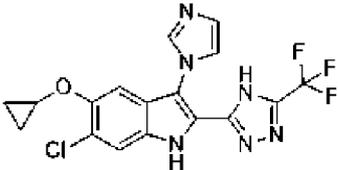
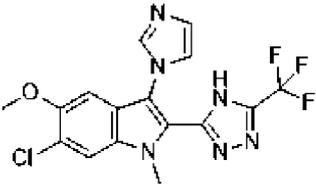
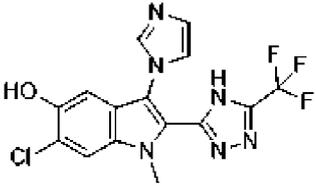
92	 <p>(S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-3-ол</p>	<p>δ 12,78 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,49-3,13 (m, 4H), 2,08-1,78 (m, 2H).</p>	<p>Rt=0,67; 432,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
93	 <p>2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-ол</p>	<p>δ 9,45 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,31 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,65; 421,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
94	 <p>2-((5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)окси)этан-1-ол</p>	<p>δ 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,29 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (t, J=4,8 Гц, 2H). 2 протона скрыто</p>	<p>Rt=0,67; 407,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
95	 <p>2-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол</p>	<p>δ 7,82 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). 1 протон скрыт</p>	<p>Rt=0,75; 427,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

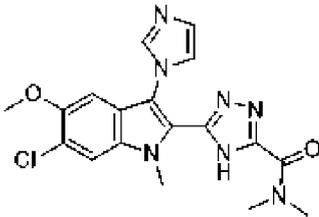
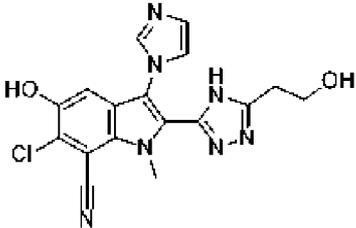
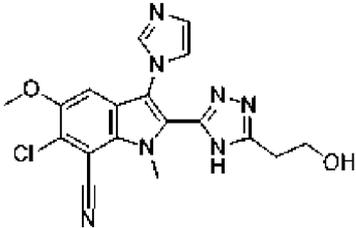
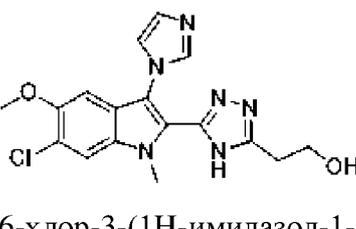
96	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2-дифторэтан-1-ол</p>	<p>δ 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,42-6,05 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). 1 протон скрыт</p>	<p>Rt=0,68; 427,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
97	 <p>2-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин</p>	<p>δ 14,42 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 4,57 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,17 (s, 6H)</p>	<p>Rt=0,64; 447,0 [M+H]⁺; Способ А</p>
98	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол</p>	<p>δ 14,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,50 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,83; 445,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
99	 <p>6-хлор-2-(5-(2,2-дифтор-1-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 14,79 (s, 1H), 8,21-6,92 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,34 (td, J=54,4, 3,6 Гц, 1H), 4,93 (td, J=11,1, 3,4 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,80; 441,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

100	 <p>2-(5-(1-(1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 9,34 (d, J=55,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=42,3 Гц, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,68; 471,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
101	 <p>1-(5-(6-хлор-5-этоксид-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он</p>	<p>δ 7,82 (s, 1H), 7,30 (d, J=24,3 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,14- 4,04 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 1,36 (t, J=6,9 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,90; 403,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
102	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-он</p>	<p>δ 7,83 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,11 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,74; 389,2 [M+H]⁺; Способ А</p>
103	 <p>5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 15,33 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,70; 425,2 [M+H]⁺; Способ А</p>

104	 <p>5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	<p>δ 15,22 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (d, J=7,1, 1,5 Гц, 1H), 4,13 (d, J=1,4 Гц, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,69; 402,3 [M+H]⁺; Способ А</p>
105	 <p>5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 12,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H). 1 протон скрыт</p>	<p>Rt=1,08; 385,1 [M+H]⁺; Способ В</p>
106	 <p>6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 8,08 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,20 (s, 1H). 2 протона скрыто</p>	<p>Rt=1,03; 387,1 [M+H]⁺; Способ В</p>
107	 <p>6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	<p>δ 15,08 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).</p>	<p>Rt=0,85; 383,1 [M+H]⁺; Способ В</p>

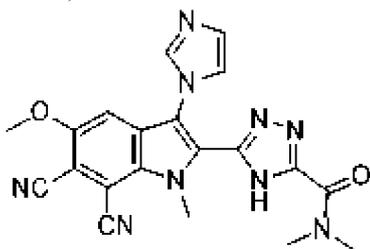
108	 <p>5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).	Rt=1,05; 401,1 [M+H] ⁺ ; Способ С
109	 <p>6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	δ 9,15-8,93 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 2H), 4,26 (s, 3H).	Rt=1,09; 401,2 [M+H] ⁺ ; Способ В
110	 <p>6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил</p>	δ 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H).	Rt=0,89; 378,0 [M+H] ⁺ ; Способ В
111	 <p>6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил</p>	δ 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,23 (s, 3H).	Rt=0,86; 392,2 [M+H] ⁺ ; Способ А

112	 <p>6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	δ 12,65-12,36 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43-6,96 (m, 3H).	$R_t=0,87$; $419,1 [M+H]^+$; Способ А
113	 <p>6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	δ 12,21 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,06-3,88 (m, 1H), 0,87-0,73 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H).	$R_t=0,87$; $419,1 [M+H]^+$; Способ А
114	 <p>6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол</p>	δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).	$R_t=0,85$; $397,2 [M+H]^+$; Способ А
115	 <p>6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ол</p>	δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).	$R_t=0,85$; $397,2 [M+H]^+$; Способ А

