



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004101408/04, 20.06.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.06.2002(30) Конвенционный приоритет:
21.06.2001 GB 0115109.1

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 20.06.2008 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1086950 A1, 28.03.2001. WO 99/20624
A1, 29.04.1999. WO 00/17202 A1, 30.03.2000.
WO 98/47899 A1, 29.10.1998. RU 2157803 C2,
20.10.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 21.01.2004(86) Заявка РСТ:
GB 02/02799 (20.06.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/000688 (03.01.2003)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

КОКС Пол Джозеф (GB),
МАДЖИД Тахир Надим (GB),
ЛАЙ Джастин Йеун Квай (GB),
МОРЛИ Эндрю (GB),
АМЕНДОЛА Шелли (GB),
ДЕПРЕ Стефани Даниель (GB),
ЭДЛИН Крис (GB),
ГАРДНЕР Чарльз Дж. (GB),
КОМИНОС Доротеа (GB),
ПЕДГРИФТ Брайан Лесли (GB),
ХАЛЛИ Фрэнк (GB),
ГИЛЛЕСПИ Тимоти Алан (GB),
ЭДВАРДЗ Майкл (GB),
КЛЕРК Франсуа Фредерик (GB),
НЕМЕЧЕК Консепсьон (GB),
УЙЕ Оливер (GB),
ДАМУР Доминик (GB),
БУШАР Эрве (GB),
БЕЗАР Даниель (GB),
КАРРЕ Шанталь (GB)

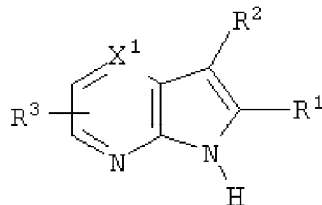
(73) Патентообладатель(и):

АВЕНТИС ФАРМА ЛИМИТЕД (GB)

(54) АЗАИНДОЛЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической
композиции, ингибирующей протеинкиназу,
включающей ингибирующее селективную киназу
количество соединения общей формулы (I):



(I)

где:

R¹ означает арил или индолил, причем
последний необязательно замещен одной или

более групп, выбранных из R⁴, -C(=O)-R, -C(=O)-
OR⁵, -C(=O)-NY¹Y² и -Z²R;

R² означает H;R³ означает H;

R⁴ означает C₁-C₆ алкил, необязательно
замещенный одним заместителем -C(=O)-NY¹Y²;

R⁵ означает H;R⁷ означает C₁-C₈алкил;R означает C₁-C₆алкил;

X¹ означает C-арил, C-гетероарил, такой как
пиридил или изоксазолил, причем последний может
быть необязательно замещен одним или
двумя C₁-C₆алкилами, C-гетероциклоалкил, такой
как морфолинил или пиперидинил, C-галоген, C-CN,
C-OH, C-Z²R, C-C(=O)-OR⁵, C-NY¹Y², C-C(=O)-
NY¹Y²;

Y^1 и Y^2 независимо означает H, арил, C_3-C_6 циклоалкил, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фенила, галогена, гетероцикла, такого как морфолинил, фурил, гидрокси, $-C(=O)-OR^5$, OR^7 ;

или группа $-NY^1Y^2$ может образовывать морфолинил, пиперидил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из OH, C_1-C_6 алкила;

Z означает O;

И где арил как группа или часть группы означает необязательно замещенный одним или двумя заместителями моноциклический ароматический C_6 карбоциклический фрагмент, где заместитель выбран из галогена или C_1-C_6 алкокси,

$C(-O)-OR^5$;

За исключением соединений:

4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина,

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина,

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрила,

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, или

2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрила.

что позволяет использовать ее для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительного заболевания.

8 н. и 43 з.п. ф-лы, 9 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)*C07D 487/04* (2006.01)*A61K 31/437* (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004101408/04, 20.06.2002**(24) Effective date for property rights: **20.06.2002**(30) Priority:
21.06.2001 GB 0115109.1(43) Application published: **20.04.2005**(45) Date of publication: **20.06.2008 Bull. 17**(85) Commencement of national phase: **21.01.2004**(86) PCT application:
GB 02/02799 (20.06.2002)(87) PCT publication:
WO 03/000688 (03.01.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**KOKS Pol Dzhozef (GB),
MADZHID Takhir Nadim (GB),
LAJ Dzhashtin Jeun Kvaj (GB),
MORLI Ehndrju (GB),
AMENDOLA Shelli (GB),
DEPRE Stefani Daniel' (GB),
EhDLIN Kris (GB),
GARDNER Charl'z Dzh. (GB),
KOMINOS Dorotea (GB),
PEDGRIFT Brajan Lesli (GB),
KhALLI Frehmk (GB),
GILLESPI Timoti Alan (GB),
EhDVARZ Majkl (GB),
KLERK Fransua Frederik (GB),
NEMEChEK Konsep'son (GB),
UJE Oliver (GB),
DAMUR Dominik (GB),
BUSHAR Ehrve (GB),
BEZAR Daniel' (GB),
KARRE Shantal' (GB)**

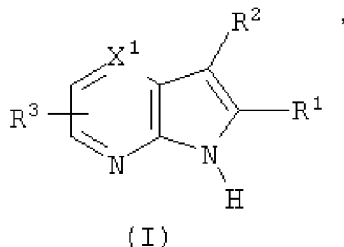
(73) Proprietor(s):

AVENTIS FARMA LIMITED (GB)(54) **ASAINDOLES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical formulation inhibiting protein kinase, containing inhibiting selective kinase compound amount of general formula (I):



where: R means aryl or indolyl, and the latter is optionally substituted with one or more groups selected from R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ and $-Z^2R$; R^2 means H; R^3 means H; R^4 means C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one substitute $-C(=O)-NY^1Y^2$; R^5 means H; R^7 means C_1-C_6 alkyl; R means C_1-C_6 alkyl; X^1 means C-aryl, C-heteroaryl, such as pyridile or

isoxasolyl, and the latter is optionally substituted with one or two C_1-C_6 alkyls, C-heterocycloalkyl, such as morpholinile or peperidynil, C-halogen, C-CN, C-OH, C- Z^2R , C-C(=O)- OR^5 , C- NY^1Y^2 , C-C(=O)- NY^1Y^2 ; Y^1 and Y^2 means regardless H, aryl, C_3-C_6 cycloaryl, C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with one group selected from phenyl, halogen, heterocyclil, such as morpholinile, phurile, hydroxyl, $-C(=O)-OR^5$, OR^7 ; or group- NY^1Y^2 can form morpholinile, peperidynil, optionally substituted with one or two substitutes selected from OH, C_1-C_6 alkyl; Z means O; where aryl as group or part of group means optionally substituted with one or two substitutes monocyclic aromatic C_6 carbocyclic fragment, where substitute is selected from halogen or C_1-C_6 alkoxy, C(=O)- OR^5 ; except compounds: 4-chlorine-2-(4-tert-butylphenyl)-1H-pyrrole[2,3-b]pyridine, 2-(5-methoxy-1-methyl-1H-indole-3-yl)-4-phenyl-1H-pyrrole[2,3-b]pyridine, 2-(5-methoxy-1-methyl-1H-indole-3-yl)-1H-pyrrole[2,3-b]pyridine-4-carbonitrile, 4-

chlorine-2-(5- methoxy-1 -methyl-1H-indole-3-il)-
1H- pyrrole[2,3-b]pyridine, or 2-(5- methoxy-1H-
indole-3-il)-1H- pyrrole[2,3-b]pyridine -4- carbonitrile.

EFFECT: application of compound for production
of medicinal agent for inflammatory disease.
51 cl, 9 tbl, 148 ex

RU 2 3 2 6 8 8 0 C 2

RU 2 3 2 6 8 8 0 C 2

Настоящее изобретение относится к замещенным азаиндолам, к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к их фармацевтическому применению при лечении болезненных состояний, которые можно регулировать, ингибируя протеинкиназы.

Протеинкиназы принимают участие в актах передачи сигналов, которые регулируют активацию, рост и дифференцирование клеток в ответ на внеклеточные медиаторы и на изменение окружения. Обычно эти киназы подразделяют на несколько групп: те, которые предпочтительно фосфорилируют сериновые и/или треониновые остатки, и те, которые предпочтительно фосфорилируют тирозиновые остатки [S.K. Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Серин/треонин киназы включают, например, изоформы протеинкиназы C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495:28498] и группу циклин-зависимых киназ, таких как cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Тирозинкиназы включают, стягивающие мембраны рецепторы факторов роста, такие как эпидермальный рецептор фактора роста [S.Iwashita и M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], и внутриклеточные, нерецепторные киназы, такие как p56lck, p59fyn, ZAP-70 и csk киназы [C.Chan et. al., Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Чрезмерно высокая активность протеинкиназ сопутствует многим заболеваниям, возникающим в результате ненормальной клеточной функции. Это может проявляться либо непосредственно, либо косвенно, например, в виде отказа соответствующего контрольного механизма для киназы, связанной, например, с мутацией, сверх-экспрессией или неподходящей активацией фермента; или в виде избыточного или недостаточного продуцирования цитокинов или факторов роста, которые также принимают участие в трансдукции сигналов "выше" или "ниже" киназы. Во всех этих случаях можно ожидать, что селективное ингибирование действия киназы окажет благоприятное действие.

Тирозинкиназа селезенки (Syk) представляет собой 72-kDa цитоплазматическую протеинтирозинкиназу, которая экспрессируется в различных гемопоэтических клетках и является существенным элементом в ряде каскадов, которые связывают рецепторы антигенов с клеточными реакциями. Так, Syk играют центральную роль в передаче сигналов высокого сродства IgE рецептора, FcεRI, в тучных клетках и в передаче сигнала рецепторного антигена в Т и В лимфоциты. Схемы сигнальной трансдукции, характерные для тучных, Т и В клеток, имеют общие черты. Рецепторные домены связывания лиганда не обладают характерной активностью тирозинкиназы. Однако они взаимодействуют с передающими субъединицами, которые содержат активационный фрагмент на основе иммунорецептора тирозина (ITAM) [M.Reth, Nature, 1989, 338, pages 383-384]. Эти фрагменты присутствуют как в β, так и в γ субъединицах FcεRI, в ξ-субъединице Т клеточного рецептора (TCR) и в IgGα и IgGβ субъединицах В клеточного рецептора (BCR). [N.S.van Oers and A. Weiss, Seminars in Immunology, 1995, 7, pages 227-236]. После связывания антигена и полимеризации ITAM остатки фосфорилируются протеинтирозинкиназами семейства Src. Syk принадлежат к уникальному классу тирозинкиназ, которые содержат два гомологичных Src тандема, 2 (SH2) домена и С-терминальный каталитический домен. Эти SH2 домены связываются с высоким сродством с ITAM, и эта SH2-опосредствованная ассоциация Syk с активированным рецептором стимулирует активность Syk киназы и локализует Syk на мембране плазмы.

У мышей с дефицитом Syk ингибирована дегрануляция тучных клеток, что позволяет предположить, что это является важной целью для создания агентов, стабилизирующих тучные клетки [P.S.Costello, Oncogene, 1996, 13, pages 2595-2605]. Аналогичные исследования продемонстрировали критическую роль для Syk в BCR и TCR передаче сигналов [A.M.Cheng, Nature, 1995, 378, pages 303-306, (1995) и D.H.Chu et al., Immunological Reviews, 1998, 165, pages 167-180]. Кроме того, Syk по-видимому участвуют в выживании эозинофилов в ответ на IL-5 и GM-CSF [S.Yousefi et al., J. Exp. Med., 1996, 183, pages 1407-1414]. Несмотря на ключевую роль Syk в тучных клетках в передаче сигналов в BCR и Т клетках очень мало известно о механизме, с помощью которого Syk передает ниже эффекторы. Два адапторных белка, BLNK (В клеточный

линкерный белок, SLP-65) и SLP-76, как было показано, являются субстратами для Syk в В клетках и тучных клетках соответственно, и было постулировано, что они связывают Syk с расположенными ниже эффекторами [M.Lshiai et al., *Immunity*, 1999, 10, pages 117-125 and L.R.Hendricks-Taylor et al., *J.Biol. Chem.*, 1997, 272, pages 1363-1367]. Кроме того, Syk, по-видимому, играют важную роль в схеме передачи сигналов CD40, которая играет важную роль в пролиферации В клеток [M.Faris et al., *J.Exp. Med.*, 1994, 179, pages 1923-1931].

Кроме того, Syk участвует в активации тромбоцитов, стимулированных за счет низкого сродства IgG рецептора (Fc гамма-RIIA) или стимулированных коллагеном [F.Yanaga et al., *Biochem. J.*, 1995, 311, (Pt. 2) pages 471-478].

Фокальная адгезионная киназа (FAK) является нерецепторной тирозинкиназой, участвующей в схемах трансдукции интегрин-опосредствованного сигнала. FAK солокализуется с интегринами в сайтах фокального контакта и FAK активации, и ее тирозинфосфорилирование, как было продемонстрировано для многих типов клеток, зависит от связывания интегринов со своими внеклеточными лигандами. Результаты ряда исследований подтверждают гипотезу о том, что FAK ингибиторы могут оказаться полезными при лечении раковых заболеваний. Например, FAK-дефицитные клетки слабо мигрируют в ответ на химиотактические сигналы, и сверхэкспрессия С-терминального домена FAK блокирует распространение клеток, так же как и химиотактическую миграцию (Sieg et al, *J. Cell Science*, 1999, 112, 2677-2691; Richardson A. and Parsons T., *Cell*, 1997, 97, 221-231); кроме того, опухолевые клетки, обработанные FAK антисмысловыми олигонуклеотидами, теряют способность к присоединению, и претерпевают апоптоз (Xu et al, *Cell Growth Differ.* 1996, 4, 413-418). Сообщалось, что FAK сверхэкспрессированы при раковых заболеваниях простаты, молочной железы, щитовидной железы и легких. Уровень экспрессии FAK непосредственно коррелирует с опухолями, демонстрирующими наиболее агрессивный фенотип.

Ангиогенез, или образование новых кровеносных сосудов путем "прорастания" из существовавшей ранее сосудистой системы, имеет огромную важность для развития эмбриона и органогенеза. Избыточная неоваскуляризация наблюдается при ревматоидном артрите, диабетической ретинопатии и в процессе развития опухолей (Folkman, *Nat. Med.*, 1995, 1, 27-31). Ангиогенез является сложным многостадийным процессом, который включает активацию, миграцию, пролиферацию и выживание эндотелиальных клеток. Интенсивные исследования в области ангиогенеза опухолей в последние два десятилетия установили ряд терапевтических мишеней, включающих киназы, протеазы и интегрины, что привело к открытию многих новых анти-ангиогенных агентов, включая рецептор, содержащий встроенный домен киназы (KDR, известный также как VEGFR-2, рецептор-2 фактора роста сосудистого эндотелия), ингибиторы, некоторые из которых в настоящее время находятся в стадии клинической оценки (Jekunen, et al., *Cancer Treatment Rev.* 1997, 23, 263-286.). Ингибиторы ангиогенеза можно использовать в качестве основных, дополнительных и даже предупреждающих средств при появлении или возобновлении роста злокачественных опухолей.

Некоторые белки, участвующие в сегрегации хромосом и сборке веретен, были обнаружены в дрожжах и у дрозофил. Разрушение этих белков приводит к нарушению сегрегации хромосом и к образованию однополярных или разрушенных веретен. К этим киназам относятся IplI и Aurora киназы из *S.cerevisiae* и дрозофил соответственно, которые необходимы для деления центросом и сегрегации хромосом. Один гомолог дрожжевых IplI человека недавно был клонирован и охарактеризован различными лабораториями. Эта киназа, названная Aurora2, STK15 или BTAК, относится к семейству серин/треонинкиназ. Bischoff et al. показали, что Aurora2 является онкогенной и амплифицируется в колоректальных раках у человека (*EMBO J*, 1998, 17, 3052-3065). Она также была обнаружена, например, при раковых заболеваниях, включающих эпителиальные опухоли, такие как рак молочной железы.

Рецептор инсулиноподобного фактора роста типа 1 (IGF1R) является трансмембранным рецептором тирозинкиназы, который связывается главным образом с IGF1, но также и с

IGF2 и инсулином с меньшим сродством. Связывание IGF1 с его рецептором приводит к олигомеризации рецепторов, активации тирозинкиназы, межмолекулярному рецепторному автофосфорилированию и фосфорилированию клеточных субстратов (двумя основными субстратами для них являются IRS1 и Shc). Лиганд-активированные IGF1R индуцируют

5 митогенную активность в нормальных клетках. В некоторых клинических сообщениях подчеркивается важная роль схемы IGF-I в развитии опухолей у человека: (i) сверхэкспрессия IGF-I-R часто обнаруживается в различных опухолях (например, при раке молочной железы, раке толстой кишки, раке легких, раке кожи, при саркоме) и часто ассоциируется с агрессивным фенотипом; (ii) высокие концентрации циркулирующих IGF1

10 хорошо коррелируют с риском возникновения рака простаты, легких и молочной железы; (iii) эпидемиологические исследования рассматривают IGF1 аксис как фактор предрасположенности в патогенезе рака молочной железы и простаты [Baserga R. The IGF-I receptor in cancer research, Exp Cell Res. (1999) 253:1-6; Baserga R. The contradictions of the IGF1-Receptor, Oncogene (2000) 19: 5574-81; Khandwala HM. et al. The effects of IGFs on tumorigenesis и neoplastic growth, Endocrine Reviews (2000) 21:215-44; Adams TE et al. Structure и function of the IGF 1 R, CMLS (2000) 57: 1050-93].

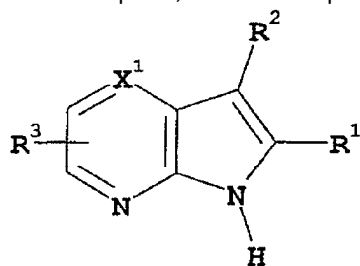
В международной патентной заявке PCT/US/00/15181, поданной 2 июня 2000, раскрыт ряд 2-замещенных бензимидазолов, индолов, бензоксазолов и бензотиазолов, которые, как

20 сообщается, можно использовать для ингибирования гибели клеток.

Авторы обнаружили новую группу замещенных азаиндолов, которые обладают ценными фармацевтическими свойствами, в частности способностью ингибировать протеинкиназы, более конкретно, способностью ингибировать Syk киназу, Aurora2, KDR, FAK и IGF1R.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединения общей формулы (I):

25



(I)

где

35

R¹ представляет арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более групп, выбранных из алкилендиокси, алкенила, алкенилокси, алкинила, арила, циано, галогена, гидроксигруппы, гетероарила, гетероциклоалкила, нитро, R⁴, -C(=O)-R, -C(=O)-OR⁵, -C(=O)-NY¹Y², -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-OR⁷, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -SO₂-NY¹Y² и -Z²R;

40

R² представляет водород, ацил, циано, галоген, низший алкенил, -Z²R⁴, -SO₂NY³Y⁴, -NY¹Y² или низший алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из арила, циано, гетероарила, гетероциклоалкила, гидроксигруппы, -Z²R⁴, -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-R, -CO₂R⁸, -NY³Y⁴, -N(R⁶)-C(=O)-R, -N(R⁶)-C(=O)-NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-OR⁷, -N(R⁶)-SO₂-R⁷, -N(R⁶)-SO₂-NY³Y⁴, -SO₂NY¹Y² и одного или более атомов галогена;

45

R³ представляет водород, арил, циано, галоген, гетероарил, низший алкил, -Z²R⁴, -C(=O)-OR⁵ или -C(=O)-NY³Y⁴;

R⁴ представляет алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен заместителем, выбранным из арила, циклоалкила, циано, галогена, гетероарила, гетероциклоалкила, -CHO (или их производного 5-, 6- или 7-членного циклического ацетала), -C(=O)-NY¹Y², -C(=O)-OR⁵, -NY¹Y², -N(R⁶)-C(=O)-R⁷, -N(R⁶)-C(=O)-NY³Y⁴, -N(R⁶)-

50

$\text{SO}_2\text{-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-Z}^3\text{R}^7$ и одной или более групп, выбранных из гидроксидов, алкокси и карбокси;

R^5 представляет водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил;

5 R^6 представляет водород или низший алкил;

R^7 представляет алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил;

R^8 представляет водород или низший алкил;

10 R представляет арил или гетероарил; алкенил; или алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил, каждый из которых необязательно замещен заместителем, выбранным из арила, циклоалкила, циано, галогена, гетероарила, гетероциклоалкила, -CHO (или их производного 5-, 6- или 7-членного циклического ацетала); $\text{-C(=O)-NY}^1\text{Y}^2$, -C(=O)-OR^5 , $\text{-NY}^1\text{Y}^2$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-Z}^3\text{R}^7$ и одной или более групп, выбранных из гидроксидов, алкокси и карбокси;

15 X^1 представляет N, CH, C-арил, C-гетероарил, C-гетероциклоалкил, C-гетероциклоалкенил, C-галоген, C-CN, C- R^4 , C- NY^1Y^2 , C-OH, C- Z^2R , C-C(=O)-R, C-C(=O)- OR^5 , C-C(=O)- NY^1Y^2 , C-N(R^8)-C(=O)-R, C-N(R^6)-C(=O)- OR^7 , C-N(R^6)-C(=O)- NY^3Y^4 , C-N(R^6)- $\text{SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$, C-N(R^6)- $\text{SO}_2\text{-R}$, C- $\text{SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$, C- NO_2 или C-алкенил или C-алкинил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из арила, циано, галогена, гидроксидов, гетероарила, гетероциклоалкила, нитро, $\text{-C(=O)-NY}^1\text{Y}^2$, -C(=O)-OR^5 , $\text{-NY}^1\text{Y}^2$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-OR}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-SO}_2\text{-NY}^1\text{Y}^2$ и $\text{-Z}^2\text{R}^4$;

25 Y^1 и Y^2 независимо представляют водород, алкенил, арил, циклоалкил, гетероарил или алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из арила, галогена, гетероарила, гетероциклоалкила, гидроксидов, $\text{-C(=O)-NY}^3\text{Y}^4$, -C(=O)-OR^5 , $\text{-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-C(=O)-NY}^3\text{Y}^4$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-R}^7$, $\text{-N(R}^6\text{)-SO}_2\text{-NY}^3\text{Y}^4$ и OR^7 ; или группа $\text{-NY}^1\text{Y}^2$ может образовывать циклический амин;

30 Y^3 и Y^4 независимо представляют водород, алкенил, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил; или группа $\text{-NY}^3\text{Y}^4$ может образовывать циклический амин;

Z^1 представляет O или S;

35 Z^2 представляет O или S(O) n ;

Z^3 представляет O, S(O) n , NR^6 ;

n означает ноль или целое число 1 или 2;

или соответствующие их N-оксиды, пролекарственные формы, биоизостеры кислоты, фармацевтически приемлемые соли или сольваты (например, гидраты) таких соединений; и их N-оксиды, пролекарственные формы и биоизостеры кислоты; вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами.

40 В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено выше, но исключая соединения, перечисленные ниже:

2-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

45 2-(4-бромфенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

метилэфир 4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензойной кислоты,

2-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

2-(4-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

5-метил-2-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

50 4-метил-2-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

2-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензойную кислоту,

2-(4-метоксифенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

2-(4-метилфенил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,

изопропиловый эфир 4-(3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензойной кислоты,
 2-фенил-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 5-бром-2-фенил-3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 6-хлор-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 6-хлор-4-метил-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 4-метил-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбоксальдегид,
 2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илацетонитрил,
 2-фенил-3-проп-1-енил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 4-метил-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбоксальдегид,
 диметил(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)амин,
 2,2'-дифенил-1Н,1'Н-[3,3']би[пирроло(2,3-*b*]пиридирил],
 2-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамид,
 3-аллил-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 (2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетонитрил,
 2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбальдегид,
 3-морфолин-4-илметил-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
 N-[2-(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)этил]ацетамид,
 6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин,
 6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин,
 6-(4-хлорфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин,
 6-(2-хлорфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин,
 3-метил-6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин,
 2-метил-6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин и
 7-метил-6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин.

Подразумевается, что в описании настоящего изобретения термин "соединения
 настоящего изобретения" и эквивалентные выражения включают соединения общей
 формулы (1), как было определено выше, причем это выражение включает
 пролекарственные формы, фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например
 гидраты, если это соответствует контексту. Аналогично ссылки на промежуточные
 соединения независимо от того, заявлены они сами или нет, включают их соли и
 сольваты, если это соответствует контексту. В целях уточнения, если это соответствует
 контексту, представлены конкретные примеры, но эти примеры являются просто
 иллюстративными и не предполагают исключения других, если они соответствуют
 контексту.

В том смысле, как использовано выше и далее во всем описании изобретения,
 встречающиеся термины, если нет других указаний, имеют следующие значения:

"Пациент" включает как человека, так и других млекопитающих.

"Биоизостера кислоты" означает группу, которая имеет химическое или физическое
 сходство и обладает аналогичными биологическими свойствами с карбоксильной группой
 (см. Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p 283 "Bioisosterism
 In Drug Design"; Yun, Hwdhak Sekye, 1993, 33, pages 576-579 "Application Of
 Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pages 34-38
 "Bioisosteric Replacement and Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham,
 Theochem, 1995, 343, pages 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab
 initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Примеры подходящих биоизостер
 кислот включают: -C(=O)-NHON, -C(=O)-CH₂OH, -C(=O)CH₂SH, -C(=O)-NH-CN, сульфо,
 фосфоно, алкилсульфонилкарбамоил, тетразолил, арилсульфонилкарбамоил,
 гетероарилсульфонилкарбамоил, N-метоксикарбамоил, 3-гидрокси-3-циклобутен-1,2-дион,
 3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазолидинил или гетероциклические фенолы, такие как 3-
 гидроксиизоксазолил и 3-гидрокси-1-метилпиразолил.

"Ацил" означает Н-СО- или алкил-СО-группу, в которой алкильная группа имеет
 указанные значения.

"Ациламино" представляет ацил-NH-группу, где ацил имеет указанные значения.

"Алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-

углерод двойную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной, содержащей от около 2 до около 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до около 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно от 2 до около 6 атомов углерода (например, 2-4 атома углерода) в цепи. Термин "разветвленный" в том смысле, как он использован, и во всем тексте означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной цепи; в данном случае к линейной алкенильной цепи. "Низший алкенил" означает от около 2 до около 4 атомов углерода в цепи, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил, циклогексилбутенил и деценил.

"Алкенилокси" представляет собой алкенил-О-группу, где алкенил имеет указанные выше значения. Примеры алкенилоксигрупп включают аллилокси.

"Алкокси" означает алкил-О-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры алкоксигрупп включают диформметокси, метокси, триформметокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси и гептокси.

"Алкоксикарбонил" означает алкил-О-СО-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры алкоксикарбонильных групп включают метокси- и этоксикарбонил.

"Алкил" означает, если нет других указаний, алифатическую углеводородную группу, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от около 1 до около 15 атомов углерода в цепи, необязательно замещенной одним или более атомов галогена. Конкретные алкильные группы содержат от 1 до около 6 атомов углерода.

"Низший алкил" как группа или часть низшей алкокси, низшей алкилтио, низшей алкилсульфинильной или низшей алкилсульфонильной группы означает, если нет других указаний, алифатическую углеводородную группу, которая может быть неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до около 4 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, гептил, октил, нонил, децил и додецил. Примеры алкильных групп, замещенных одним или более атомов галогена, включают триформметил.

"Алкилен" означает алифатический двухвалентный радикал, полученный из неразветвленной или разветвленной алкильной группы, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры алкиленовых радикалов включают метилен, этилен и триметилен.

"Алкилендиокси" означает -О-алкилен-О-группу, в которой алкилен имеет указанные выше значения. Примеры алкилендиоксигрупп включают метилендиокси и этилендиокси.

"Алкилсульфинил" означает алкил-SO-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Предпочтительными алкилсульфинильными группами являются те, в которых алкильная группа представляет собой C₁₋₄алкил.

"Алкилсульфонил" означает алкил-SO₂-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Предпочтительными алкилсульфонильными группами являются те, в которых алкильная группа представляет собой C₁₋₄алкил.

"Алкилсульфонилкарбамоил" означает алкил-SO₂-NH-C(=O)-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Предпочтительными алкилсульфонилкарбамоильными группами являются те, в которых алкильная группа представляет собой C₁₋₄алкил.

"Алкилтио" означает алкил-S-группу, в которой алкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры алкилтио групп включают метилтио, этилтио, изопропилтио и гептилтио.

"Алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-углеродную тройную связь, причем эта группа может быть неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от около 2 до около 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от 2 до около 12 атомов углерода в цепи; и более предпочтительно от 2 до около 6 атомов углерода (например, 2-4 атома углерода) в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, н-бутинил,

изобутинил, 3-метилбут-2-инил и н-пентинил.

"Ароил" означает арил-СО-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения. Примеры ароильных групп включают бензоил и 1- и 2-нафтоил.

"Ароиламино" означает ароил-NH-группу, где ароил имеет указанные выше значения.

5 "Арил" как группа или часть группы означает: (i) необязательно замещенный моноциклический или полициклический ароматический карбоциклический фрагмент от около 6 до около 14 атомов углерода, такой как фенил или нафтил; или (ii) необязательно замещенный частично насыщенный полициклический ароматический карбоциклический фрагмент, в котором арильная и циклоалкильная или циклоалкенильная
10 группа конденсированы вместе с образованием циклической структуры, такой как тетрагидронафтильное, инденильное или инданильное кольцо. За исключением случаев, когда даны другие определения, арильные группы могут быть замещены одним или более заместителями арильных групп, которые могут быть одинаковы или различны, где выражение "заместитель арильной группы" включает, например, ацил, ациламино, алкокси,
15 алкоксикарбонил, алкилендиокси, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтио, ароил, ароиламино, арил, ариалкилокси, ариалкилоксикарбонил, ариалкилтио, арилокси, арилоксикарбонил, арилсульфинил, арилсульфонил, арилтио, карбокси (или биоизостера кислоты), циано, галоген, гетероароил, гетероарил, гетероарилалкилокси, гетероароиламино, гетероарилокси, гидроксид, нитро,
20 трифторметил, $-NY^3Y^4$, $-CONY^3Y^4$, $-SO_2NY^3Y^4$, $-NY^3-C(=O)алкил$, $-NY^3SO_2алкил$ или алкил, необязательно замещенный арилом, гетероарилом, гидроксид, или $-NY^3Y^4$.

"Ариалкил" означает ариалкильную группу, в которой арильный и алкильный фрагменты имеют указанные выше значения. Предпочтительные ариалкильные группы содержат C_{1-4} алкильный фрагмент. Примеры ариалкильных групп включают бензил, 2-
25 фенетил и нафталинметил.

"Ариалкилокси" означает ариалкил-О-группу, в которой ариалкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры ариалкилоксигрупп включают бензилокси и 1- или 2-нафталинметокси.

"Ариалкилоксикарбонил" означает ариалкил-О-СО-группу, в которой ариалкил имеет указанные выше значения. Примером ариалкилоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил.
30

"Ариалкилтио" означает ариалкил-S-группу, в которой ариалкильная группа имеет указанные выше значения. Примером ариалкилтио группы является бензилтио.

"Арилокси" означает арил-О-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения. Примеры арилоксигрупп включают фенокси и нафтокси, каждая из которых
35 необязательно замещена.

"Арилоксикарбонил" означает арил-О-C(=O)-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения. Примеры арилоксикарбонильных групп включают феноксикарбонил и нафтоксикарбонил.

"Арилсульфинил" означает арил-SO-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения.
40

"Арилсульфонил" означает арил-SO₂-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения.

"Арилсульфонилкарбамоил" означает арил-SO₂-NH-C(=O)-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения.

45 "Арилтио" означает арил-S-группу, в которой арильная группа имеет указанные выше значения. Примеры арилтио групп включают фенилтио и нафтилтио.

"Азагетероарил" означает ароматический карбоциклический фрагмент, содержащий от около 5 до около 10 членов кольца, в котором один из членов кольца представляет собой азот, а другой член кольца выбран из углерода, кислорода, серы и азота. Примеры
50 азагетероарильных групп включают бензимидазолил, имидазолил, индазолинил, индолил, изохинолинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хинолинил, хиназолинил и тетрагидроиндолизинил.

"Циклический амин" означает 3-8 членную моноциклическую циклоалкильную кольцевую

систему, где один из атомов углерода кольца заменен азотом, и которая (i) может далее содержать группу, содержащую гетероатом, выбранную из O, S, SO₂ или NY⁷ (где Y⁷ представляет водород, алкил, арил, арилалкил, -C(=O)-R⁷ -C(=O)-OR⁷ или -SO₂R⁷); и (ii) может быть конденсирована с дополнительным арильным (например, фенилом), гетероарильным (например, пиридилом), гетероциклоалкильным или циклоалкильным кольцами с образованием бициклической или трициклической кольцевой системы. Примеры циклических аминов включают пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин, индолин, пириндолин, тетрагидрохиолин и подобные группы.

"Циклоалкенил" означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь, и содержащую от около 3 до около 10 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкенильных колец включают циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

"Циклоалкил" означает насыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 атомов углерода, необязательно замещенную оксо. Примеры моноциклических циклоалкильных колец включают C₃₋₈циклоалкильные кольца, такие как циклопропил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

"Циклоалкилалкил" означает циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильный и алкильный фрагменты имеют указанные выше значения. Примеры моноциклических циклоалкилалкильных групп включают циклопропилметил, цикlopентилметил, циклогексилметил и циклогептилметил.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительны фтор и хлор.

"Гетероарил" означает гетероарил-C(=O)-группу, в которой гетероарильная группа имеет указанные выше значения. Примеры гетероарильных групп включают пиридилкарбонил.

"Гетероариламино" означает гетероариол-NH-группу, в которой гетероарильный фрагмент имеет указанные выше значения.

"Гетероарил" как группа или часть группы означает: (i) необязательно замещенный ароматический моноциклический или полициклический органический фрагмент, содержащий от около 5 до около 10 членов в кольце, в котором один или более членов кольца представляет(представляют) элемент(элементы), отличающиеся от углерода, например азот, кислород или серу, (примеры таких групп включают группы бензимидазолила, бензтиазолила, фурила, имидазолила, индолила, индолизинила, изохазолила, изохиолинила, изотиазолила, оксадиазолила, пиазанила, пиридазинила, пиазолила, пиридила, пиримидинила, пирролила, хиазолинила, хиолинила, 1,3,4-тиадиазолила, тиазолила, тиенила и триазолила, необязательно замещенные одной или более группами арильных заместителей, как указано выше, если только нет других указаний); (ii) необязательно замещенный частично насыщенный полициклический гетерокарбоциклический фрагмент, в котором гетероарильная и циклоалкильная или циклоалкенильная группы конденсированы друг с другом с образованием циклической структуры (примеры таких групп включают пиринданильные группы, необязательно замещенные одним или более "заместителями арильных групп", как указано выше, если только нет других определений). Необязательные заместители включают один или более "заместителей арильных групп", как указано выше, если только нет других определений.

"Гетероарилалкил" означает гетероарилалкильную группу, в которой гетероарильный и алкильный фрагменты имеют указанные выше значения. Предпочтительные гетероарилалкильные группы содержат C₁₋₄алкильный фрагмент. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил.

"Гетероарилалкилокси" означает гетероарилалкил-O-группу, в которой гетероарилалкильная группа имеет указанные выше значения. Примеры гетероарилалкилокси групп включают необязательно замещенный пиридилметокси.

"Гетероарилокси" означает гетероарил-O-группу, в которой гетероарильная группа имеет указанные выше значения. Примеры гетероарилокси групп включают необязательно замещенный пиридилокси.

"Гетероарилсульфонилкарбамоил" означает гетероарил-SO₂-NH-C(=O)-группу, в

которой гетероарильная группа имеет указанные выше значения.

"Гетероциклоалкенил" означает циклоалкенильную группу, которая содержит один или более гетероатомов, или группу, содержащую гетероатом, выбранную из O, S и NY⁷.

"Гетероциклоалкил" означает: (i) циклоалкильную группу, содержащую от около 3 до 7 членов в кольце, которое содержит один или более гетероатомов или содержащих гетероатом групп, выбранных из O, S и NY⁷, и может быть необязательно замещено оксо; (ii) частично насыщенный полициклический гетерокарбоциклический фрагмент, в котором арильное (или гетероарильное) кольцо, каждое необязательно замещенное одним или более "заместителями арильных групп", и гетероциклоалкильная группа конденсированы вместе с образованием циклической структуры. (Примеры таких групп включают группы хроманила, дигидробензофуранила, индолинила и пириндолинила.)

"Гетероциклоалкилалкил" означает гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильные и алкильные фрагменты имеют указанные выше значения.

"Пролекарственная форма" означает соединение, которое превращается *in vivo* в результате метаболизма (например, в результате гидролиза) в соединение формулы (I), включая его N-оксиды. Например, сложный эфир соединения формулы (I), содержащий гидроксигруппу, в результате гидролиза *in vivo* может быть превращен в исходную молекулу. Альтернативно, сложный эфир соединения формулы (I), содержащий карбоксигруппу, может быть превращен в результате гидролиза *in vivo* в исходную молекулу.

Подходящими сложными эфирами соединений формулы (I), содержащих гидроксигруппу, являются, например, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксинафтолаты, 2,5-дигидроксibenзоаты, 2-гидроксиэтансульфонаты, ди-п-толуолтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и сложные эфиры хинной кислоты.

Подходящими сложными эфирами соединений формулы (I), содержащими карбоксигруппу, являются, например, раскрытые в публикации F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, page 379.

Подходящие сложные эфиры соединений формулы (I), содержащих как карбоксигруппу, так и гидроксигруппу в фрагменте -L¹-Y, включают лактоны, образованные при утрате воды между указанными карбокси- и гидроксигруппами. Примеры таких лактонов включают капролактоны и бутиролактоны.

Особенно подходящий класс сложных эфиров соединений формулы (I), содержащих гидроксигруппу, можно получить из фрагментов кислот, выбранных из тех, что раскрыты Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507, и включают замещенные (аминометил)бензоаты, например диалкиламинометилбензоаты, в которых две алкильные группы могут быть соединены вместе и/или прерываться атомом кислорода или необязательно замещенным атомом азота, например алкилированным атомом азота, особенно (морфилинометил)бензоаты, например, 3- или 4-(морфилинометил)бензоаты, и (4-алкилпиперазин-1-ил)бензоаты, например, 3- или 4-(4-алкилпиперазин-1-ил)бензоаты.

В тех случаях, когда соединения настоящего изобретения содержат карбоксигруппу или достаточно кислотную биоизостеру, можно получить соли присоединений оснований, которые являются простыми и более удобными формами для использования; на практике использование солевой формы практически эквивалентно использованию формы свободной кислоты. Основания, которые можно использовать для получения солей присоединения оснований, предпочтительно включают те, которые в результате присоединения свободной кислоты образуют фармацевтически приемлемые соли, то есть соли, катионы которых нетоксичны для пациента при фармацевтических дозах солей, так что благоприятные ингибирующие эффекты, присущие свободным основаниям, не обесцениваются побочными эффектами, которые приписывают катионам. Фармацевтически приемлемые соли, включая соли, полученные из щелочных и щелочноземельных металлов, в объеме настоящего изобретения включают те, которые получены со следующими основаниями: гидрид натрия, гидроксидом натрия,

гидроксидом калия, гидроксидом кальция, гидроксидом алюминия, гидроксидом лития, гидроксидом магния, гидроксидом цинка, аммиаком, этилендиамином, N-метилглюкамином, лизином, аргинином, орнитинном, холином, N,N'-дибензилэтилендиамином, хлорпрокаином, диэтаноламином, прокаином, N-бензилфенэтиламином, диэтиламином, пиперазином, трис-(гидроксиметил)аминометаном, гидроксидом тетраметиламмония и т.п.

Некоторые из соединений настоящего изобретения являются щелочными, и эти соединения можно использовать в форме свободного основания или в форме их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

Соли присоединения кислоты являются более удобной для использования формой; и на практике использование солевой формы практически эквивалентно использованию формы свободного основания. Кислоты, которые можно использовать для получения солей присоединения кислоты, предпочтительно включают те, которые в результате присоединения свободного основания образуют фармацевтически приемлемые соли, то есть соли, анионы которых являются нетоксичными для пациента в фармацевтических дозах солей, так что благоприятные ингибирующие эффекты, присущие свободным основаниям, не обесцениваются побочными эффектами, которые приписывают анионам. Хотя предпочтительны фармацевтически приемлемые соли указанных основных соединений, все соли присоединения кислот являются полезными в качестве источников форм свободных оснований, даже если конкретная соль сама по себе нужна только как промежуточный продукт, как, например, если соль получают только для целей очистки и идентификации, или если ее используют в качестве промежуточного соединения при получении фармацевтически приемлемой соли в процессах ионного обмена. Фармацевтически приемлемые соли в объеме настоящего изобретения включают соли, полученные из минеральных кислот и органических кислот, и включают гидрогалогениды, например гидрохлориды и гидробромиды, сульфаты, фосфаты, нитраты, сульфаматы, ацетаты, цитраты, лактаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксинафтоаты, 2,5-дигидроксibenзоаты, 2-гидроксиэтансульфонаты, ди-п-толуолтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, п-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы и соли хинной кислоты.