116	 <p>5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N,N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид</p>	δ 15,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).	Rt=0,63; 400,3 [M+H] ⁺ ; Способ А
117	 <p>6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил</p>	δ 14,13 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,82 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 2H), 2,89 (t, J=6,6 Гц, 2H).	Rt=0,41; 384,3 [M+H] ⁺ ; Способ А
118	 <p>6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрил</p>	δ 14,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,89 (t, J=6,6 Гц, 2H).	Rt=0,52; 398,2 [M+H] ⁺ ; Способ А
119	 <p>2-(5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ол</p>	δ 14,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,80 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 2H), 2,88 (t, J=6,6 Гц, 2H).	Rt=0,52; 373,3 [M+H] ⁺ ; Способ А

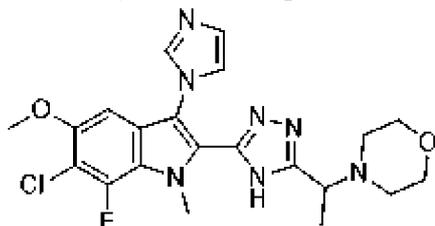
Пример 120. 5-(6,7-Дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-

индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



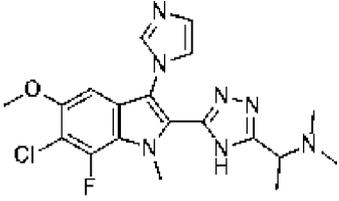
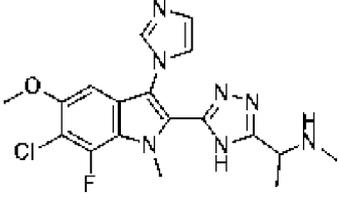
Смесь 5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (65 мг, 0,154 ммоль), K_2CO_3 (85 мг, 0,62 ммоль) и KCN (100 мг, 1,54 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали в течение 4 ч. при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Соединение очищали посредством препаративной обращенно-фазовой хроматографии (XBridge-C18 (5 мкм, 50×250 мм), элюент А: $H_2O+0,2\%$ HCOOH, В: ACN, градиент: исходный 0,8% В; 0,8% до 28% В за 21 мин., скорость потока: 100 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг) в виде белого твердого вещества. UPLC-MS (способ А): $R_t=0,47$ мин.; 402,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,08 (d, $J=14,5$ Гц, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Пример 121. 4-(1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолин

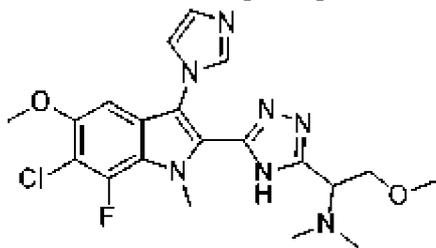


В раствор 1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола (121 мг, 0,28 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли морфолин (0,36 мл, 4,13 ммоль) с последующим добавлением DAST (0,26 мл, 1,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением EtOAc и MeOH (от 0% до 30% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (94 мг). UPLC-MS (способ А): $R_t=0,64$ мин., 460,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,94-3,81 (m, 4H), 3,58-3,53 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 4H), 1,37 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Следующие примеры синтезировали способом, аналогичным вышеуказанной процедуре, с применением соответствующего спиртового промежуточного соединения и коммерческого амина.

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
122	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин</p>	δ 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,09 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 3H).	Rt=0,52; 418,3 [M+H] ⁺ ; Способ А
123	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-метилэтан-1-амин</p>	δ 7,79 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,08 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H).	Rt=0,59; 404,4 [M+H] ⁺ ; Способ А

Примеры 124, 124а и 124б. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин (пример 124), (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин (пример 124а) и (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин (пример 124б);



В суспензию 1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-

индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ола (см., например, пример 83а) (504 мг, 1,174 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли диметиламин 2 М в THF (5,87 мл, 11,74 ммоль). DAST (0,93 мл, 7,04 ммоль) добавляли по каплям в течение 2 мин. при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением EtOAc и MeOH (от 0 до 50% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (0,53 мг). UPLC-MS (способ А): $R_t=0,57$ мин, 448,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Разделение 3,89 г рацемического 1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилаэтан-1-амина проводили посредством препаративной хиральной SFC хроматографии с помощью прибора для препаративной SFC Sepiatec 100 (колонка: ChiralPak IB-N 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH+0,1% 25% водн. NH_4OH в CO_2 , скорость потока: 80 мл/мин.; температура колонки: 40°C, обратное давление 130 бар) с получением энантиомерно чистых указанных в заголовке соединений.

Пример 124а. (R)-1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилаэтан-1-амин, пик 1 (1,80 г), UPLC/MS (способ А): $R_t=0,54$ мин., 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=1,17$ мин.; e.e. 99,5% (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralPak IB-N, 100 × 4,6 мм, 3 мкм; А для CO_2 и В для MeOH (+ 0,05% NH_4OH), градиент В 20%, скорость потока: 3,0 мл/мин., температура колонки: 40°C, обратное давление: 1800 фунт/кв. дюйм). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,14 (s, 6H). Абсолютную стереохимию (R-конфигурация) определяли с помощью рентгеноструктурной кристаллографии.