Помимо того что соли настоящего изобретения сами по себе полезны в качестве активных соединений, их можно использовать для целей очистки соединений, например, используя различия в растворимостях солей и исходных соединений, побочных продуктов и/или исходных веществ, с помощью известных специалистам способов.

Со ссылкой на приведенную выше формулу (I) далее приводятся конкретные и предпочтительные группы:

R^1 , в частности может, представлять необязательно замещенный гетероарил, особенно необязательно замещенный азагетероарил. Примеры необязательно замещенных азагетероариллов включают индолил, пиридил, пирролил, пиразолил, хинолинил, изохинолинил, имидазолил, индазолил, индолизинил, тетрагидроиндолизинил и индазолинил. Необязательные заместители включают одну или более групп, выбранных из алкилендиокси, алкенила, алкенилокси, арила, циано, галогена, гидроксигетероарила, гетероциклоалкила, R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-OR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-NY^1Y^2$ и $-OR$. R^1 более предпочтительно представляет необязательно замещенный индолил, необязательно замещенный индолизинил или необязательно замещенный пирролил. R^1 еще более предпочтительно представляет необязательно замещенный индол-3-ил, индолизин-1-ил, необязательно замещенный пиррол-3-ил, необязательно замещенный индол-2-ил или необязательно замещенный пиррол-2-ил.

R^1 может также представлять необязательно замещенный арил, особенно необязательно замещенный фенил. Необязательные заместители включают одну или более групп, выбранных из алкилендиокси, галогена, гетероарила, гидроксигетероарила, R^4 , $-NY^1Y^2$ и $-OR$. R^1 еще более предпочтительно представляет 4-замещенный фенил, особенно 4-трет-арилбутилфенил.

R^2 может предпочтительно представлять водород.

R^2 может также предпочтительно представлять ацил.

R^2 может также предпочтительно представлять галоген.

R^2 может также предпочтительно представлять низший алкил, необязательно замещенный циано, галогеном, гидроксигруппой, гетероариллом, $-C(=O)-NY^1Y^2$, тетразолилом, $-C(=O)-R$, $-CO_2R^8$, $-NY^3Y^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R$, $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ или $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$.

R^2 может также предпочтительно представлять низший алкенил.

R^3 может предпочтительно представлять водород.

R^3 может также предпочтительно представлять необязательно замещенный арил, особенно необязательно замещенный фенил.

R^3 может также предпочтительно представлять $-C(=O)-OR^5$ (например, $-C(=O)-OH$).

R^3 может также предпочтительно представлять низший алкил (например, метил).

X^1 может предпочтительно представлять N.

X^1 может также предпочтительно представлять CH.

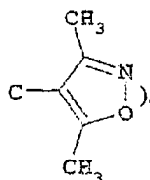
X^1 может также предпочтительно представлять C-галоген, особенно C-Cl.

X^1 может также предпочтительно представлять C-CN.

X^1 может также предпочтительно представлять C-OH.

X^1 может также предпочтительно представлять C-арил (например, C-фенил).

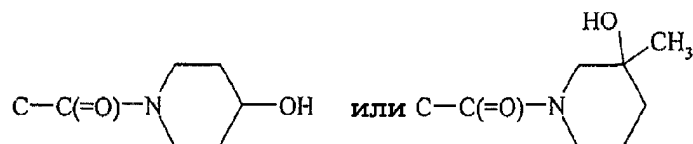
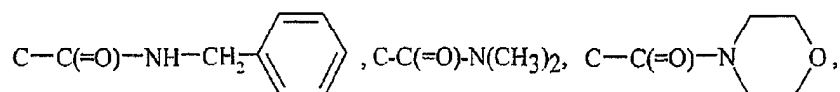
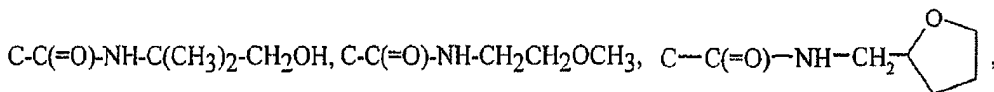
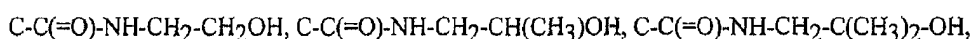
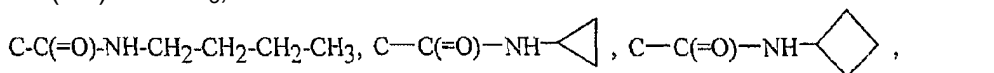
X^1 может также предпочтительно представлять C-гетероарил, особенно C-азагетероарил (например, C-пиридил,



X^1 может также предпочтительно представлять $C-Z^2R$, особенно C-низший алкокси, более предпочтительно $C-OCH_3$.

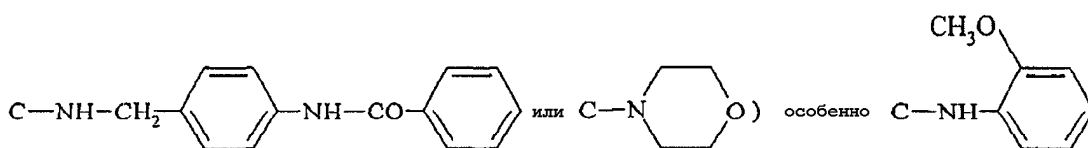
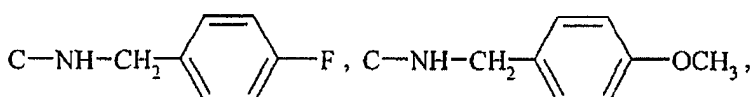
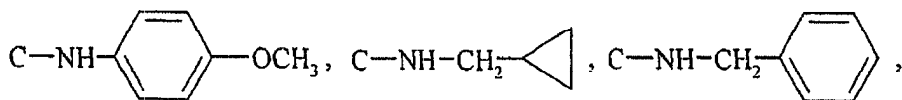
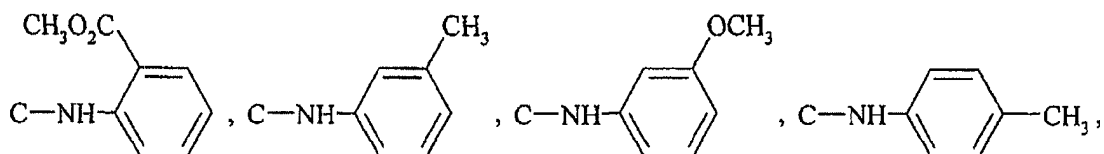
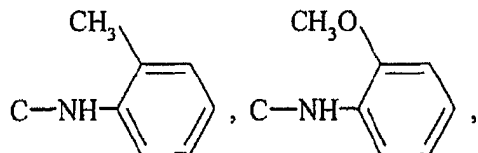
X^1 может также предпочтительно представлять $C-C(=O)-OR^5$, особенно $C-C(=O)-OH$ или $C-C(=O)-OtBu$.

X^1 может также предпочтительно представлять $C-C(=O)-NY^1Y^2$, особенно $C-C(=O)-NH_2$, $C-C(=O)-NH-CH_3$,

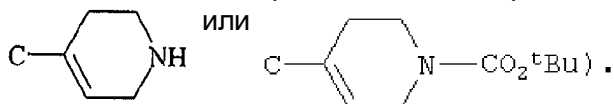


особенно предпочтительно $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$.

X^1 может также предпочтительно представлять $C-NY^1Y^2$,

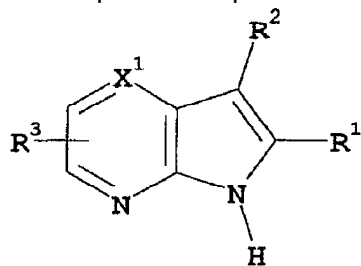


X^1 может также предпочтительно представлять C-гетероциклоалкенил (например,



Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все подходящие комбинации представленных в данном описании конкретных и предпочтительных групп.

Конкретный вариант настоящего изобретения представляет соединение формулы (I)



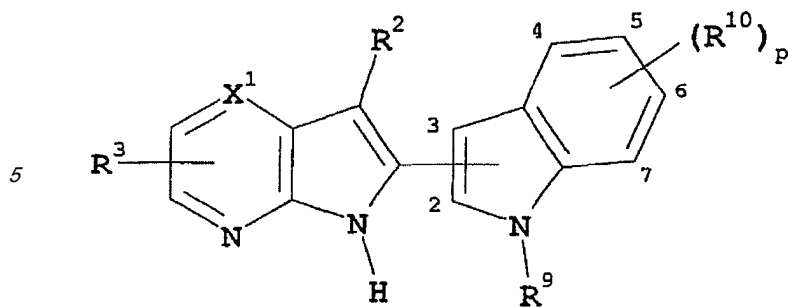
(I)

где:

R^1 представляет арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из алкилендиокси, алкенила, алкенилокси, алкинила, арила, гидрокси, гетероарила, гетероциклоалкила, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^3\text{Y}^4$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{NY}^3\text{Y}^4$ и $-\text{SO}_2-\text{NY}^1\text{Y}^2$;

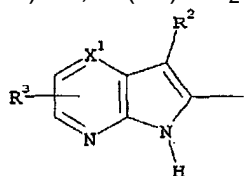
или N-оксид, пролекарственную форму, биоизостеру кислоты, фармацевтически приемлемую соль или сольват такого соединения; или N-оксид, пролекарственную форму или биоизостеру кислоты такой соли или сольвата.

Наиболее предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1a):



(1a)

в которой R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения; R^9 представляет водород, алкенил или R^4 ; R^{10} представляет алкенилокси, карбокси (или биоизостеру кислоты), циано, галоген, гидроксигруппы, гетероарил, R^4 , $-C(=O)-R$, $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^4$, $-N(R^6)-C(=O)-R^7$, $-N(R^6)-SO_2-R^7$ или $-NY^1Y^2$; p означает ноль или целое число 1 или 2; и остаток присоединен в положении 1 или 3 индольного кольца; и их



соответствующие N-оксиды, и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и их пролекарственные формы.

Предпочтительны соединения формулы (1a), в которой R^2 представляет водород.

Предпочтительны соединения формулы (1a), в которой R^3 представляет водород.

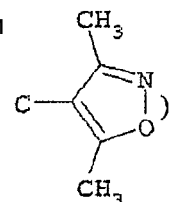
Предпочтительны соединения формулы (1a), в которой X^1 представляет:

(i) N;

(ii) CH;

(iii) C-арил (например, C-фенил);

(iv) C-гетероарил, особенно C-азагетероарил (например, C-пиридил или



(v) C-галоген (например, C-Cl);

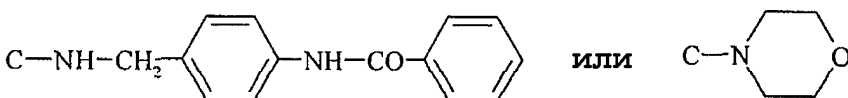
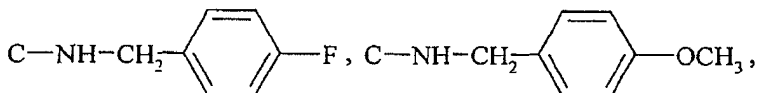
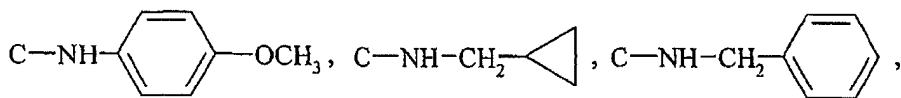
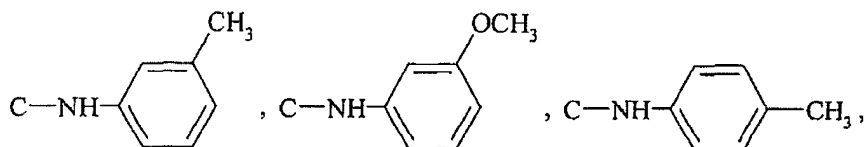
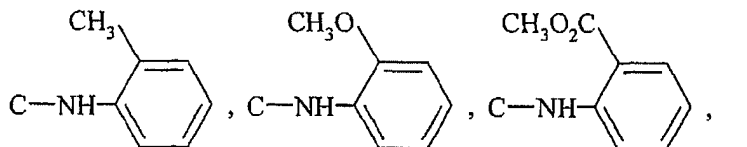
(vi) C-CN;

(vii) C- Z^2R , предпочтительно C-низший алкокси (например, C-OCH₃);

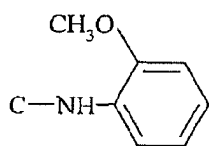
(viii) C-C(=O)-OR⁵, предпочтительно C-C(=O)-O^tBu;

(ix) C-C(=O)-NY¹Y² (например, C-C(=O)-NH-CH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH, C-C(=O)-NH-CH₂-CH(CH₃)OH, C-C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH, C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH или C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃) особенно C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH; или

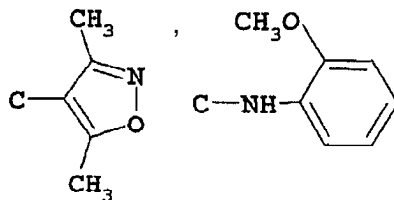
(x) C-NY¹Y² (например,



особенно предпочтительны. Соединения формулы (1a), в которой X^1



представляет N, C-H, C-CN,



или $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$

особенно предпочтительны.

Предпочтительны соединения формулы (1a), в которой R^9 представляет:

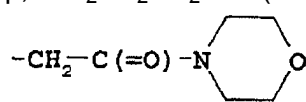
(i) водород;

(ii) C_{1-4} алкил [например, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$];

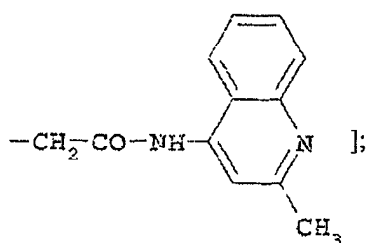
(iii) C_{1-4} алкил, замещенный гидроксигруппой [например, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$];

(iv) C_{1-4} алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$];

(v) C_{1-4} алкил, замещенный $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [например,



или



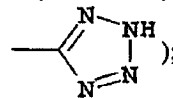
(vi) циклоалкилалкил, замещенный гидроксигруппой

[например, $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ предпочтительны. Особенно предпочтительны соединения

формулы (1а), в которой R^9 представляет водород, $-\text{CH}_3$, или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Предпочтительны соединения формулы (1а), в которой R^{10} представляет:

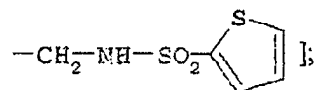
(i) карбокси или биоизостеру кислоты (например,



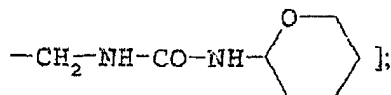
(ii) гидрокси;

(iii) алкил, замещенный карбокси [например $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$];

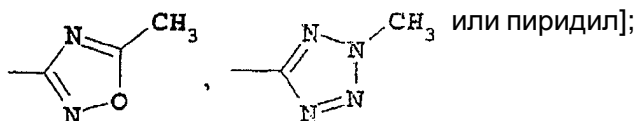
(iv) алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$ [например,



(v) алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{NY}^3\text{Y}^4$ [например,

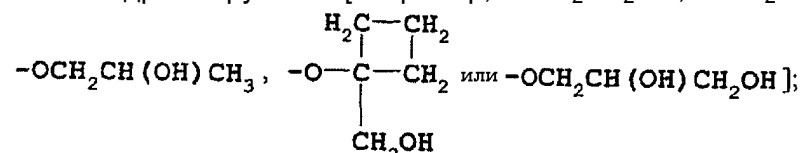


(vi) гетероарил [например,



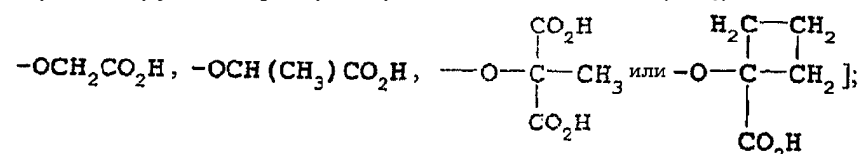
(vii) $-\text{OR}^4$, где R^4 представляет алкил [например, $-\text{OCH}_3$];

(viii) $-\text{OR}^4$ где R^4 представляет алкил или циклоалкилалкил, замещенный одной или более гидроксигруппами [например, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$,

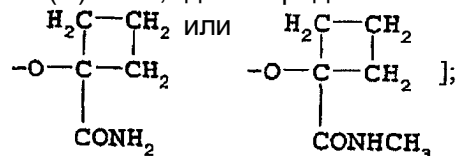


(ix) $-\text{OR}^4$ где R^4 представляет алкил, замещенный одной или более алкоксигруппами [например, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$];

(x) $-\text{OR}^4$, где R^4 представляет алкил или циклоалкил, замещенный одной или более карбоксигруппами [например, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$,



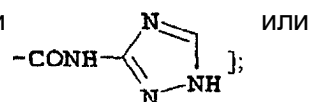
(xi) $-\text{OR}^4$, где R^4 представляет циклоалкил, замещенный $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [например,



(xii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ где R представляет алкил [например, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$];

(xiii) $-\text{C}(=\text{O})-$

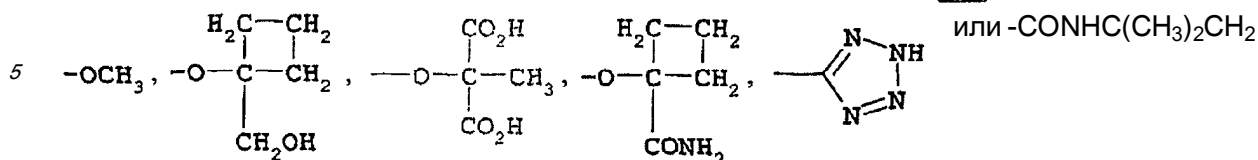
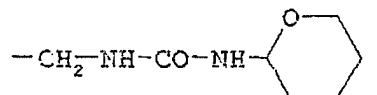
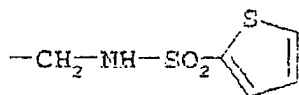
NY^1Y^2 [например, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ или



(xiv) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [например, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$].

Особенно предпочтительны соединения формулы (1а), в которой R^{10} представляет

карбокси, пиридил,

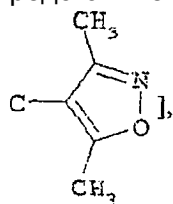


или $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$

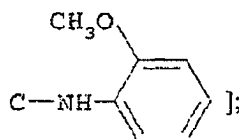
ОН, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$ или $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Если r означает 1, R^{10} предпочтительно присоединен в положении 5 или положении 6, индолильного кольца. Если r означает 2, группы R^{10} предпочтительно присоединены в положениях 5 и 6 индолильного кольца.

Предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1a), в которой: R^2 представляет водород; R^3 представляет водород; X^1 представляет CH, C-арил [например, C-фенил], C-гетероарил, [например, C-пиридил или C-галоген [например, C-Cl], C-CN, C-низший алкокси [например, C-OCH₃], C-



$\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$ [например, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OtBu}$], $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [особенно $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$], $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ или $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, более предпочтительно $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ или $\text{C}-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [особенно



R^9 представляет

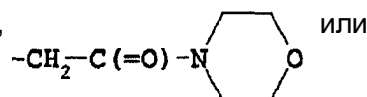
(i) водород;

(ii) C_{1-4} алкил [например, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$];

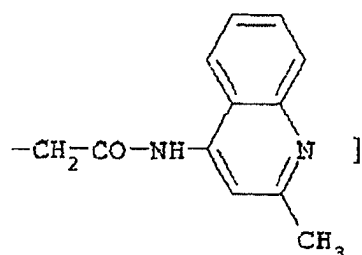
(iii) C_{1-4} алкил, замещенный гидрокси [например, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$];

(iv) C_{1-4} алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ [например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$];

(v) C_{1-4} алкил, замещенный $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [например,

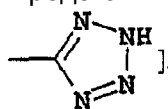


; или



(vi) циклоалкилалкил, замещенный гидрокси; R^{10} представляет

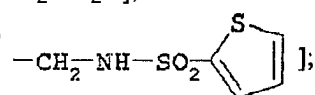
(i) карбокси или биоизостеру кислоты [например



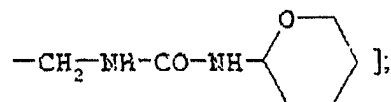
(ii) гидрокси,

(iii) алкил, замещенный карбокси [например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$];

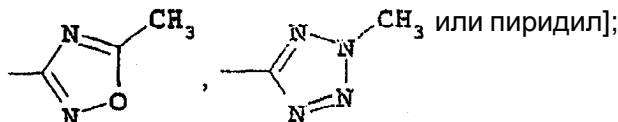
(iv) алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$ [например,



(v) алкил замещенный $-N(R^6)-CO-NY^3Y^4$ [например,



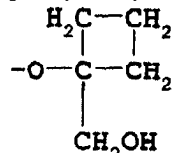
(vi) гетероарил [например,



(vii) $-OR^4$, где R^4 представляет алкил [например, $-OCH_3$];

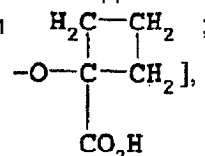
(viii) $-OR^4$, где R^4 представляет алкил или циклоалкилалкил, замещенный одной или более гидроксигруппами

[например, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, H_2C-CH_2 или $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$];

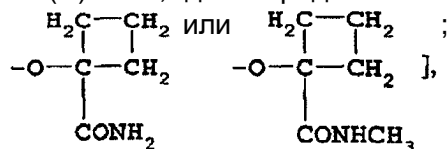


(ix) $-OR^4$, где R^4 представляет алкил, замещенный одной или более алкоксигруппами [например, $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$];

(x) $-OR^4$, где R^4 представляет алкил или циклоалкил, замещенный одной или более карбоксигруппами [например, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH(CH_3)CO_2H$ или



(xi) $-OR^4$, где R^4 представляет циклоалкил, замещенный $-C(=O)-NY^1Y^2$ [например,

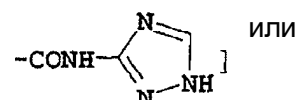


(xii) $-C(=O)-R$, где R представляет алкил [например, $-C(=O)-CH_3$];

(xiii) $-C(=O)-$

NY^1Y^2 [например, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH(CH_2OH)_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2OH$, $-C(=O)-NH-$

$CH_2-CH_2-CO_2H$, $-CONHCH_2CH_2OCH_3$, $-CONHCH_2CH_2CONH_2$ или



(xiv) $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ [например, $-NHC(=O)CH_3$]; группа R^{10} присоединена в положении 5 или положении 6 индолильного кольца, если r означает 1, и группы R^{10} присоединены в положении 5 и 6 индолильного кольца, если r означает 2; и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Другой предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1a), в которой: R^2 представляет водород; R^3 представляет водород; X^1 представляет N; R^9 представляет

(i) водород,

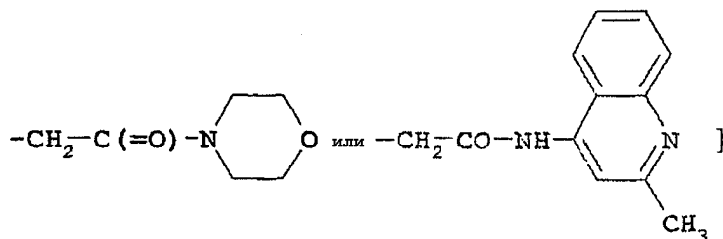
(ii) C_{1-4} алкил [например, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$],

(iii) C_{1-4} алкил, замещенный гидроксигруппой [например, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_2OH$],

(iv) C_{1-4} алкил, замещенный $-N(R^6)C(=O)-R^7$ [например, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$],

(v) C_{1-4} алкил, замещенный $-C(=O)-NY^1Y^2$ [например,

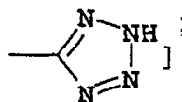
или



(vi) циклоалкилалкил, замещенный гидроксигруппой [например, $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$];

R¹⁰ представляет

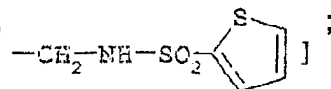
(i) карбокси или биоизостеру кислоты [например



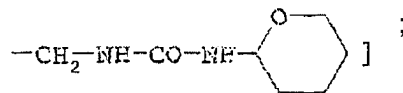
(ii) гидроксигруппы;

(iii) алкил, замещенный карбоксигруппой [например, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$];

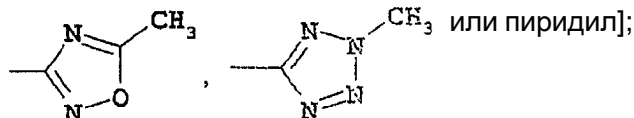
(iv) алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2\cdot\text{R}^7$ [например,



(v) алкил, замещенный $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{NY}^3\text{Y}^4$ [например,

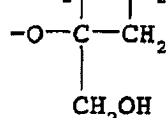


(vi) гетероарил [например,



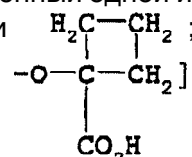
(vii) $-\text{OR}^4$, где R⁴ представляет алкил [например, $-\text{OCH}_3$];

(viii) $-\text{OR}^4$, где R⁴ представляет алкил или циклоалкилалкил, замещенный одной или более гидроксигруппами [например, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$];

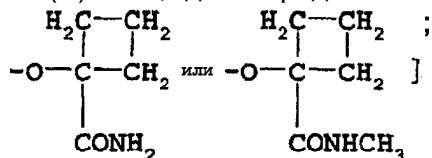


(ix) $-\text{OR}^4$, где R⁴ представляет алкил, замещенный одной или более алкоксигруппами [например, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$];

(x) $-\text{OR}^4$, где R⁴ представляет алкил или циклоалкил, замещенный одной или более карбоксигруппами [например, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ или

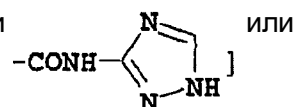


(xi) $-\text{OR}^4$, где R⁴ представляет циклоалкил, замещенный $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [например,



(xii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, где R представляет алкил [например, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$];

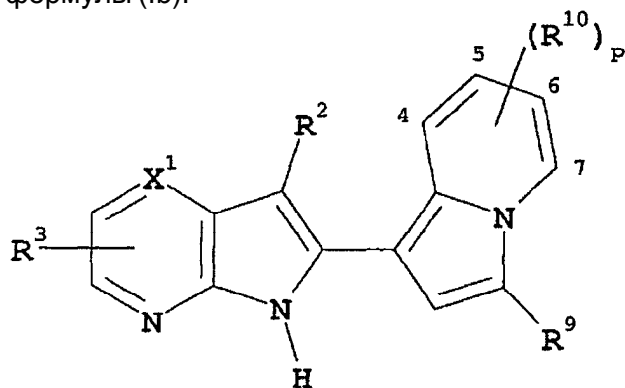
(xiii) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [например, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)\text{OH}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ или



(xiv) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ [например, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$];

группа R^{10} присоединена в положении 5 или в положении 6 индолильного кольца, если p означает 1, и группы R^{10} присоединены в положении 5 и 6 индолильного кольца, если p означает 2; и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Другой конкретной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (Ib):



(Ib)

в которой R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , X^1 и p имеет указанные выше значения, и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) соединений формулы (Ib) и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительны соединения формулы (Ib), в которой R^2 представляет водород.

Предпочтительны соединения формулы (Ib), в которой R^3 представляет водород.

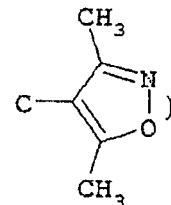
Предпочтительны соединения формулы (Ib), в которой X^1 представляет:

(i) N;

(ii) CH;

(iii) C-арил (например, C-фенил);

(iv) C-гетероарил, особенно C-азагетероарил (например, C-пиридил или



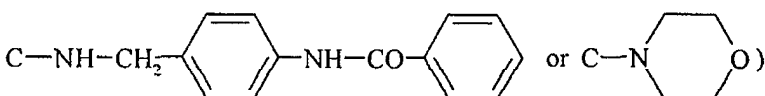
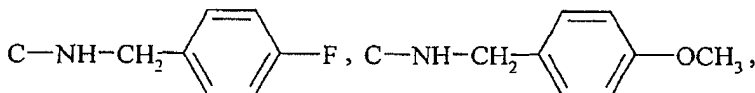
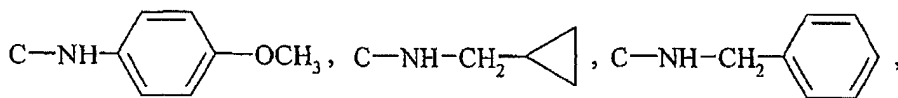
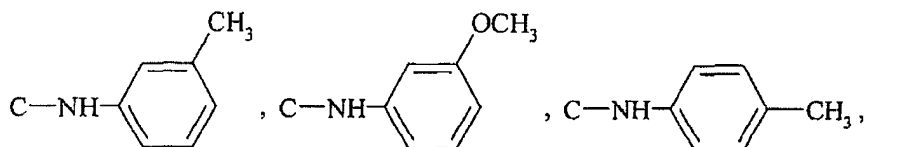
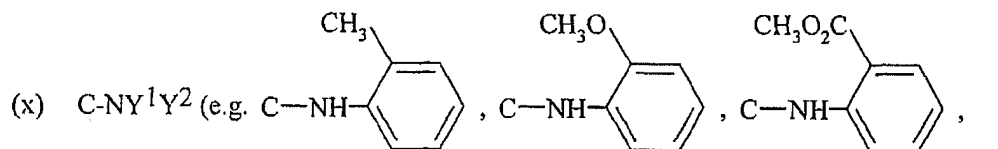
(v) C-галоген (например, C-Cl);

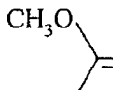
(vi) C-CN;

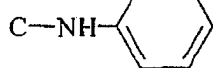
(vii) C- Z^2R , предпочтительно C-низший алкокси (например, C-OCH₃);

(viii) C-C(=O)-OR⁵, предпочтительно C-C(=O)-OtBu;

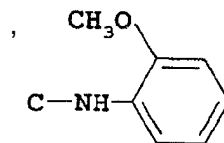
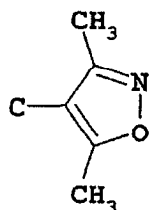
(ix) C-C(=O)-NY¹Y² (например, C-C(=O)-NH-CH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH, C-C(=O)-NH-CH₂-CH(CH₃)OH, C-C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH, C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH или C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃) особенно C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH; или



особенно  . Особенно предпочтительны соединения формулы (1b), в



которой X¹ представляет N, C-H, C-CN,



или C-C(=O)-NH-

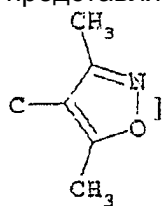
C(CH₃)₂-CH₂OH.

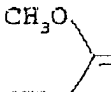
Предпочтительны соединения формулы (1b), в которой R⁹ представляет водород.

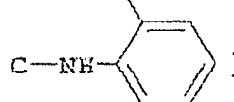
Предпочтительны также соединения формулы (1b), в которой R⁹ представляет C₁₋₄алкил [например, -CH₃].

Предпочтительны соединения формулы (1b), в которой r=0.

Предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1b), в которой: R² представляет водород; R³ представляет водород; X¹ представляет CH, C-арил [например, C-фенил], C-гетероарил, [например, C-пиридил или C-галоарил [например, C-Cl], C-CN, C-низший алкокси [например, C-OCH₃], C-



C(=O)-OR⁵ [например, C-C(=O)-O^tBu], C-C(=O)-NY¹Y² [особенно C-C(=O)-NH-CH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH], C-C(=O)-NH-CH₂-CH(CH₃)OH, C-C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH, C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH или C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃, более предпочтительно C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH] или C-NY¹Y² [особенно  ;

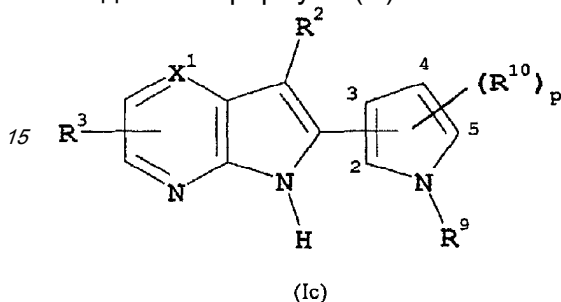


R⁹ представляет водород или C₁₋₄алкил [например, -CH₃]; r представляет ноль; и

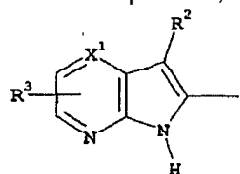
соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Другой предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1b), в которой: R^2 представляет водород; R^3 представляет водород; X^1 представляет N; R^9 представляет водород или C_{1-4} алкил [например, $-CH_3$]; p означает ноль; и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Другой предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1c):



в которой R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , X^1 и p имеет указанные выше значения, а остаток предпочтительно присоединен в положении 2 или 3 пиррольного кольца, и



группа $-(R^{10})_p$ присоединена предпочтительно в положении 4 или 5 пиррольного кольца, и соответствующие их N-оксиды и пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) соединений формулы (1c) и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительны соединения формулы (1c), в которой R^2 представляет водород.

Предпочтительны соединения формулы (1c), в которой R^3 представляет водород.

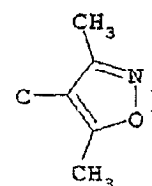
Предпочтительны соединения формулы (1c), в которой X^1 представляет:

(i) N;

(ii) CH;

(iii) C-арил (например, C-фенил);

(iv) C-гетероарил, особенно C-азагетероарил (например, C-пиридил или



(v) C-галоген (например, C-Cl);

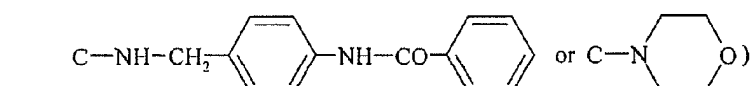
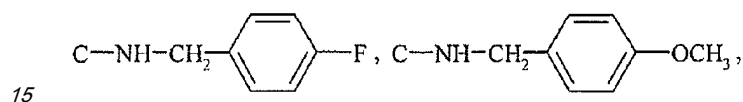
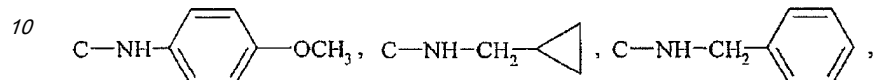
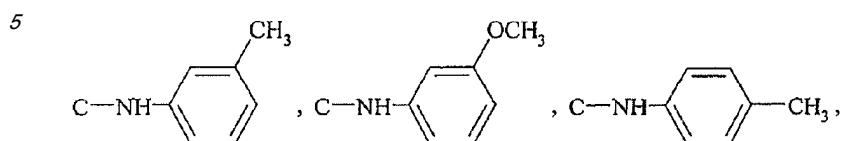
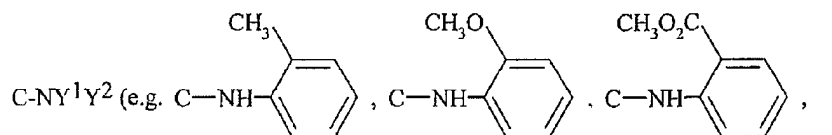
(vi) C-CN;

(vii) $C-Z^2R$, предпочтительно C-низший алкокси (например, C-OCH₃);

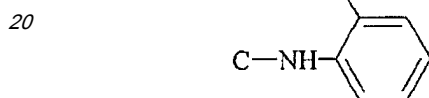
(viii) $C-C(=O)-OR^5$, предпочтительно $C-C(=O)-O^tBu$;

(ix) $C-C(=O)-NY^1Y^2$ (например, $C-C(=O)-NH-CH_3$, $C-C(=O)-NH-CH_2-CH_2OH$, $C-C(=O)-NH-CH_2-CH(CH_3)OH$, $C-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-OH$, $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ или $C-C(=O)-NH-CH_2CH_2OCH_3$) особенно $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$; или

(x)



особенно $C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$. Особенно предпочтительны соединения формулы (1с), в



которой X^1 представляет N, C-H, C-CN, $C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ или C-C(=O)-NH-



$C(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$.

Предпочтительны также соединения формулы (1с), в которой R^9 представляет C_{1-4} алкил [например, $-\text{CH}_3$].

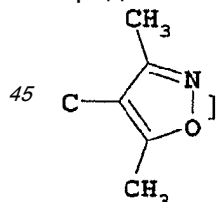
Конкретный вариант изобретения представлен соединениями формулы (1с), в которой R^9 представляет необязательно замещенный C_{1-4} алкил.

Предпочтительны соединения формулы (1с), в которой $p=1$.

Предпочтительны соединения формулы (1с), в которой R^{10} представляет арил [например, фенил].

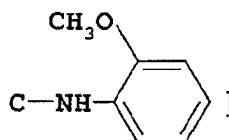
Конкретный вариант изобретения представлен соединениями формулы (1с), в которой R^{10} представляет необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

Предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1с), в которой: R^2 представляет водород; R^3 представляет водород; X^1 представляет CH, C-арил [например, C-фенил], C-гетероарил, [например, C-пиридил или C-галоген [например, C-Cl], C-CN, C-низший алкокси [например, C-OCH₃], C-



C(=O)-OR⁵ [например, C-C(=O)-OtBu], C-C(=O)-NY¹Y² [особенно C-C(=O)-NH-CH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH, C-C(=O)-NH-CH₂-CH(CH₃)OH, C-C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH, C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH или C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃], более предпочтительно C-C(=O)-NH-

$C(CH_3)_2-CH_2OH$] или $C-NY^1Y^2$ [особенно

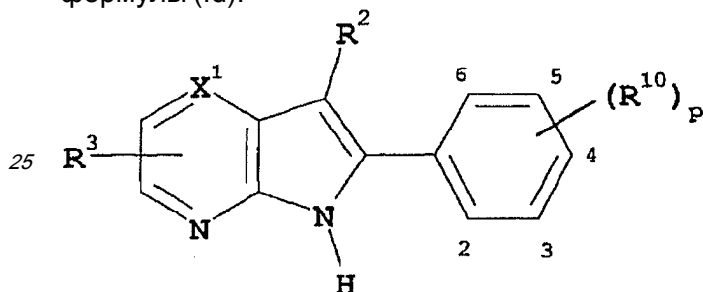


R^9 представляет C_{1-4} алкил [например, $-CH_3$]; $p=1$; R^{10} представляет арил [например, фенил], и соответствующие N-оксиды, и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Другой предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (1c), в которой: R^2 представляет водород; R^3 представляет водород; X^1 представляет N; R^9 представляет C_{1-4} алкил [например, $-CH_3$]; $p=1$; R^{10} представляет арил [например, фенил], и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Конкретный вариант настоящего изобретения представляют соединения формулы (1c), где R^9 представляет C_{1-4} алкил, замещенный алкокси, или C_{1-4} алкил, замещенный $-NY^1Y^2$; и R^{10} представляет необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный арил.

Другой конкретной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (Id):



(Id)

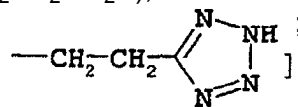
в которой R^2 , R^3 , R^{10} , X^1 и p имеет указанные выше значения, и соответствующие N-оксиды, и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительны соединения формулы (Id), в которой R^2 представляет:

- (i) водород;
- (ii) низший алкил (например, метил);
- (iii) низший алкил, замещенный $-CONY^1Y^2$ (например, $-CH_2CH_2CONH_2$ или $-CH_2CH_2CONHCH_3$);

(iv) низший алкил, замещенный карбокси (например, $-CH_2CH_2CO_2H$);

(v) низший алкил, замещенный тетразолилом (например,



(vi) низший алкил, замещенный гидроксиль (например, $-CH_2CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$);

(vii) низший алкил, замещенный $-N(R^6)-SO_2-R^7$ (например, $-CH_2CH_2CH_2NHSO_2CH_3$);

(viii) низший алкил, замещенный $-N(R^6)-C(=O)-R$ (например, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$); или

(ix) низший алкил, замещенный $-C(=O)-R$ (например, $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$).

Предпочтительны соединения формулы (Id), в которой R^3 представляет водород.

Предпочтительны соединения формулы (Id), в которой X^1 представляет N.

Предпочтительны соединения формулы (Id), в которой $p=1$.

Предпочтительны соединения формулы (Id), в которой R^{10} представляет алкил [например, трет-бутил].

R¹⁰ предпочтительно присоединен в положении 4.