Пример 124b. (S)-1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилаэтан-1-амин, пик 2 (1,81 г), UPLC/MS (способ А): $R_t=0,54$ мин., 448,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=1,184$ мин.; e.e. 99,5% (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralPak IB-N, 100 × 4,6 мм, 3 мкм; А для CO_2 и В для MeOH (+ 0,05% NH_4OH), градиент В 20%, скорость потока: 3,0 мл/мин., температура колонки: 40°C, обратное давление: 1800 фунт/кв. дюйм). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,30 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,92 (t, $J=7,5, 6,0$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,14 (s, 6H).

Примеры 125, 125а и 125b. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилаэтан-1-амин (пример 125), (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилаэтан-1-амин (пример 125а) и (S)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-

4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин (пример 125b)

Примеры 125, 125a и 125b получали в соответствии со схемой 15 ниже.

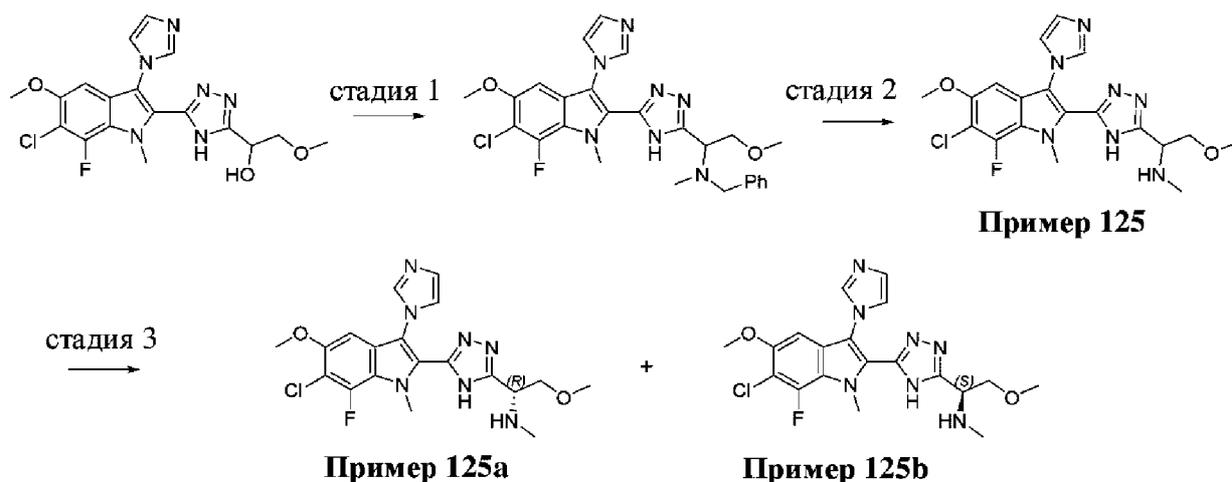
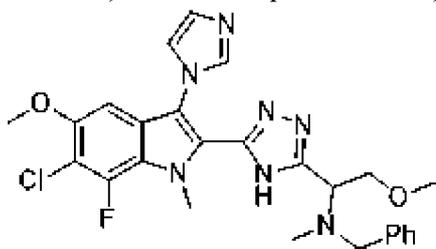


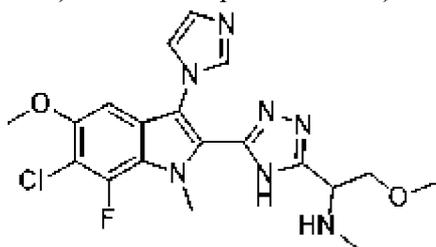
Схема 15

Стадия 1. N-Бензил-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин



1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-ол (см., например, пример 83a) (3 г, 7,13 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (285 мл) и добавляли N-бензилметиламин. Суспензию охлаждали до 0°C и добавляли DAST (2,83 мл, 21,4 ммоль). Ледяную баню удаляли и желтый раствор перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната и органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением DCM и смеси DCM/MeOH (соотношение 4:1) (от 0 до 70% DCM/MeOH с соотношением 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,71 г). UPLC-MS (способ A): $R_t=0,99$ мин., 524,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин (пример 125)



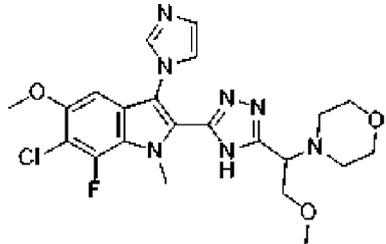
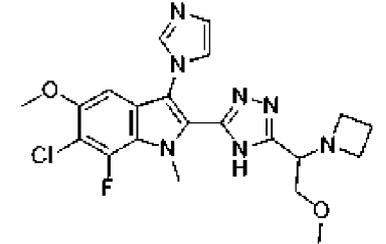
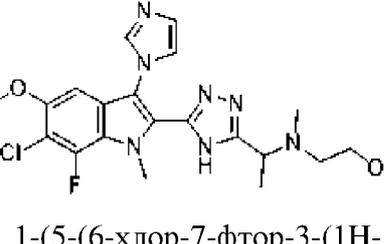
В охлажденный раствор N-бензил-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин (3,6 г, 6,87 ммоль) в AcOH (69 мл) добавляли Pd/C 10% (0,37 г, 0,34 ммоль) при 0°C. Вакуумировали колбу, оснащенную баллоном водорода, и продували газообразным водородом. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т., разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали через слой NuFlo и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage) с применением DCM и смеси DCM/MeOH (соотношение 7:3) (от 0 до 100% DCM/MeOH с соотношением 7:3) с получением указанного в заголовке соединения (2,63 г). UPLC-MS (способ А): $R_t=0,51$ мин., 434,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J=1,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,09 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (dd, J=6,0, 2,1 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