Предпочтительной группой соединений настоящего изобретения являются соединения формулы (Id), в которой: R² представляет:

(i) водород;

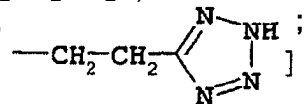
5 (ii) низший алкил (например, метил);

(iii) низший алкил,

замещенный -CONY¹Y² (например, -CH₂CH₂CONH₂ или -CH₂CH₂CONHCH₃);

(iv) низший алкил, замещенный карбокси (например, -CH₂CH₂CO₂H);

10 (v) низший алкил, замещенный тетразолилом (например,



(vi) низший алкил, замещенный гидроксильной группой (например, -CH₂CH₂CH₂OH или -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH);

(vii) низший алкил, замещенный -N(R⁶)-SO₂-R⁷ (например, -CH₂CH₂CH₂NHSO₂CH₃);

15 (viii) низший алкил, замещенный -N(R⁶)-C(=O)-R (например, -CH₂CH₂CH₂NHC(=O)CH₃); или

(ix) низший алкил, замещенный -C(=O)-R (например, -CH₂CH₂C(=O)CH₃);

R³ представляет водород; X¹ представляет N; p=1; R¹⁰ представляет алкил [например, трет-бутил] и R¹⁰ присоединен в положении 4; и соответствующие N-оксиды, и их пролекарственные формы; и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (I) выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (*C) в гетероароматическом

25 кольце одного из фрагментов (B103-B116), представленных в таблице 2. Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1a) выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (*C) в пятичленном

30 кольце одного из фрагментов (B1-B39 или B117-B123), представленных в таблице 2, и присоединения атома углерода (C*) фенильного кольца в одном из фрагментов (B1-B39 или B117-B123), представленных в таблице 2, к атому кислорода (*O) одного из фрагментов (C1-C19 или C79-C96), представленных в таблице 3.

Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1a) также выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (*C) в пятичленном

35 кольце одного из фрагментов (B1-B39 или B117-B123), представленных в таблице 2, и присоединения атома углерода (C*) фенильного кольца в одном из фрагментов (B1-B39 или B117-B123), представленных в таблице 2, к атому углерода (*C) одного из фрагментов (C20-C44, C47-C61, C65-C78 или C97), представленных в таблице 3. Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1a) выбраны также из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из

40 фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (*C) пятичленного кольца одного из фрагментов (B1-B39), представленных в таблице 2, и присоединения атома углерода (C*) фенильного кольца в одном из фрагментов (B1-B39), представленных в таблице 2, к одному из атомов азота (*N) фрагментов (C45, C62 или C63) или к атому водорода (*H, фрагмент C46), или к атому фтора (*F, фрагмент C64), представленных в таблице 3. Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1b) выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (*C) в пятичленном

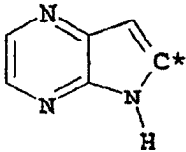
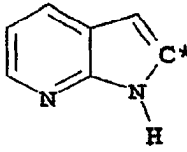
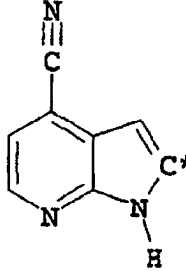
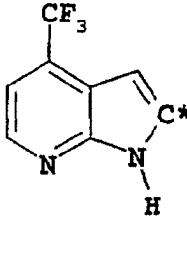
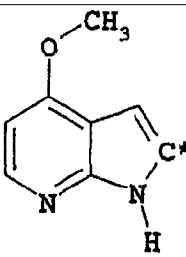
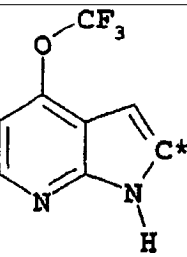
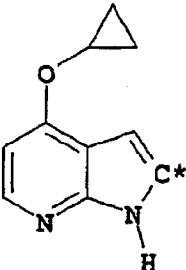
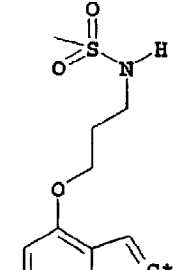
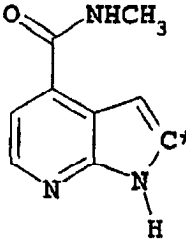
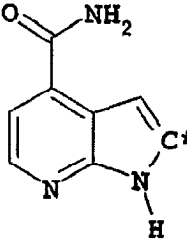
50 кольце одного из фрагментов индолизинов (B40 или B41), представленных в таблице 2, и присоединения атома углерода (C*) шестичленного кольца одного из фрагментов индолизина (B40 или B41), представленных в таблице 2, к (i) атому кислорода (*O)

одного из фрагментов (C1-C19 или C79-C96), (ii) атому углерода (*C) одного из фрагментов (C20-C44, C47-C61, C65-C78 или C97), (iii) атому азота (*N) одного из фрагментов (C45, C62 или C63), (iv) атому водорода (*H, фрагмент (C46)) или (v) атому фтора (*F, фрагмент C64), представленных в таблице 3.

5 Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1b) выбраны также из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (C*) в фрагменте индолизина (B42), представленных в таблице 2.

10 Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1c) выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1-A87), представленных в таблице 1, к атому углерода (C*) в одном из фрагментов пиррола (B43 B54), представленных в таблице 2.

15 Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1d) выбраны из соединений, образованных в результате присоединения атома углерода (C*) одного из фрагментов азаиндолов (A1 или A29, A61 или A64-A66), представленных в таблице 1, к атому углерода (C*) в одном из фрагментов (B55-B100) представленных в таблице 2.

Таблица 1			
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	

5

10

15

20

25

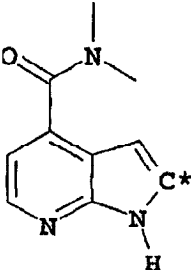
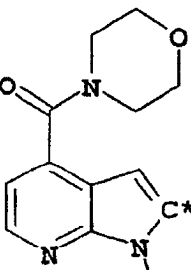
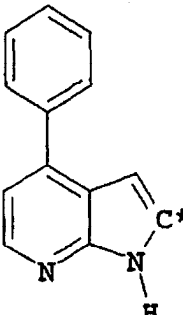
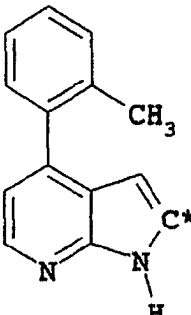
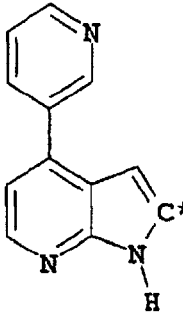
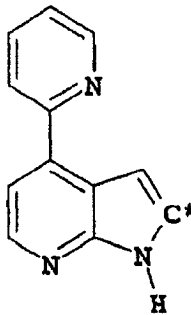
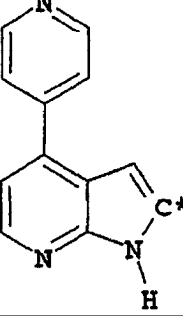
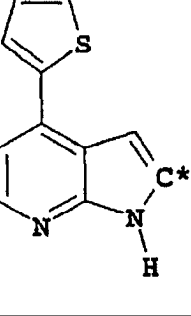
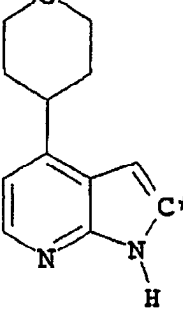
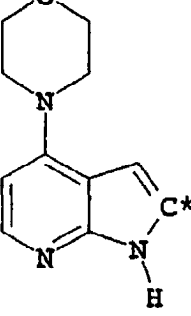
30

35

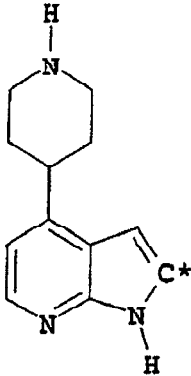
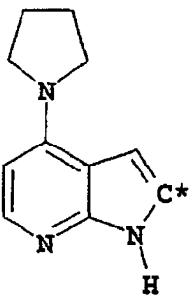
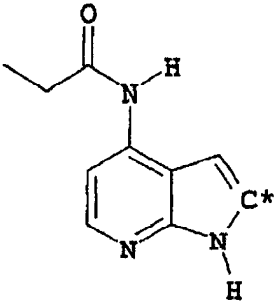
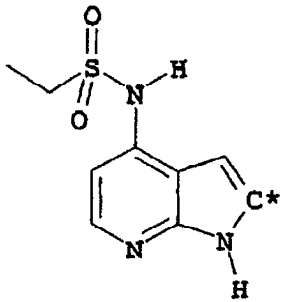
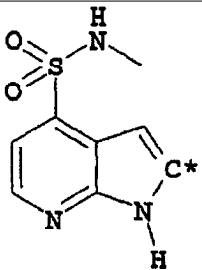
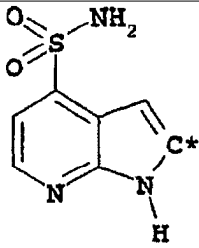
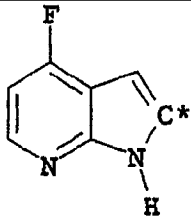
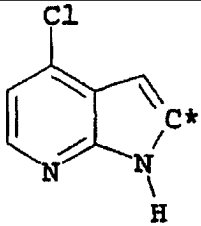
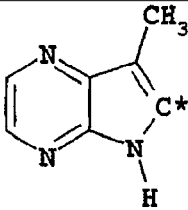
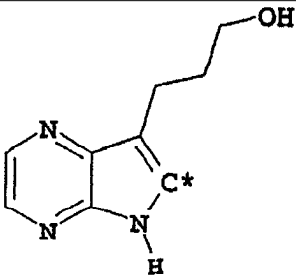
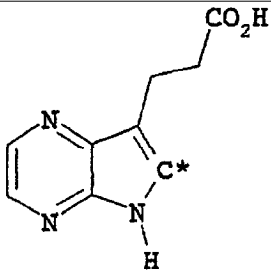
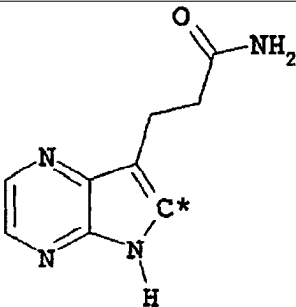
40

45

50

A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	

5

10

15

20

25

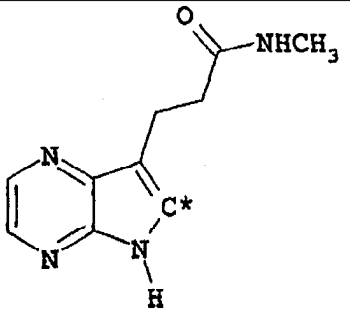
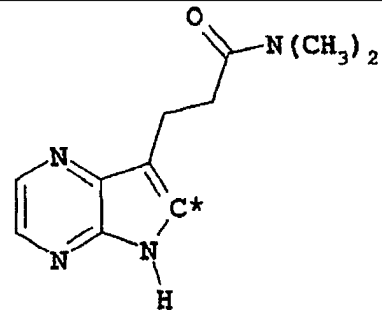
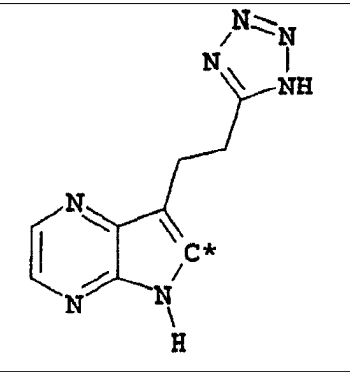
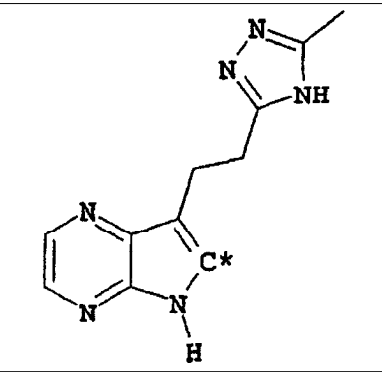
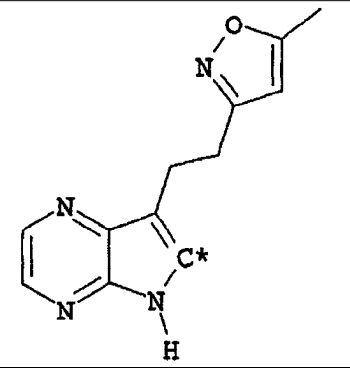
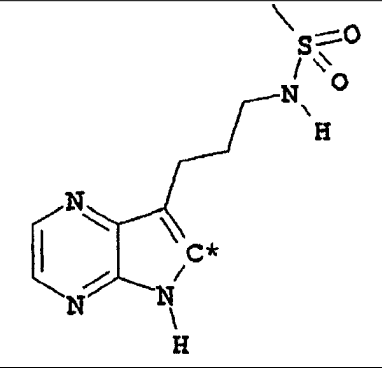
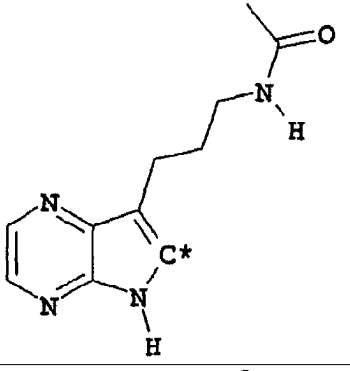
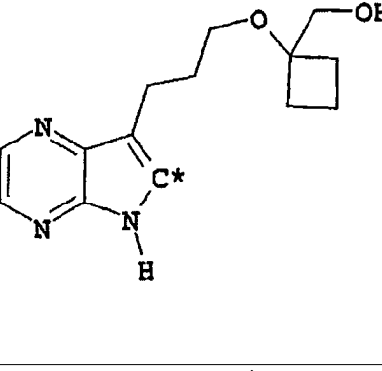
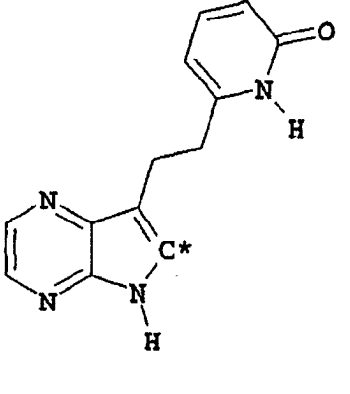
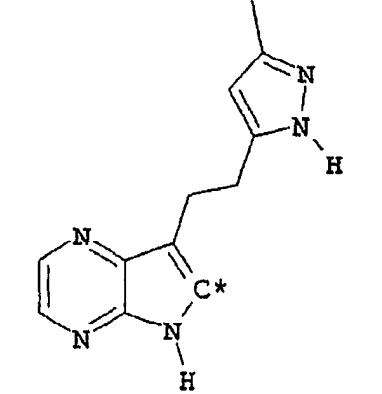
30

35

40

45

50

A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	

5

10

15

20

25

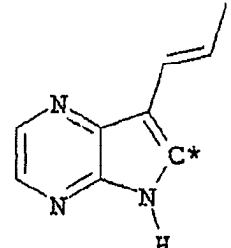
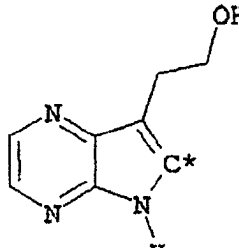
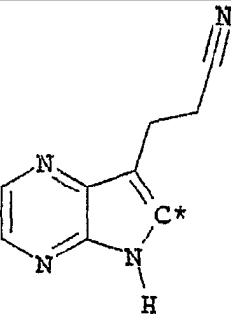
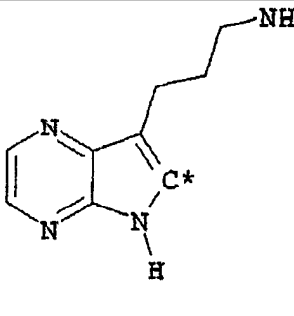
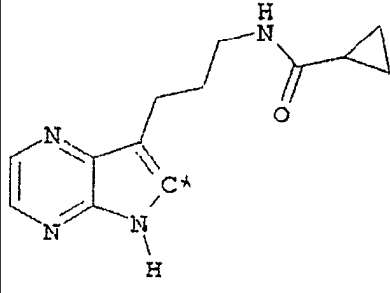
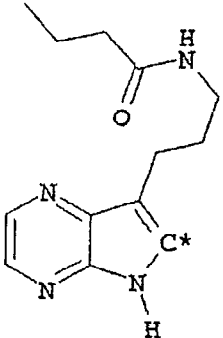
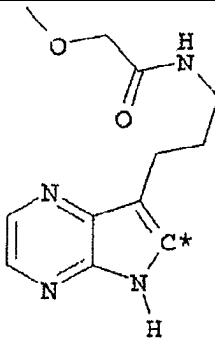
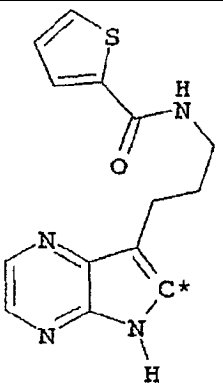
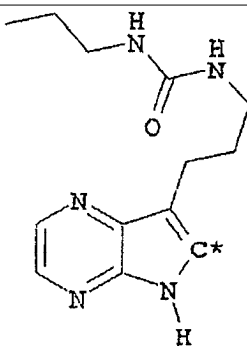
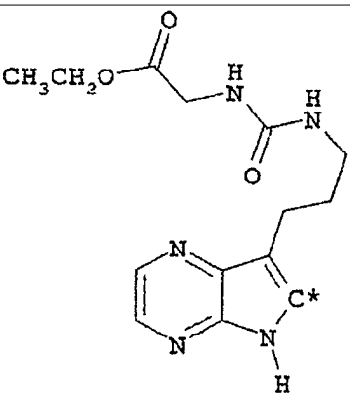
30

35

40

45

50

A43		A44	
A45		A46	
A47		A48	
A49		A50	
A51		A52	

5

10

15

20

25

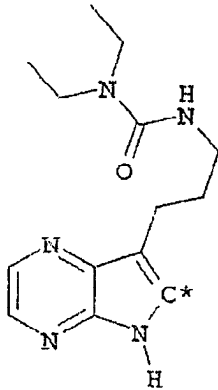
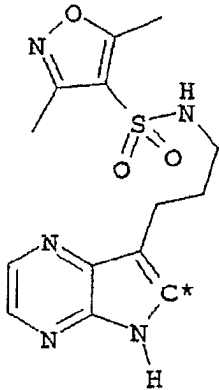
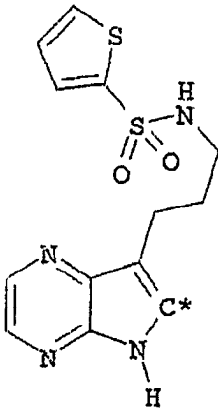
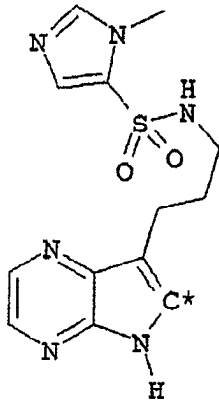
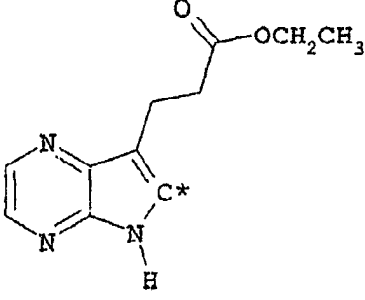
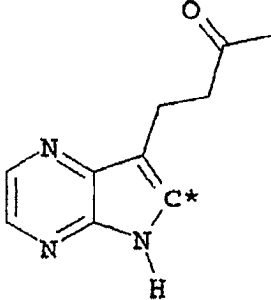
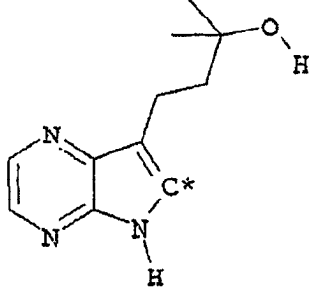
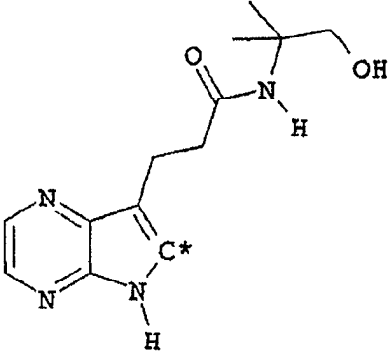
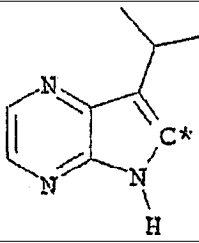
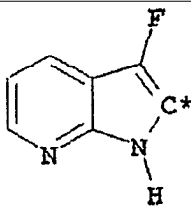
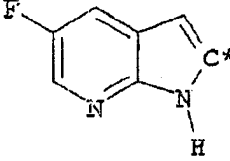
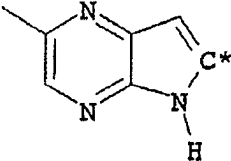
30