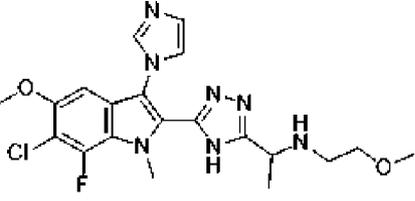
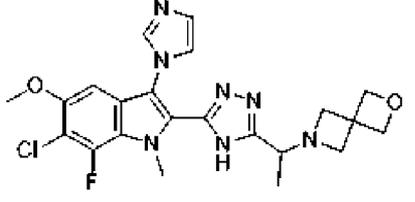
Стадия 3. Примеры 125a и 125b

Разделение 13,75 г рацемического 1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин проводили посредством препаративной хиральной хроматографии SFC с помощью прибора для препаративной SFC MG II (колонка: ChiralCel OD 250×30 мм, 10 мкм, подвижная фаза А для CO₂ и В для EtOH (+ 0,1% водн. NH₄OH), градиент В 30%, скорость потока: 70 мл/мин., температура колонки: 38°C, обратное давление: 100 бар, длина волны: 260 нм) с получением энантимерно чистых указанных в заголовке соединений.

Пример 125a. (R)-1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин, пик 1 (6,62 г), UPLC/MS (способ А): $R_t=0,49$ мин., 434,3 [M+H]⁺. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=2,1$ мин.; е.е. 100% (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralCel OD, 150 × 4,6 мм, 3 мкм; А для CO₂ и В для MeOH (+ 0,05% диэтиламин), градиент В 30%, скорость потока: 2,5 мл/мин., температура колонки: 35°C, обратное давление: 100 бар, длина волны: 220 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J=1,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,09 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (dd, J=6,0, 2,1 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). Абсолютную стереохимию (R-конфигурация) определяли с помощью рентгеноструктурной кристаллографии.

Пример 125b. (S)-1-(5-(6-Хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин, пик 2 (5,94 г), UPLC/MS (способ А): $R_t=0,46$ мин., 434,4 [M+H]⁺. Аналитическая хиральная SFC: $R_t=2,9$ мин.; е.е. 99,2% (прибор для аналитической SFC Waters UPC²; колонка: ChiralCel OD, 150 × 4,6 мм, 3 мкм; А для CO₂ и В для MeOH (+ 0,05% диэтиламин), градиент В 30%, скорость потока: 2,5 мл/мин., температура колонки: 35°C, обратное давление: 100 бар, длина волны: 220 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,32 (t, J=1,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J=1,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,08 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
126	 <p>4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтил)морфолин</p>	<p>δ 14,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,69 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 4H).</p>	<p>Rt=0,68; 490,4 [M+H]⁺; Способ А</p>
127	 <p>2-(5-(1-(азетидин-1-ил)-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол</p>	<p>δ 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,09 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 5H), 3,13-3,06 (m, 2H), 1,95 (td, J=14,3, 13,7, 6,7 Гц, 2H).</p>	<p>Rt=0,51; 460,4 [M+H]⁺; Способ А</p>
128	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N-метилэтан-1-амин</p>	<p>δ 14,19 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,58-2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,9 Гц, 3H).</p>	<p>Rt=0,60; 462,3 [M+H]⁺; Способ А</p>

№ примера	Структура и название	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)	LC-MS (мин.; масса/заряд); способ
129	 <p>1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-N-(2-метоксиэтил)этан-1-амин</p>	δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,61-2,49 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,7 Гц, 3H).	Rt=0,59; 448,4 [M+H] ⁺ ; Способ А
130	 <p>6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан</p>	δ 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,57 (s, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,38-3,21 (m, 4H), 1,18 (s, 3H).	Rt=0,57; 472,4 [M+H] ⁺ ; Способ А

Биохимические анализы и данные

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением может быть оценена с помощью следующего способа.

Пример 131. Количественное определение ингибирования белка сGAS

Реагентный буфер получали в воде, которую подвергали фильтрованию и автоклавированию, в соответствии со следующим:

- 50 мМ трис-буфер pH 7,5 (1 М трис-буфер, pH 7,5, Invitrogen, № по каталогу 15567-027);

- 50 мМ NaCl (5 М NaCl, раствор хлорида натрия, Sigma, 59222C-);

- 5 мМ MgCl₂ (1 М MgCl₂, Sigma, M1028);

- 0,1 мМ ZnCl₂ (хлорид цинка [7646-85-7], порошок, испытанные культуры клеток, Sigma, Z-0152); и

- 0,001% Tween 20 (TWEEN 20, Sigma Aldrich, P1379-).

Буфер для фермента сGAS получали в воде, которую подвергали фильтрованию и

автоклавированию, в соответствии со следующим:

- 50 mM трис-буфер pH 7,5;
- 5 mM MgCl₂; и
- 0,001% Tween 20.

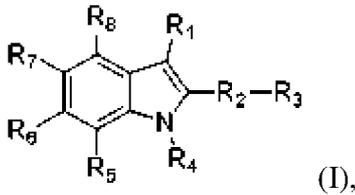
Соединения распределяли в 386-луночный планшет. Укороченный фермент cGAS человека (4,2 мг/мл, 147-522 cGAS человека, молекулярная масса 43,909 г/моль) хранили в 50 mM Трис, 500 mM NaCl, 5% (об./об.) глицерина при pH 8 и разбавляли в ферментном буфере cGAS незадолго до применения. Раствор фермента переносили в реагентный буфер с получением конечной концентрации, составляющей 30 нМ. Реакцию начинали путем смешивания фермента с ISD (двухцепочечная ДНК, состоящая из 45bp, молекулярная масса 27,670 г/моль, 5 mM), GTP и ATP до конечной концентрации, составляющей 5 мкМ, 0,5 mM и 0,5 mM соответственно в конечном объеме 10 мкл. Затем реакционные планшеты центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 1 минуты и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч. инкубации в реакционную смесь добавляли [¹⁵N₅]-2'3'-cGAMP до конечной концентрации, составляющей 200 нМ, и 30 мкл 100% ацетонитрила/0,175% TFA. Планшеты центрифугировали при 1000 об./мин. в течение 1 минуты перед герметизированием в течение 3 секунд при 170 °C с применением герметизатора ThermoScientific (ALPST[™] 50V) и алюминиевой герметизирующей крышки (Pierce Seal, 4titude, код продукта: 4TI-0531).

Концентрацию cGAMP измеряли на системе LC-MS/MS, состоящей из системы THERMO Dionex Ultimate LC с насосом высокого давления, автоматическим пробоотборником, отделением для нагревания колонки (Reinach, Швейцария) и масс-спектрометра SCIEX Triple Quad 5500 (Framingham, Массачусетс, США) для обнаружения. Планшеты с образцами центрифугировали в течение 10 минут при 2000 об./мин. В автоматический пробоотборник для инъекции помещали до трех планшетов. Аликвоту каждого образца объемом 10 мкл вводили путем инъекции в колонку XBridge VEN Amide 3,5 мкм, 2,1×50 мм (P/N 186004859) с предварительной колонкой XBridge VEN Amide, 5 мкм, 2,1×5 мм, картридж VanGuard (P/N 186007760) (оба WATERS, Массачусетс, США), выдерживали при 40°C. Изократический поток 1,0 мл/мин. растворителя (60% ACN, 8 mM ацетат аммония, 5 mM гидроксид аммония, 0,04% уксусная кислота) наносили и распыляли на источник ионов масс-спектрометров. Параметры MS оптимизировали на основе свойств соединений, которые необходимо обнаружить, и проводили в положительном многореакционном режиме (MRM) на основе массовых переходов. Параметры LC и MS также оптимизировали для обеспечения времени измерения от пробы к пробе, составляющего примерно 75 с, и времени прогона, составляющего 8 часов, на 384-луночный планшет. Все данные анализировали с помощью Excel; и кривые зависимости доза-эффект генерировали с применением функции автоподбора XLfit. Значение IC₅₀ определяли путем построения графика соотношения значений концентрации cGAMP (cGAMP, разделенное на внутренний стандарт [¹⁵N₅]-2'3'-cGAMP) относительно концентрации соединения.

Активности иллюстративных соединений по настоящему изобретению приведены в **таблице 1** выше. Если не указано иное, значение IC_{50} приводится для потенциальной смеси сосуществующих таутомеров и/или рацематов без учета конкретной таутомерной формы. Соединения по настоящему изобретению обеспечивают значения IC_{50} , находящиеся в диапазоне от наномолярных до субмМ в отношении cGAS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),

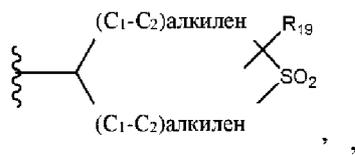


или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, где

R_1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное по меньшей мере одним (C₁-C₄)алкилом, OH, галогеном, -NR_aR_b и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим кислород;

R_2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 3 атома азота в положениях 1, 2 и 4 относительно друг друга, необязательно замещенное (C₁-C₄)алкилом, (C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-NR₉R₁₀, (C₁-C₄)алкилен-C(O)OH, и где 5-членное гетероарильное кольцо дополнительно замещено R₃ при атоме углерода 5-членного гетероарильного кольца;

R_3 представляет собой H, галоген, -OH, -NR₁₁R₁₂, -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -C(O)(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-O-(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкилен-OH, -C(O)NR₁₅R₁₆, (C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-S(O)_v-(C₁-C₄)алкил, -C(O)(C₁-C₄)алкокси, -CN, -O(C₁-C₄)алкилен-OH, -O(C₁-C₄)алкилен-(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)(C₁-C₄)алкил, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)(C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-C(O)NR₁₇R₁₈, 6-членное гетероциклоалкильное кольцо Ri, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N или



где

(C₁-C₄)алкил необязательно замещен по меньшей мере одним CN, =N-(C₁-C₄)алкокси, =N-O-(C₁-C₄)алкилен-OR₂₀, OH, (C₁-C₄)алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₄)алкилом, 4-6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

каждый из -(C₁-C₄)алкилен-NR₉R₁₀ и -(C₁-C₄)алкилен-NR₁₃R₁₄ необязательно замещен при по меньшей мере одном из атомов углерода (C₁-C₄)алкилена с помощью OH, (C₁-C₄)алкокси, -(C₁-C₄)алкилен-O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкила;

каждый из галоген(C₁-C₄)алкила и (C₁-C₄)алкилен-OH необязательно независимо замещен по меньшей мере одним OH, (C₁-C₄)алкокси, -O(C₁-C₄)алкилен-OH, -(C₁-

C_4)алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси;

R_i необязательно замещен (C_1-C_4) алкилом;

v равняется 0, 1 или 2;

R_4 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-2 атома азота, необязательно замещенное одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси;

каждый из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо представляет собой H, галоген, ОН, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, CN, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкокси, $-C(O)NR_{21}R_{22}$ или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 гетероатома, представляющих собой азот, где каждый из (C_2-C_6) алкенила и (C_2-C_6) алкинила необязательно независимо замещен одним или несколькими (C_1-C_4) алкокси;

каждый из R_{20} , R_{21} и R_{22} независимо представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $O(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил; или

R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{23} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{23} необязательно замещен одним или несколькими R_{24} ;