35

40

45

50

A53		A54	
A55		A56	
A57		A58	
A59		A60	
A61		A62	
A63		A64	

5

10

15

20

25

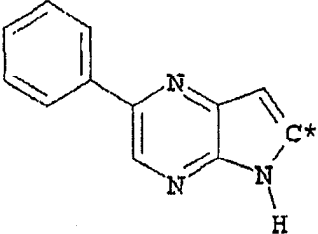
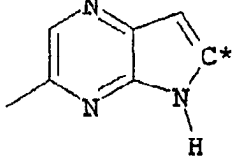
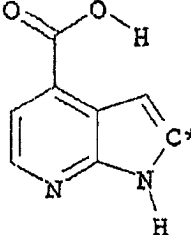
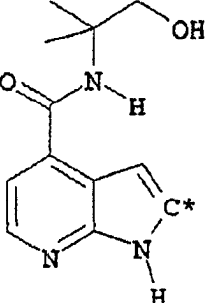
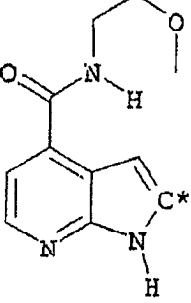
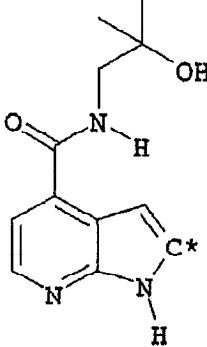
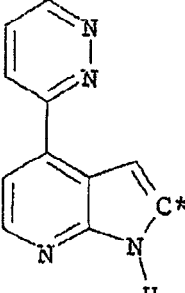
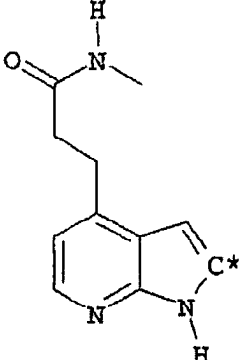
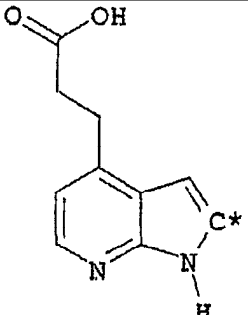
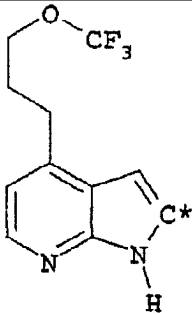
30

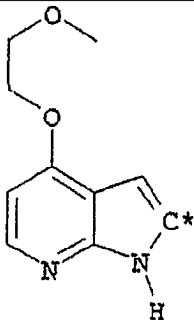
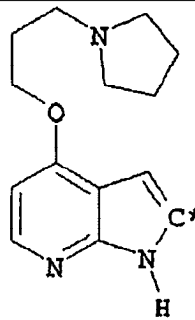
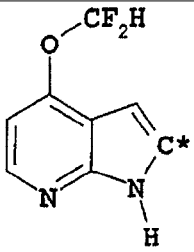
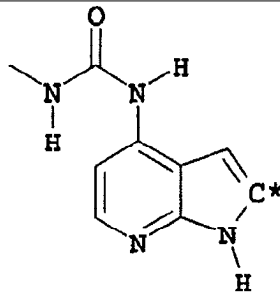
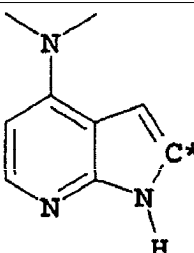
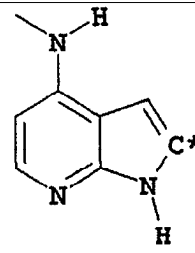
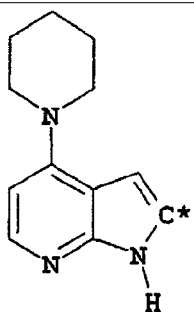
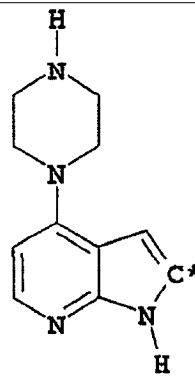
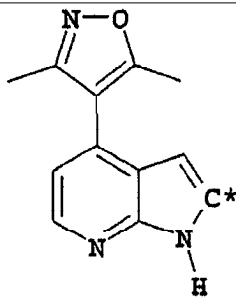
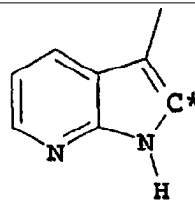
35

40

45

50

A65		A66	
A67		A68	
A69		A70	
A71		A72	
A73		A74	

A75		A76	
A77		A78	
A79		A80	
A81		A82	
A83		A84	

5

10

15

20

25

30

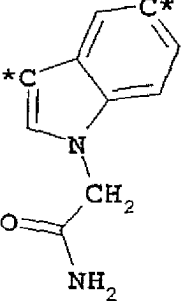
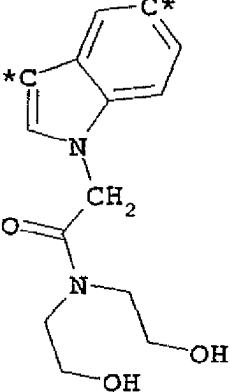
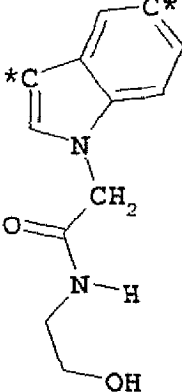
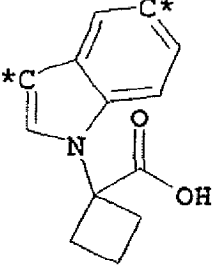
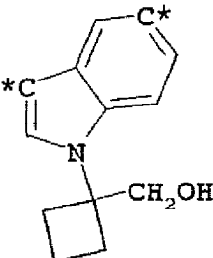
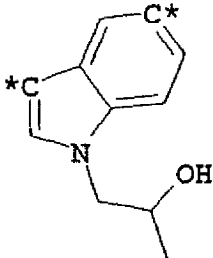
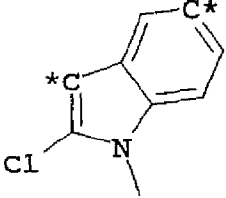
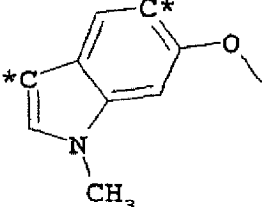
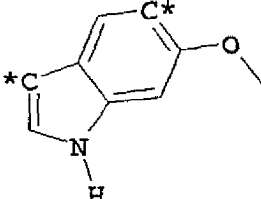
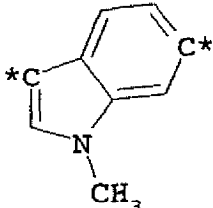
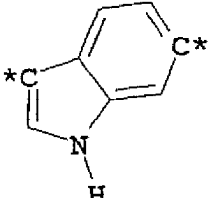
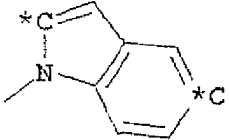
35

40

45

50

A85		A86	
A87			
Таблица 2			
B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	

B9		B10	
B11		B12	
B13		B14	
B15		B16	
B17		B18	
B19		B20	

5

10

15

20

25

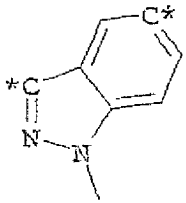
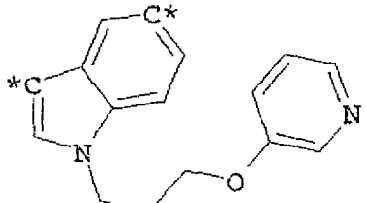
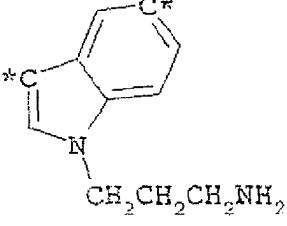
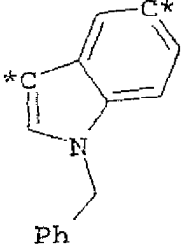
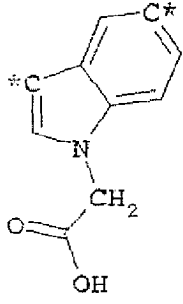
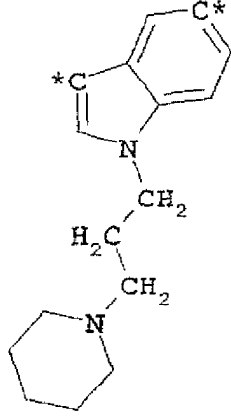
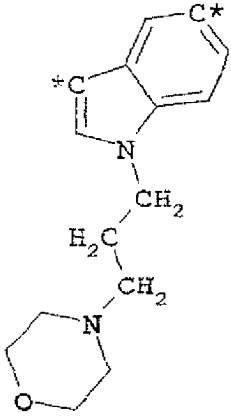
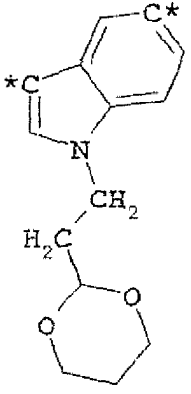
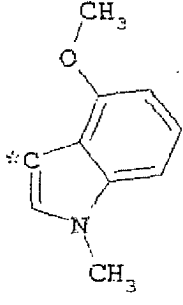
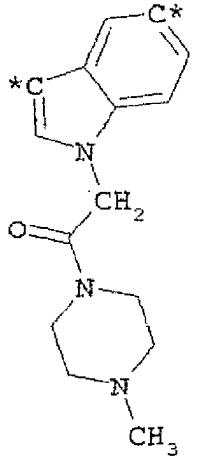
30

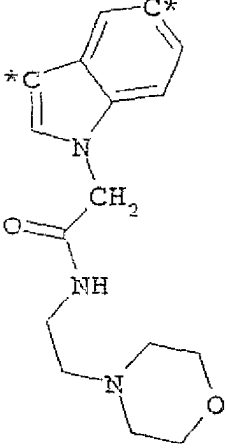
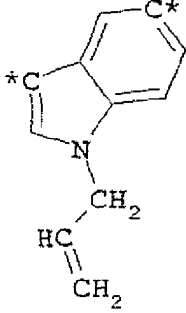
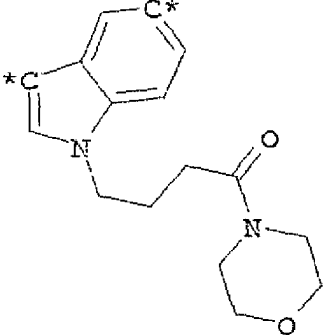
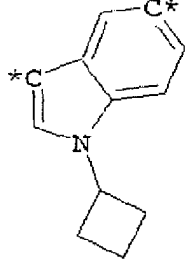
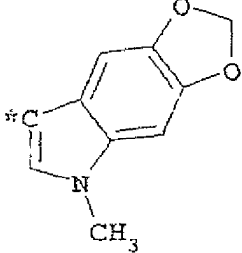
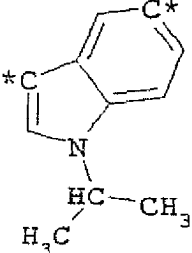
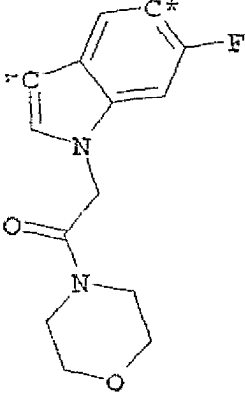
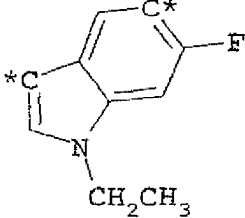
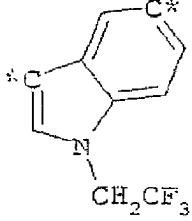
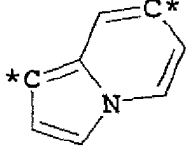
35

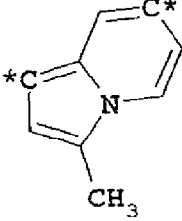
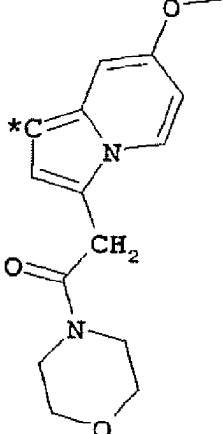
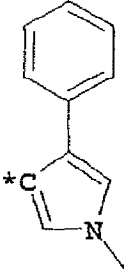
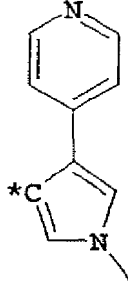
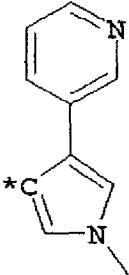
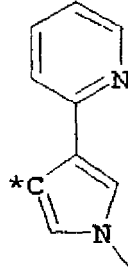
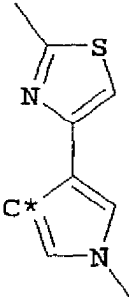
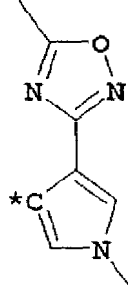
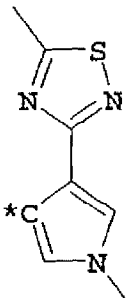
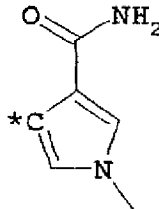
40

45

50

B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	

B31		B32	
B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	

B41		B42	
B43		B44	
B45		B46	
B47		B48	
B49		B50	

5

10

15

20

25

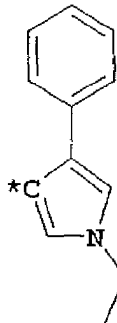
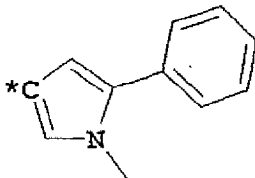
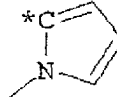
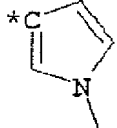
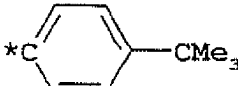
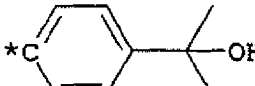
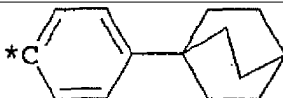
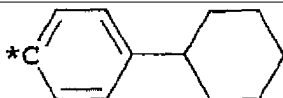
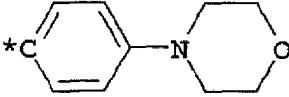
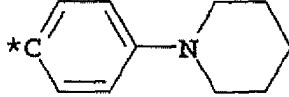
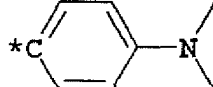
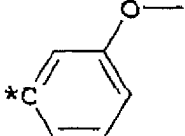
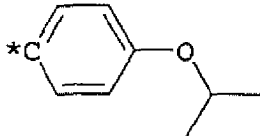
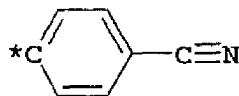
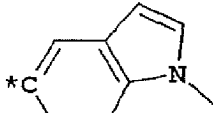
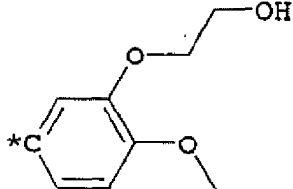
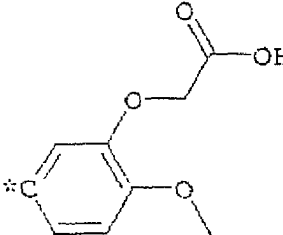
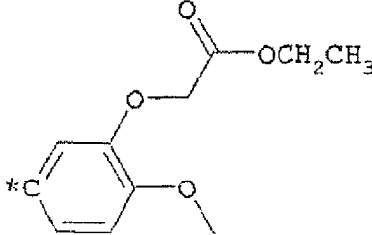
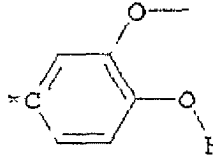
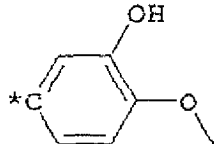
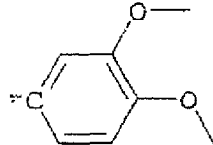
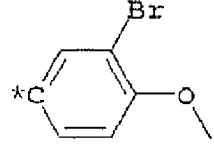
30

35

40

45

50

B51		B52	
B53		B54	
B55		B56	
B57		B58	
B59		B60	
B61		B62	
B63		B64	
B65		B66	
B67		B68	
B69		B70	
B71		B72	

5

10

15

20

25

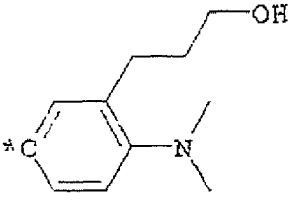
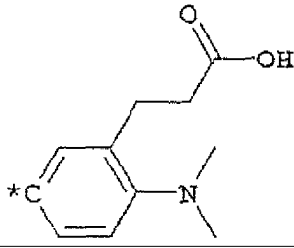
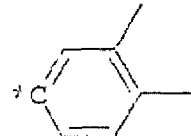
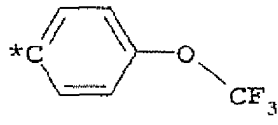
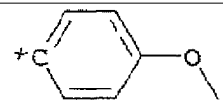
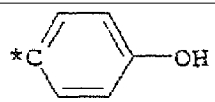
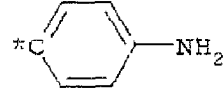
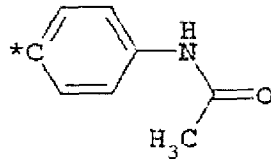
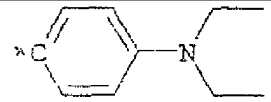
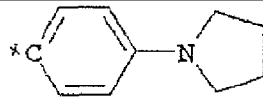
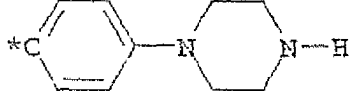
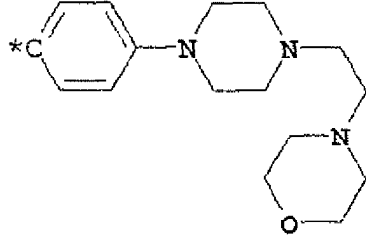
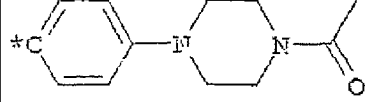
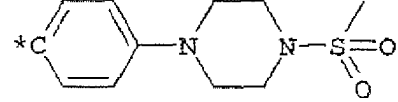
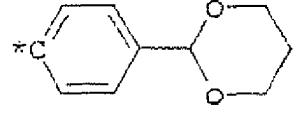
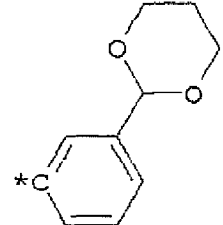
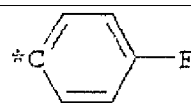
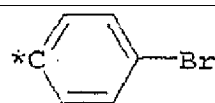
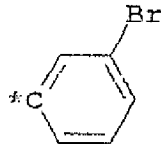
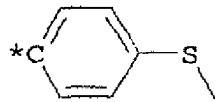
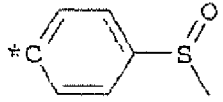
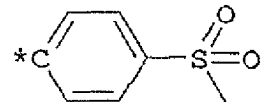
30