R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{25} необязательно замещен одним или несколькими R_{26} ;

R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{27} необязательно замещен одним или несколькими R_{28} ;

R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{29} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{29} необязательно замещен одним или несколькими R_{30} ;

R_{17} и R_{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{31} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, где R_{31} необязательно замещен R_{32} ;

каждый из R_{24} , R_{26} , R_{28} , R_{30} и R_{32} независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, NR_cR_d , ОН или =O; или

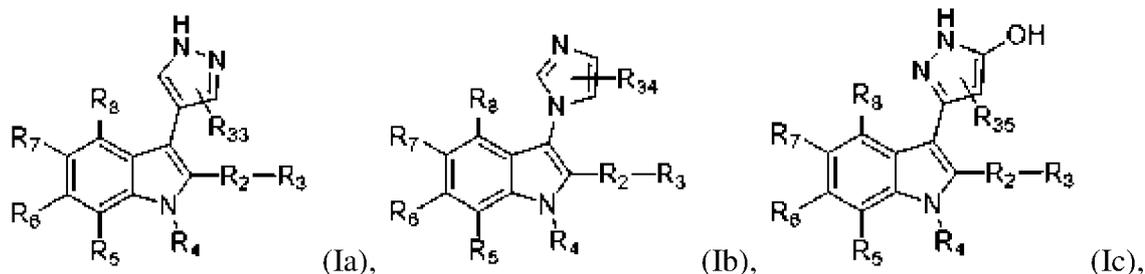
два из каждого R_{24} , R_{26} , R_{28} , R_{30} и R_{32} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_{19} представляет собой H, ОН или (C_1-C_4) алкил; и

каждый из R_a , R_b , R_c и R_d независимо представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил.

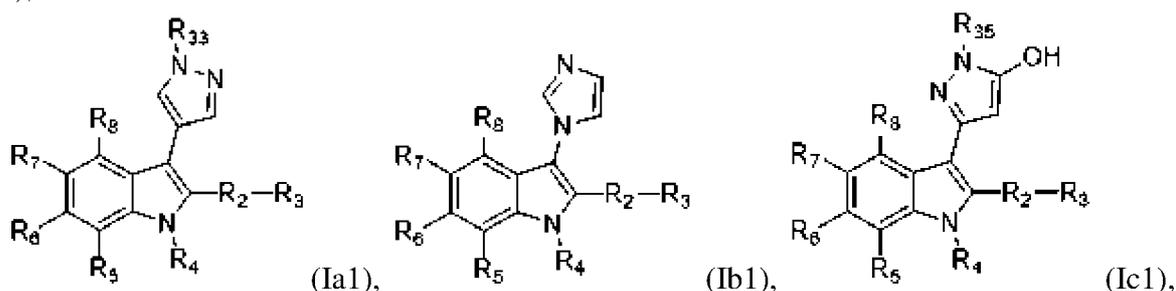
2. Соединение по п. 1, где 5-членное гетероарильное кольцо R_1 представляет собой имидазолил или пиразолил, необязательно замещенный по меньшей мере одним (C_1 - C_4)алкилом, OH и 5- или 6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим кислород.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой (Ia), (Ib) или (Ic),



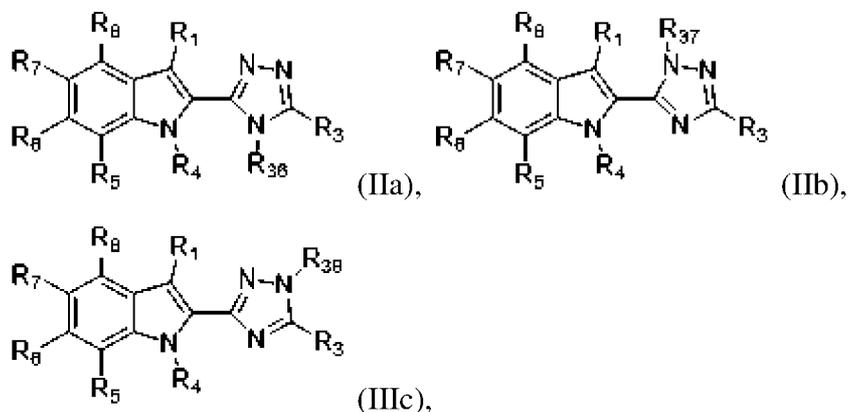
или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер и таутомер, где R_{33} , R_{34} и R_{35} независимо находятся в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C_1 - C_4)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (Ia1), (Ib1) или (Ic1),



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, где R_{33} и R_{35} независимо находятся в положении Н при атоме углерода или атоме азота кольца, при (C_1 - C_4)алкиле или 5- или 6-членном гетероциклоалкильном кольце, содержащем атом кислорода.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, характеризующееся формулой (IIa), (Ib) или (Ic),



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или

таутомер, где R_{36} , R_{37} и R_{38} независимо представляют собой H, (C_1-C_4) алкил или $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_4 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, пиридил, пиразолил или имидазолил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_5 представляет собой H, F, Cl, CN, OH, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_4) алкокси или имидазолил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_6 представляет собой H, F, Cl, CN, OH, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкокси, (C_2-C_6) алкенил или (C_2-C_6) алкинил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R_7 представляет собой H, F, Cl, CN, OH, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, галоген (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)NR_{21}R_{22}$, где R_{21} и R_{22} независимо представляют собой H или (C_1-C_4) алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_8 представляет собой H, F, Cl, CN, OH, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R_3 представляет собой H, галоген, $NR_{11}R_{12}$, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен-О- (C_1-C_4) алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-C(O)NR_{15}R_{16}$, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-S(O) $_v$ - (C_1-C_4) алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкокси, $-CN$, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-O(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен- $C(O)(C_1-C_4)$ алкокси,

где (C_1-C_4) алкил необязательно замещен по меньшей мере одним CN, $=N-(C_1-C_4)$ алкокси, $=N-O-(C_1-C_4)$ алкилен-OR₂₀, OH, (C_1-C_4) алкокси, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_4)$ алкилом, 4-6-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S, и 5-6-членным гетероарильным кольцом, содержащим 2 атома азота;

$-(C_1-C_4)$ алкилен- $NR_{13}R_{14}$ необязательно замещен при по меньшей мере одним из атомов углерода (C_1-C_4) алкилена с помощью OH, (C_1-C_4) алкокси, $-(C_1-C_4)$ алкилен-О (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкила;

каждый из галоген (C_1-C_4) алкила и (C_1-C_4) алкилен-ОН необязательно независимо замещен по меньшей мере одним OH, (C_1-C_4) алкокси, $-O(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси;

R_i необязательно замещен (C_1-C_4) алкилом;

v равняется 0, 1 или 2;

R_{20} представляет собой H или (C_1-C_4) алкил;

каждый из R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(C_1-C_4)$ алкилен-ОН, $-(C_1-C_4)$ алкилен-О (C_1-C_4) алкил, $-C(O)(C_1-C_4)$ алкилен- (C_1-C_4) алкокси или $-C(O)(C_1-C_4)$ алкил; или

R_{11} и R_{12} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{25} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_{25} необязательно замещен R_{26} ;

R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-

членное гетероциклоалкильное кольцо R_{27} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_{27} необязательно замещен R_{28} ;

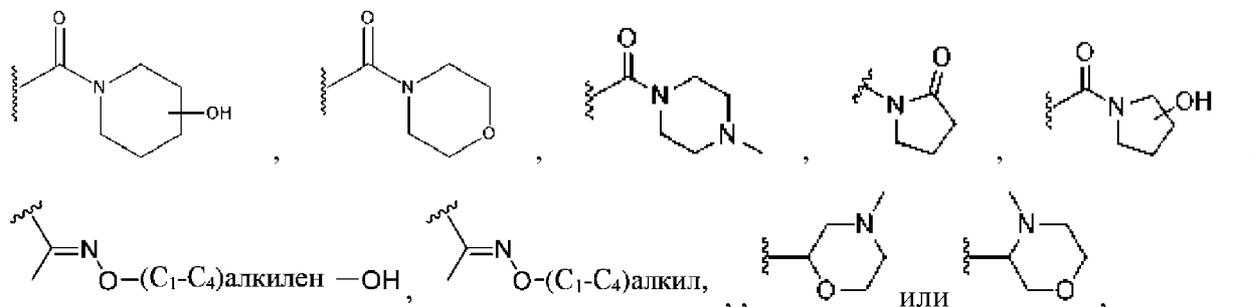
R_{15} и R_{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо R_{29} , содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O и N, где R_{29} необязательно замещен R_{30} ; и

каждый из R_{26} , R_{28} и R_{30} независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси, NR_cR_d , OH или =O; или

два из каждого R_{26} , R_{28} , R_{30} и R_{32} вместе, если присоединены к одному и тому же атому, образуют (C_4-C_7) спироциклоалкил или 4-7-членное спирогетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из O, N и S; и

каждый из R_c и R_d независимо представляет собой H, галоген или (C_1-C_4) алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, фторэтил, фторметил, дифторметил, дифторэтил, трифторметил, трифторэтил, цианоэтил, $-C(O)NH_2$, N, N-диметилкарбоксамидо, метоксиацетил, метоксипропаноил, ацетил, пропаноил, метилкарбоксил, этилкарбоксил, диметиламинометил, диметиламиноэтил, метоксидифторэтил, этоксидифторэтил, метоксифторэтил, гидроксидифторэтил, метоксидифторэтил, гидроксиметил, гидроксизтил, гидроксиметоксиэтил, диметиламино, диметиламидо, CN, цианоэтил, метил-(гидрокси)этиламино, метилсульфонилметил, метилтиоэтил, метилтиометил, $-N((C_1-C_4)алкил)C(O)метилен-(C_1-C_4)алкокси$, $-C(O)N(CH_3)этилен-OH$, гидроксиметоксиэтил, диметоксилэтил, фтор (C_1-C_4) алкил, замещенный (C_1-C_4) алкокси, дифтор (C_1-C_4) алкил, замещенный (C_1-C_4) алкокси, трифтор (C_1-C_4) алкил, замещенный (C_1-C_4) алкокси, трифтор (C_1-C_4) алкил, замещенный гидрокси (C_1-C_4) алкокси, $-NR_{11}R_{12}$, $-(C_1-C_4)алкилен-NR_{13}R_{14}$, гидрокси $(C_1-C_4)алкокси(C_1-C_4)алкил$, гидрокси $(C_1-C_4)алкокси$, $(C_1-C_4)алкоксиацетил$, $(C_1-C_4)алкоксипропионоил$, метоксиметил, метоксиэтил, морфолинил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, $-C(O)(C_1-C_3)алкилен(C_1-C_4)алкокси$, $-C(O)N(CH_3)метоксиэтил$, N, N-диметилметоксиэтил, $(C_1-C_4)алкил$, замещенный двумя $(C_1-C_4)алкокси$ группами, метоксикарбонилметил,



где $-(C_1-C_4)алкилен-NR_{13}R_{14}$ замещен при атоме углерода $(C_1-C_4)алкилена$ с помощью OH или $(C_1-C_4)алкокси$; и

каждый из R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} независимо представляет собой H, $(C_1-C_4)алкил$ или $-(C_1-C_4)алкилен-OH$.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R₃ представляет собой фторэтил, дифторэтил, трифторметил, гидроксиметоксиэтил, метокси-N, N-диметиламиноэтил, N, N-диметилкарбоксамидо.