35

40

45

50

B73		B74	
B75		B76	
B77		B78	
B79		B80	
B81		B82	
B83		B84	
B85		B86	
B87		B88	
B89		B90	
B91		B92	
B93		B94	

5

10

15

20

25

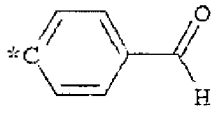
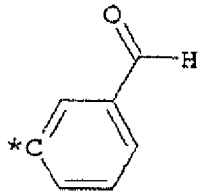
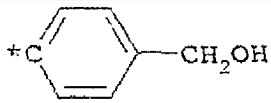
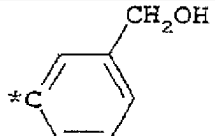
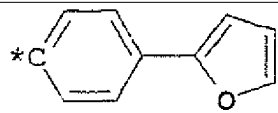
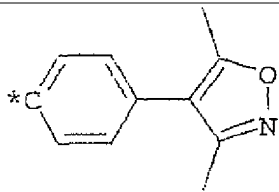
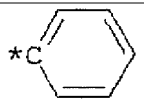
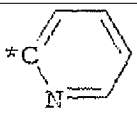
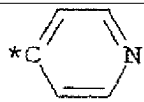
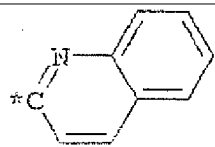
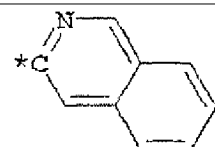
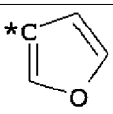
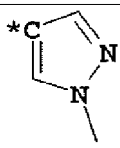
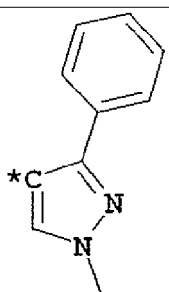
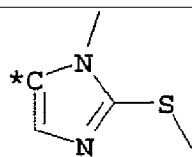
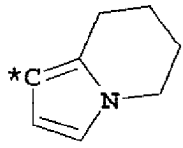
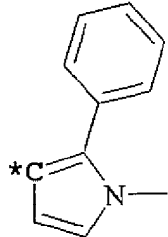
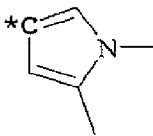
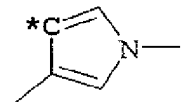
30

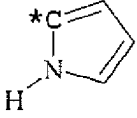
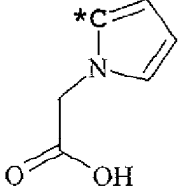
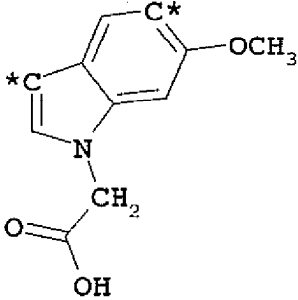
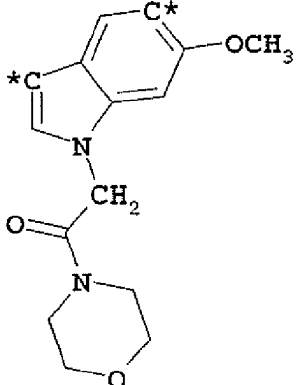
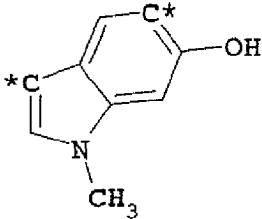
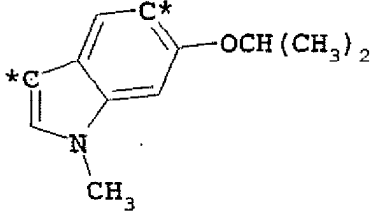
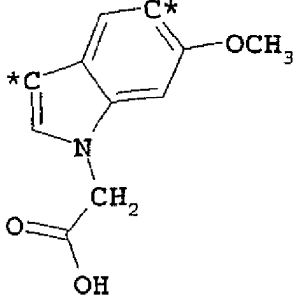
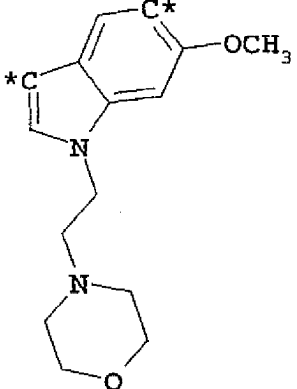
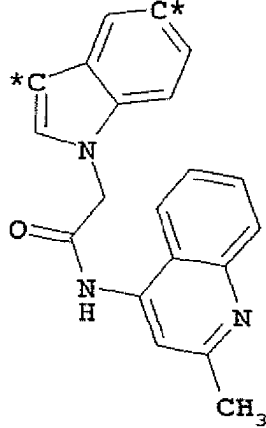
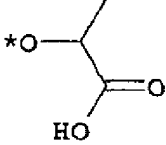
35

40

45

50

B95		B96	
B97		B98	
B99		B100	
B101		B102	
B103		B104	
B105		B106	
B107		B108	
B109		B110	
B111		B112	
B113		B114	

B115		B116	
B117		B118	
B119		B120	
B121		B122	
B123			
Таблица 3			
C1	*O-CH ₃	C2	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	*O-H
C11		C12	
C13		C14	
C15		C16	
C17		C18	
C19		C20	
C21	*CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	C22	*CH ₂ -CH ₂ -CONH ₂
C23		C24	
C25		C26	
C27		C28	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

C29		C30	
C31		C32	
C33		C34	
C35		C36	
C37		C38	
C39		C40	
C41		C42	
C43		C44	
C45		C46	
C47		C48	
C49		C50	

5

10

15

20

25

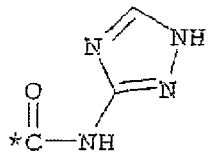
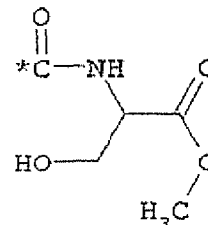
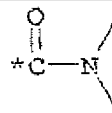
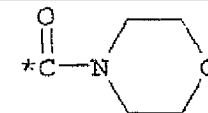
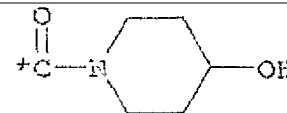
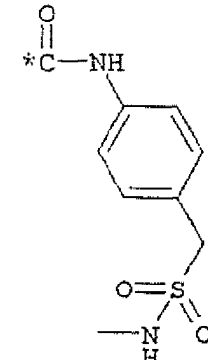
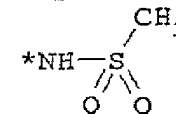
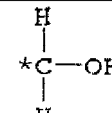
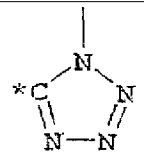
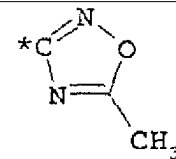
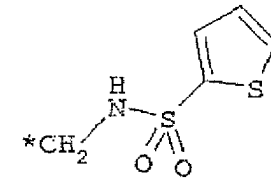
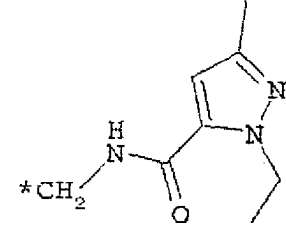
30

35

40

45

50

C51		C52	
C53	$*C(=O)FCH_2CH_2F$	C54	$*C(=O)NHCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$
C55		C56	
C57		C58	$*C(=O)NHCH_2CH_2COOH$
C59		C60	
C61	$*C(=O)NHCH_2CONH_2$	C62	
C63	$*NH_2$	C64	$*F$
C65	$*CN$	C66	
C67		C68	
C69		C70	$*CH_2NHCOCH_3$
C71	$*CH_2NH_2$	C72	

5

10

15

20

25

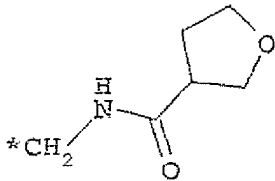
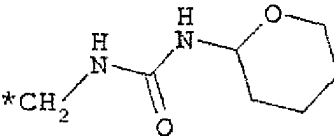
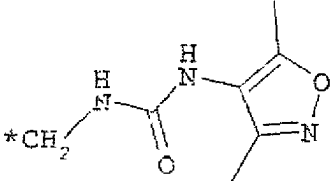
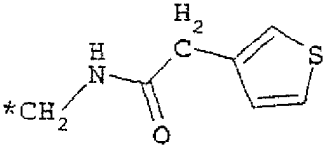
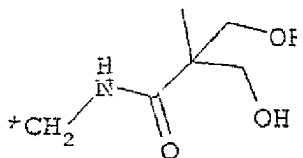
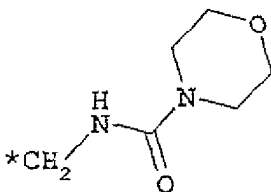
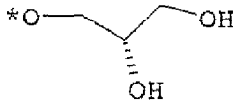
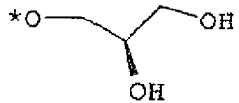
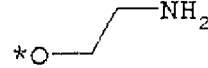
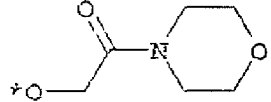
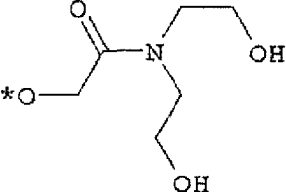
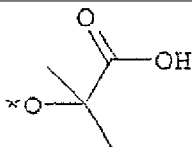
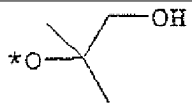
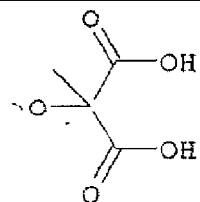
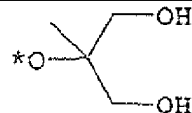
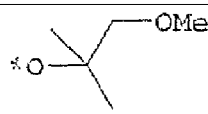
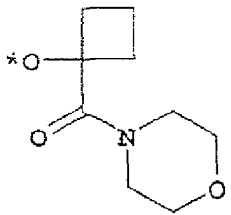
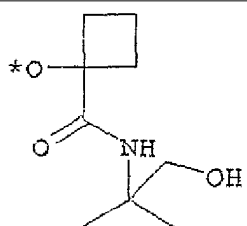
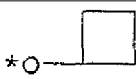
30

35

40

45

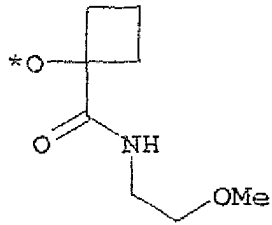
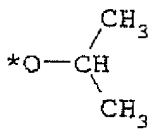
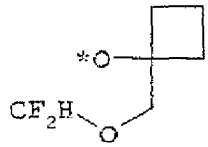
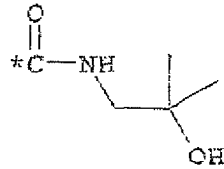
50

C73		C74	
C75		C76	
C77		C78	
C79		C80	
C81		C82	
C83		C84	
C85		C86	
C87		C88	
C89		C90	
C91		C92	

5

10

15

C93		C94	
C95		C96	*O-CF ₂ H
C97			

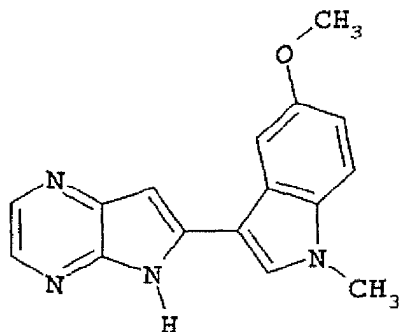
20

Конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1) можно представить как продукт всех комбинаций каждой из групп A1-A87 в таблице 1, каждой из групп B1-B13 в таблице 2 и каждой из групп C1-C97 в таблице 3. Дальнейшие конкретные соединения настоящего изобретения формулы (1) можно представить как продукт всех комбинаций каждой из групп A1-A87 в таблице 1 и каждой из групп B1-B123 в таблице 2.

Так например, комбинации, которые можно представить как A1-B1-C1, являются продуктом комбинации группы A1 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C1 в таблице 3, а именно, далее раскрыто в примере 1(a).

25

30



35

Конкретные соединения, охваченные настоящим изобретением, включают все соединения, представляющие каждую из комбинаций A1 до A87-B1 до B123-C1 до C97 и каждую из комбинаций A1-A87-B1-B123.

Конкретные соединения настоящего изобретения представляют собой:

- 6-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(3-бромфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 7-изопропил-6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(4-бромфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 2-(4-бромфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(3-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 2-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)хинолин;
- 3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)изохинолин;
- 6-[1-метил-1H-индол-5-ил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-2-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 3-метил-6-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(1-бензил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;
- 6-индолизин-1-ил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин;

50

- 6-(3-метилиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-фуран-3-ил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 5 диметил[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]амин;
 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-трет-бутилфенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 10 6-(4-аминофенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1-метил-1Н-индазол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 15 6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-[4-(трет-бутил)фенил]-7-(проп-1-енил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-метилтиофенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(3-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 20 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1-метил-5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(пиридин-2-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(пиридин-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(3,4-диметилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 25 6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-трифторметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-аминофенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1-метилфенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1,5-диметил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(1,4-диметил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 30 2-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 3-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол;
 3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол;
 2-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]этанол;
 6-(1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 35 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]этанол;
 3-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропиламин;
 3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропиламин;
 N-{3-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропил}ацетамид;
 N-[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]ацетамид;
 40 6-[1-(3-морфолин-4-илпропил)-1Н-индол-3-ил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-[1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1Н-индол-3-ил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-{1-[3-(пиридин-3-илокси)пропил]-1Н-индол-3-ил}-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ол;
 6-(2-хлор-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 45 3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)бензальдегид;
 4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)бензальдегид;
 [3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]метанол;
 [3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]метанол;
 [4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-илфенил]метанол;
 50 6-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон;
 2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
 4-карбонитрил;

- [5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусную кислоту;
 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 4-метокси-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-5-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол;
 [5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусную кислоту;
 2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон;
 амид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]
 циклобутанкарбоновой кислоты;
 метиламид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]
 циклобутанкарбоновой кислоты;
 метиламид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 (2-морфолин-4-илэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 бис(2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1,1-бисгидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-
 1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1-гидроксиметил-1-метилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-
 ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2,3-дигидроксипропил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-
 5-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-
 индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-
 карбоновой кислоты;
 (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-
 карбоновой кислоты;
 (1H-[1,2,4]триазол-3-ил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-
 карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-
 индол-6-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-
 5-карбоновой кислоты;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]-N,N-диметилпропионамид;
 2-метоксиэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой
 кислоты;
 2-тиен-2-илэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой
 кислоты;
 2-фторэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой
 кислоты;
 2-карбоэтоксиэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты;
 (гидроксиметил)карбометоксиметиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-
 индол-5-карбоновой кислоты;

2-гидроксиэтиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

метиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;
диметиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой

5 кислоты;

[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]морфолин-4-илкетон;
4-гидрокси-[1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]

карбонилпиперидин;

метиламид 3-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]

10 карбониламинопропионовой кислоты;

3-гидроксипропиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

метиламид 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионовой кислоты;

15 метиламид 3-{6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионовой кислоты;

3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионамид;

3-{6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионамид;

метиламид 3-{6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионовой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

20 (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

25 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

2-[5,6-диметокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон;

[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]уксусную кислоту;

2-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропионовую кислоту;

30 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутанкарбоновую кислоту;

1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ол;

1-{1-(циклобутанкарбоновая кислота)-3-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновую кислоту;

35 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновую кислоту;

3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]пропионовую кислоту;

1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

[2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенокси]уксусную кислоту;

3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]пропионовую кислоту;

40 3-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]

карбониламинопропионовую кислоту;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-

45 карбоновую кислоту;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

3-(4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

50 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновую кислоту;

калий 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоксилат;

- 2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]этанол;
 2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол;
 {1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутил}метанол;
 2-(6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)этанол;
 5 3-[1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-ил]
 карбониламинопропионовую кислоту;
 2-[2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенокси]этанол;
 3-[2-диметиламино-5-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенил]пропан-1-ол;
 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил}пропанол;
 10 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол;
 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол;
 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол;
 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 15 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-[1-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]этанол;
 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 (S)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол;
 (R)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол;
 20 2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-
 1,2-диол;
 6-метокси-1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ол;
 25 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-[5-(пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;
 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 30 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 4-хлор-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 35 5-метокси-1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-ол;
 2-(6-изопропокси-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-иламин;
 N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]метансульфонамид;
 40 N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]ацетамид;
 N-{1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил}метилтиен-2-
 илсульфонамид;
 {1-[5-(1-гидроксиметилциклобутоксид)-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]
 циклобутил}метанол;
 45 {1-[1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутил}метанол;
 5-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]этил-2H-тетразол;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропионитрил;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропионамид;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропионовую кислоту;
 50 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил}пропионовую кислоту;
 3-[6-(4-фторфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропионовую кислоту;
 3-[6-(4-метоксифенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропионовую кислоту;
 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил]пропан-1-ол;

- этиловый эфир [2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенокси]уксусной кислоты;
 2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенол;
 3-фтор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 3-{6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионовую кислоту;
 5 этил3-{6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил}пропионат;
 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил;
 6-(4-метилсульфинилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-метилсульфонилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропиламин;
 10 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}ацетамид;
 амидN-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}
 циклопропилкарбоновой кислоты;
 N-(3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил)бутирамид;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}метоксиацетамид;
 15 амидN-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}тиен-2-
 илкарбоновой кислоты;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}-N'-пропилмочевину;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}-N'-
 карбозтоксиметилмочевину;
 20 N-{1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил}метил}-N'-
 тетрагидропиран-2-илмочевину;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}-N',N'-
 диэтилмочевину;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}метансульфонамид;
 25 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}тиен-2-
 илсульфонамид;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}диметилизоксазол-4-
 илсульфонамид;
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)пропил}-1-метилимидазол-4-
 илсульфонамид;
 30 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-
 1Н-индол-5-карбоновой кислоты;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]морфолин-4-
 35 илметанон;
 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
 40 карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
 пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
 4-карбоновой кислоты;
 45 (2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
 карбоновой кислоты;
 (2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
 карбоновой кислоты;
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновую кислоту;
 50 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;
 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновую кислоту;
 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоксамид;
 3-[6-(4-морфолин-4-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид;

- 6-(4-пирролидин-1-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 2-[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]пропан-2-ол;
 5 1-[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]этанон;
 6-[4-(4-{2-морфолин-4-илэтил}пиперазин-1-ил)фенил]-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 6-(4-пиперазин-1-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин;
 2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил]бутан-2-ол;
 [3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил]-метиламин;
 10 2-[[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(1-метилпиперазин)-4-ил]этанон;
 N-циклобутил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 N-(3-имидазол-1-илпропил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 15 1-(2,5-дигидропиррол-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 N-циклогексил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 N-циклопентил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 N-(3-диметиламинопропил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 20 метиловый эфир 6-{2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетиламино}гексановой кислоты;
 1-[1,4'бипиперидинил-1'-ил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 N-(3,3-диметилбутил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 25 N-(3-этоксипропил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-оксоизоксазолидин-4-ил)ацетамид;
 30 1-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-2-(5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 35 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиазолидин-3-илэтанон;
 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(3-фенилаллил)пиперазин-1-ил]этанон;
 N-фуран-2-илметил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 40 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пиридин-4-илэтил)ацетамид;
 N-циклопропилметил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-пропилацетамид;
 N-(1-циклогексилэтил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
 45 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метил-N-пиридин-3-илметилацетамид;
 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(4-метатолилпиперазин-1-ил)этанон;
 50 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-фенилсульфанилэтил)ацетамид;
 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(4-морфолин-4-илфенил)ацетамид;

N-циклопропил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;
2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(3-метилпиперазин-1-ил)этанон;

N-(4-циклогексилфенил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-метилциклогексил)ацетамид;

N-циклогексилметил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-пирролидин-1-илэтанон;
4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}пиперазин-2-он;

4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}-3,3-диметилпиперазин-2-он;

4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}-1-

метилпиперазин-2-он;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илэтанон;
N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]

ацетамид;

1-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

N-(4-диэтиламинометилфенил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-пиридин-2-илметилацетамид;

N-(1,2-диметилпропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-(3-бензилоксипиридин-2-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-(5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил)-N-хинолин-3-илацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-хинолин-8-илацетамид;

N-изохинолин-5-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-метилбутил)ацетамид;

N-изохинолин-1-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-хинолин-2-илацетамид;

1-(3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]ацетамид;

N-(2-циклогекс-1-енилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил]этанон;

N-адамантан-1-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-(2-диметиламиноэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метилацетамид;

1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

1-[4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-

ил)индол-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]этанон;

1-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-пиперидин-1-илэтанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)ацетамид;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)ацетамид;

1-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

1-[4-(2-диметиламиноэтил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

N-изобутил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

1-[4-(4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метилокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(1-метил-3-фенилпропил)ацетамид;

N-(4-диэтиламино-1-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-бензил-N-(2-гидроксиэтил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