14. Соединение по п. 1, выбранное из

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо;

5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо;

3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

2-(5-бром-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

2-(3-бром-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

2-(5-бром-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-

метоксиэтан-1-она;

1-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонитрила;

6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(S)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6,7-дихлор-2-(3-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

(R)-6,7-дихлор-2-(5-(1-фтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-

ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дифтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-7-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;
- 6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;
- этил-5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;
- этил-3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата;
- 5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;
- 5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;
- 3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;
- 5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
- 5,6-дихлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;
- 2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;

2-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-1-ил)этан-1-ола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-метокси-1-(2-метоксиэтил)-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилата;

этил-3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата;

метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетата;

метил-2-(5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетата;

метил-2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)ацетата;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-карбоксамид;

7-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-карбоксамид;

5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

5-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

3-(6-хлор-5-метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;

4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

- 4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
- 4,5-дихлор-1-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-5-ола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-ола;
- 6-хлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-ола;
- 5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила;
- 5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбонитрила;
- 3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбонитрила;
- (5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола;
- (5-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанола;
- (3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метанола;
- 2-(3-(6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)этан-1-ола;
- 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;
- 6,7-дихлор-3-(1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;
- 5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- 5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;
- 3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;
- 5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N-(2-

ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(метоксиметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(метоксиметил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1Н-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-((метилсульфонил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-3-(1Н-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-((метилсульфонил)метил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-1Н-индола;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метоксиэтан-1-она;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(3-фтор-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола;

6-хлор-7-фтор-2-(5-фтор-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола;

4-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)морфолина;

4-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)морфолина;

4-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)морфолина;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-

(1H-пиразол-4-ил)-1H-индола;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-5-этокси-7-фтор-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она;

2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(R)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(R)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(S)-2-(5-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

(S)-2-(3-(6-хлор-7-фтор-5-метокси-1-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-метокси-N, N-диметилэтан-1-амин;

3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;

3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;

3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-5-ола;

3-(6,7-дихлор-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-3-ил)изоксазол-5-ола;

3-(6,7-дихлор-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-3-

1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-

1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-она;

1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-

1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-она;

5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6-хлор-7-циано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

5-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

3-(6,7-дифтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-
диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-
индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-
индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-
индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-
индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-
индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-
индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-
ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-
ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-
ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-
ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-
ил)-1H-индола;

5,6-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-

ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6,7-дихлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-(дифторметокси)-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-5-циклопропокси-3-(1H-имидазол-1-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-

1H-индол-5-ола;

6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-2-(5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-5-ола;

5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

3-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;

6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-гидрокси-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-5-гидрокси-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

6-хлор-2-(5-(2-гидроксиэтил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-7-карбонитрила;

2-(5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(5-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-ола;

2-(3-(6-хлор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этан-1-ола;

5-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

5-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

3-(6,7-дициано-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-N, N-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид;

4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолина;

4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)морфолина;

4-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)морфолина;

(S)-4-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-

1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(S)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(S)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(R)-6-(1-(5-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

(R)-6-(1-(3-(6-хлор-7-фтор-3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

16. Комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и одно или несколько терапевтически активных средств.

17. Способ модулирования активности cGAS у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера.

18. Способ лечения заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома Айкарди-Гутьерес, наследственной ознобленной волчанки, RVCL (аутосомная доминантная ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), дерматомиозита, синдрома Шегрена (SS), ревматоидного артрита (RA), возрастной макулярной дистрофии (AMD), болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), воспаления легкого, острого воспаления легкого, идиопатического легочного фиброза, фиброза печени и почки, неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, эндомикардиального фиброза, острого и хронического повреждения почки, подоцитопатии, ассоциированной с APOL1, острого панкреатита, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (IBD), хронической обструктивной болезни легкого (COPD), сепсиса, физиологического старения и старения.

19. Способ по п. 18, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из синдрома Айкарди-Гутьерес (AGS), васкулита, системной красной волчанки (SLE), наследственной ознобленной волчанки и синдрома Шегрена.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

21. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома Айкарди-Гутьерес, наследственной ознобленной волчанки, RVCL (аутосомная доминантная ретиальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), дерматомиозита, синдрома Шегрена (SS), ревматоидного артрита (RA), возрастной макулярной дистрофии (AMD), болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), воспаления легкого, острого воспаления легкого, идиопатического легочного фиброза, фиброза печени и почки, неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, эндомикардиального фиброза, острого и хронического повреждения почки, подоцитопатии, ассоциированной с APOL1, острого панкреатита, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (IBD), хронической обструктивной болезни легкого (COPD), сепсиса, физиологического старения и старения.

22. Применение соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома Айкарди-Гутьерес, наследственной ознобленной волчанки, RVCL (аутосомная доминантная ретиальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), васкулита, системной красной волчанки (SLE), волчаночного нефрита (LN), дерматомиозита, синдрома Шегрена (SS), ревматоидного артрита (RA), возрастной макулярной дистрофии (AMD), болезни Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), воспаления легкого, острого воспаления легкого, идиопатического легочного фиброза, фиброза печени и почки, неалкогольного стеатогепатита (NASH), цирроза, эндомикардиального фиброза, острого и хронического повреждения почки, подоцитопатии, ассоциированной с APOL1, острого панкреатита, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (IBD), хронической обструктивной болезни легкого (COPD), сепсиса, физиологического старения и старения.

По доверенности