1-[4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

N-(1-гидроксиметил-2-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-бензил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метилацетамид;

N-(2-метокси-1-метилэтил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-(3-гидроксипропил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

N-(3-метоксифенил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-пирролидин-1-илпропил)ацетамид;

N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

1-[4-(4-хлор-фенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;

метилвый эфир 2-{2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетиламино}-3-метилпентановой кислоты;

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-метилхинолин-4-ил)ацетамид;

N-(2-бензилсульфанил-1-гидроксиметилэтил)-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид;

- [2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]уксусную кислоту;
 2-{[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-1-циклопропиламино}этанон;
 N-(3-этоксипропил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид;
 1-пирролидин-1-ил-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон;
 5 1-(3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]
 этанон;
 1-метил-4-{2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетил}пиперазин-2-он;
 2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-
 илметил)ацетамид;
 10 1-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон;
 2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илэтанон;
 1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон;
 1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон;
 4-{2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетил}пиперазин-2-он;
 15 N-(1-метилбутил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид;
 N-бицикло[2,2,1]гепт-2-ил-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид;
 N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]
 ацетамид;
 1-[4-(3-диметиламинопропил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-
 20 ил)пиррол-1-ил]этанон;
 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон;
 1-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-
 ил)пиррол-1-ил]этанон;
 1-[4-(3-гидроксифенил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-
 25 ил]этанон;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовую кислоту;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илпропан-1-
 он;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-фенилпропионамид;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илпропан-
 30 1-он;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(4-метилпиперазин-1-
 ил)пропан-1-он;
 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-
 илметил)пропионамид;
 35 N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]
 пропионамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]
 пропионамид;
 1-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]
 40 пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-морфолин-4-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-пиперидин-1-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(2-
 метоксифенил)амин;
 45 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]ортотопиламин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(3-
 метоксифенил)амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]метатопиламин;
 (4-фторфенил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]
 50 амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(4-
 метоксифенил)амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]паратопиламин;

бензил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
(4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]

амин;
(4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;

(2-метоксиэтил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;

метилловый эфир 3-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-иламино]бензойной кислоты;

циклопропилметил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]фениламин;

бутил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;

метиламид 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой

кислоты или

трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; и их соответствующие N-оксиды и пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительными соединениями формулы (1а) настоящего изобретения для ингибирования SYK являются:

6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин, (соединение, обозначенное как А1-В1-С1), пример 1(а);

6-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин; (соединение, обозначенное как А1-В1-С46), пример 1(б);

3-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол, (соединение, обозначенное как А1-В6-С46), пример 2(а);

3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол; (соединение, обозначенное как А1-В6-С1), пример 2(б);

2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]этанол; (соединение, обозначенное как А1-В5-С1), пример 2(д);

6-(1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин; (соединение, обозначенное как А1-В2-С46), пример 2(е);

N-{3-[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропил}ацетамид, (соединение, обозначенное как А1-В7-С46), пример 4(а);

1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ол; (соединение, обозначенное как А1-В1-С10), пример 7;

[3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]метанол; (соединение, обозначенное как А2-В4-С46), пример 9(с);

6-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин; (соединение, обозначенное как А1-В2-С1), пример 11;

2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон; (соединение, обозначенное как А1-В8-С1), пример 12(а);

2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил; (соединение, обозначенное как А3-В8-С1), пример 12(б);

4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин; (соединение, обозначенное как А5-В1-С1), пример 13(б);

4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин; (соединение, обозначенное как А5-В2-С1), пример 13(с);

1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-2-ол;

(соединение, обозначенное как А2-В1-С5), пример 13(ф);

амид 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]

циклобутанкарбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А2-В1-С15), пример 14(б);

метиламид 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]

- циклобутанкарбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A21-B1-C16), пример 14(c);
 (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B1-C34), пример 14(e);
 (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
 5 карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B1-C24), пример 14(g);
 амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (соединение, обозначенное как A2-B1-C29), пример 14(i);
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-индол-
 5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B1-C31), пример 14(m);
 10 (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-
 индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B5-C33), пример 14(n);
 (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-
 карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B18-C24), пример 14(o);
 (1H-[1,2,4]триазол-3-ил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-
 15 карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A2-B1-C51), пример 14(q);
 2-метоксиэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой
 кислоты; (соединение, обозначенное как A1-B1-C25), пример 14(v);
 2-гидроксиэтиламид 1-метил-1-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-
 карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A1-B1-C34), пример 14(aa);
 20 метиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
 (соединение, обозначенное как A1-B1-C23), пример 14(ab);
 (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-
 ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A83-B1-C25),
 пример 14(am);
 25 (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-
 ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A83-B2-C25), пример
 14(an);
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-[4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-
 1H-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A3-B1-C31), пример
 14(ao);
 30 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 3-[4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-
 индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как A3-B1-C97), пример 14(ar);
 [1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]уксусная кислота;
 (соединение, обозначенное как A2-B1-C6), пример 15(a);
 2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропионовая кислота;
 35 (соединение, обозначенное как A1-B1-C2), пример 15(b);
 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутан-1-
 карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как A2-B1-C11), пример 15(c);
 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ол; (соединение, обозначенное
 как A2-B1-C10), пример 15(e);
 40 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-карбоновая кислота;
 (соединение, обозначенное как A2-B18-C28), пример 15(g);
 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]пропионовая кислота;
 (соединение, обозначенное как A2-B1-C2), пример 15(h);
 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота;
 45 (соединение, обозначенное как A1-B1-C28), пример 15(i);
 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-
 карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как A83-B1-C28), пример 15(m);
 3-[4-(3,5-метилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновая
 кислота; (соединение, обозначенное как A83-B2-C28), пример 15(n);
 50 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]
 пиридин; (соединение, обозначенное как A83-B1-C1), пример 15(o);
 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
 (соединение, обозначенное как A69-B2-C1), пример 15(p);

3-(4-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как А5-В1-С28), пример 15(q);

3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как А2-В2-С28), пример 15(s);

5 2-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]этанол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С3), пример 16(a);

2-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1-ол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С7), пример 16(b);

10 {1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутил}метанол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С12), пример 16(c);

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С1), пример 17(a);

3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С9), пример 17(b);

15 3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1-ол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С4), пример 17(c);

3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-2-ол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С5), пример 17(d);

20 2-[1-метил-5-(2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С36), пример 17(e);

2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С35), пример 17(f);

1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]этанон; (соединение, обозначенное как А2-В1-С20), пример 17(h);

25 2-(5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В17-С1), пример 17(i);

(R)-3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С80), пример 17(j);

(S)-3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол; (соединение, обозначенное как А2-В1-С89), пример 17(k);

30 2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С17), пример 17(l);

2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С68), пример 17(m);

35 (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол; (соединение, обозначенное как А2-В17-С80), пример 17(n);

6-метокси-1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ол; (соединение, обозначенное как А2-В17-С10), пример 17(o);

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А13-В1-С1), пример 17(p);

40 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил; (соединение, обозначенное как А3-В1-С1), пример 17(r);

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А28-В1-С1), пример 17(s);

45 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А15-В1-С1), пример 17(t);

4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А28-В2-С1), пример 17(y);

N-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]ацетамид; (соединение, обозначенное как А2-В1-С45), пример 19(b);

50 {1-[5-(1-гидроксиметилциклобутокси)-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-индол-1-ил]циклобутил}метанол; (соединение, обозначенное как А2-В13-С12), пример 20(a);

{1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутил}метанол; (соединение, обозначенное как А1-В1-С13), пример 20(b);

2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил; (соединение, обозначенное как А3-В2-С1), пример 32;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А68-В1-С1), пример 40(а);

5 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А28-В1-С31), пример 40(б);

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А68-В3-С1), пример 40(е);

10 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А70-В1-С1), пример 40(г);

(2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А85-В1-С1), пример 40(н);

15 (2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А86-В1-С1), пример 40(і);

(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А69-В2-С1), пример 40(ж);

метиламид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А9-В2-С1), пример 60;

20 трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; пример 61;

и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

25 Особенно предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1а) для ингибирования SYK являются:

6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин; (соединение, обозначенное как А28-В1-С1), пример 1(а);

амид1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутанкарбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А2-В1-С15), пример 14(б);

30 (2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А83-В1-С25), пример 14(ам);

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А3-В1-С97), пример 14(ар);

35 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло(2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как А83-В1-С28), пример 15(м);

3-[4-(3,5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как А83-В2-С28), пример 15(н);

40 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин; (соединение, обозначенное как А83-В1-С1), пример 15(о);

2-[1-метил-5-(2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С36), пример 17(е);

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил; (соединение, обозначенное как А3-В1-С1), пример 17(г);

45 {1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутил}метанол; (соединение, обозначенное как А1-В1-С13), пример 20(б);

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А68-В1-С1), пример 40(а);

50 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты; (соединение, обозначенное как А68-В3-С1), пример 40(е);

и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1b) для ингибирования SYK являются:

6-индолизин-1-ил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин; (соединение, обозначенное как А1-В40-С46), пример 1(р);

5 6-(3-метилиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин; (соединение, обозначенное как А1-В41-С46), пример 1(q);

и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

10 Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1с) для ингибирования SYK являются:

6-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин; (соединение, обозначенное как А1-В43), пример 1(ad);

15 и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1d) для ингибирования SYK являются:

20 6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин; (соединение, обозначенное как А1-В55), пример 1(w);

6-(4-трет-бутилфенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин; (соединение, обозначенное как А29-В55), пример 1(x);

3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид; (соединение, обозначенное как А33-В33), пример 14(t);

25 5-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]этил-2Н-тетразол; (соединение, обозначенное как А35-В55), пример 22;

3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамид; (соединение, обозначенное как А32-В55), пример 24;

3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовая кислота; (соединение, обозначенное как А31-В55), пример 25(a);

30 3-[6-(4-трет-бктилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропан-1-ол; (соединение, обозначенное как А30-В55), пример 26;

N-{3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропил}ацетамид; (соединение, обозначенное как А39-В55), пример 36(a);

35 N-{3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропил}метансульфонамид; (соединение, обозначенное как А38-В55), пример 39(a);

2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]бутан-2-ол; (соединение, обозначенное как А59-В55), пример 50;

4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]бутан-2-он; (соединение, обозначенное как А58-В55), пример 51;

40 и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1a) для ингибирования Aurora2 являются:

45 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновая кислота; (соединение, обозначенное как А2-В18-С28), пример 15(g);

2-[1-метил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-индол-3-ил]-4-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин; (соединение, обозначенное как А2-В1-С37), пример 17(q);

50 N-{1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил}метил}тиен-2-илсульфонамид; (соединение, обозначенное как А2-В1-С69), пример 19(c);

N-{1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил}метил}-N'-тетрагидропиран-2-илмочевина; (соединение, обозначенное как А2-В1-С74), пример 37(c);

2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-метилхинолин-4-

ил)ацетамид; (соединение, обозначенное как A2-B123-C1), пример 53(cf);
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(2-метоксифенил)амин; (соединение, обозначенное как A87-B1-C1), пример 59(b);
 и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

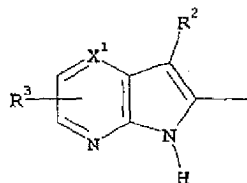
Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1c) для ингибирования Aurora2 являются:

6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин; (соединение, обозначенное как A1-B53), пример 1(o);

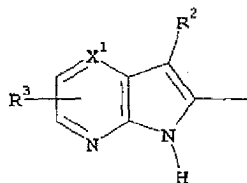
и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Соединения настоящего изобретения формулы (1a), в которой остаток

присоединен в положении 2 индольного кольца, и соединения формулы



1(c), в которой остаток

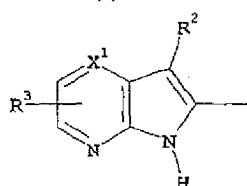


присоединен в положении 2 пиррольного кольца,

демонстрируют селективность ингибирования в отношении Aurora2.

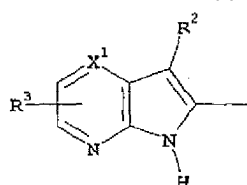
Соединения настоящего изобретения формулы (1a), в которой остаток

(где R² представляет водород, а X¹ представляет CH) присоединен в



положении 3 индольного кольца, и соединения формулы 1(c), в которой остаток

(где R² представляет водород, а X¹ представляет CH или N, особенно



N) присоединен в положении 3 пиррольного кольца, являются предпочтительными для ингибирования IGF1R.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения формулы (1a) для ингибирования IGF1R являются:

2-[5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон; (соединение, обозначенное как A2-B118-C1), пример 14(aq);

2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин; (соединение, обозначенное как A2-B122-C1), пример 1(ab);

метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина; пример 21(g);

и соответствующие N-оксиды и их пролекарственные формы, и фармацевтически приемлемые соли и сольваты (например, гидраты) таких соединений и их N-оксиды и пролекарственные формы.

Соединения настоящего изобретения демонстрируют полезную фармакологическую активность, и соответственно они включены в фармацевтические композиции, и их используют для лечения пациентов, страдающих некоторыми нарушениями здоровья.

Таким образом, следующий аспект изобретения составляют соединения настоящего изобретения и содержащие их композиции для применения в терапии.

Соединения, включенные в объем настоящего изобретения, блокируют каталитическую активность киназы в соответствии с тестами, представленными в литературе и описанными далее исследованиями *in vitro*, причем результаты этих тестов, как считают, коррелируют с фармакологической активностью у человека и других млекопитающих. Так, в следующем варианте в настоящем изобретении предложены соединения настоящего изобретения и содержащие такие соединения композиции для использования при лечении пациентов, страдающих от или предрасположенных к состояниям, которые можно облегчить путем введения ингибиторов протеинкиназы (например, Syk, Aurora2, KDR, FAK и IGF1R). Например, соединения настоящего изобретения можно использовать для лечения воспалительных заболеваний, например астмы: воспалительных дерматозов (например, псориаза, герпетического дерматита, экземы, некротизирующего и кожного васкулитов, буллезного заболевания); аллергических ринитов и аллергических конъюнктивитов; воспалений суставов, включая артрит, ревматоидный артрит и другие состояния, сопровождающие артриты, такие как ревматоидный спондилит, подагрический артрит, травматический артрит, коревая краснуха, псориазический артрит и остеоартрит. Соединения настоящего изобретения можно также использовать для лечения хронических обструктивных легочных заболеваний (COPD), острого синовита, аутоиммунного диабета, аутоиммунного энцефаломиелимита, колита, атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, сердечно-сосудистых заболеваний, рассеянного склероза, рестеноза, миокардита, В клеточных лимфом, системной красной волчанки, заболеваний типа «трансплантат против хозяина», и других состояний, связанных с отторжением трансплантатов, раковых заболеваний и опухолей (таких как колоректальные опухоли, опухоли простаты, молочной железы, щитовидной железы и рак толстой кишки и легких), и воспалительных заболеваний кишечника. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно использовать в качестве антиангиогенных агентов опухолей.

Специальным вариантом терапевтических методов настоящего изобретения является лечение астмы.

Другим специальным вариантом терапевтических методов настоящего изобретения является лечение псориаза.

Другим специальным вариантом терапевтических методов настоящего изобретения является лечение воспаления суставов.

Другим специальным вариантом терапевтических методов настоящего изобретения является лечение воспалительных заболеваний кишечника.

Другим специальным вариантом терапевтических методов настоящего изобретения является лечение раковых заболеваний и опухолей.

В соответствии с другой отличительной особенностью настоящего изобретения предложен способ лечения пациента (человека или животного), страдающего от или подверженного состояниям, которые можно облегчить введением ингибиторов протеинкиназы (например, Syk, Aurora2, KDR, FAK и IGF1R), например, таких состояний, которые описаны ниже, который включает введение пациенту эффективного количества соединения настоящего изобретения или содержащей соединение настоящего изобретения композиции. Под термином "эффективное количество" подразумевают такое количество соединения настоящего изобретения, которое эффективно для ингибирования каталитической активности протеинкиназы, такой как Syk, Aurora2, KDR, FAK и IGF1R, в результате чего достигается нужный терапевтический эффект.

Следует учитывать, что приведенный в данном описании термин «лечение» следует рассматривать как включающий профилактику, а также лечение выявленных состояний.

В объем настоящего изобретения включены также композиции, содержащие, по крайней мере, одно из соединений настоящего изобретения вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом.

Соединения настоящего изобретения можно вводить любым подходящим способом. На практике соединения настоящего изобретения обычно можно вводить парентерально,

наружно, ректально, перорально или с помощью ингаляций, особенно в случае перорального введения.

Композиции настоящего изобретения можно получить обычными способами, используя один или более фармацевтически приемлемых адъювантов или эксципиентов. Адъюванты включают (наряду с другими), разбавители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители. Композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, гранул, порошков, водных растворов или суспензий, растворов для инъекций, эликсиров или сиропов и могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, включающей подсластители, вкусовые агенты, ароматизаторы, красители или стабилизаторы для получения фармацевтически приемлемых препаратов. Выбор носителя и содержание активного вещества в носителе обычно определяют в соответствии с растворимостью и химическими свойствами активного соединения, конкретным способом введения и условиями, существующими в фармацевтической практике. Так например, для приготовления таблеток можно использовать эксципиенты, такие как лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальцийфосфат, и разрыхляющие агенты, такие как крахмал, альгиновые кислоты, и некоторые комплексные силикаты вместе со смазывающими агентами, такими как стеарат магния, натрийлаурилсульфат и тальк. Для приготовления капсул удобно использовать лактозу и высокомолекулярные полиэтиленгликоли.

Если используют водные суспензии, они могут содержать эмульгирующие агенты или агенты, которые облегчают получение суспензий. Можно также использовать разбавители, такие как сахароза, этанол, полиэтиленгликоль, глицерин и хлороформ или их смеси.

Для парэнтерального введения используют эмульсии, суспензии или растворы продуктов в соответствии с настоящим изобретением в растительном масле, например кунжутном масле, арахисовом масле или оливковом масле, или в водно-органических растворах, таких как вода и пропиленгликоль, в растворах сложных органических эфиров для инъекций, таких как этилолеат, так же как в виде стерильных водных растворов фармацевтически приемлемых солей. Растворы солей продуктов настоящего изобретения особенно удобно использовать для введения с помощью внутримышечных или подкожных инъекций. Водные растворы, также включающие растворы солей в чистой дистиллированной воде, можно использовать для внутривенного введения, при условии что величина их pH скорректирована подходящим образом, так что они соответствующим образом забуферены и являются изотоничными с достаточным количеством глюкозы и хлорида натрия и что они стерилизованы путем нагревания, облучения или микрофльтрации.

Для наружного применения можно использовать гели (на водной или спиртовой основе), кремы или мази, содержащие соединения настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения могут быть также включены в гелевую или матричную основу для использования в пластырях, что позволило бы обеспечить регулируемое поступление соединения через трансдермальный барьер.

Для введения путем ингаляций соединения настоящего изобретения можно растворить или суспендировать в подходящем носителе для использования в распылителе или в виде аэрозоля суспензии или раствора, или можно адсорбировать или абсорбировать на подходящих твердых носителях для использования в сухом порошковом ингаляторе.

Твердые композиции для ректального введения включают суппозитории, созданные в соответствии с известными способами и содержащие, по крайней мере, одно соединение настоящего изобретения.

Процентное содержание активного ингредиента в композиции настоящего изобретения может варьироваться, причем необходимо, чтобы оно составляло количество, которое обеспечит получение нужной дозы.

Очевидно, что несколько единичных дозовых форм можно вводить примерно в одно и то же время. Используемую дозу определяет врач, и она зависит от желательного терапевтического эффекта, способа введения и длительности лечения, а также от состояния пациента. Для взрослых дозы обычно составляют от около 0,001 до около 50, предпочтительно от около 0,001 до около 5 мг/кг массы тела в день при ингаляции, от

около 0,01 до около 100, предпочтительно от 0,1 до 70, более предпочтительно от 0,5 до 10 мг/кг массы тела в день при пероральном введении, и от около 0,001 до около 10, предпочтительно от 0,01 до 1,0 мг/кг массы тела в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае дозы определяют в соответствии с факторами, присущими

5 подлежащему лечению пациенту, такими как возраст, массу, общее состояние здоровья и другие характеристики, которые могут повлиять на эффективность лекарства.

Соединения настоящего изобретения можно вводить так часто, как это необходимо для достижения нужного терапевтического эффекта. Некоторые пациенты могут быстро реагировать на высокие или низкие дозы, и может оказаться достаточным введение более

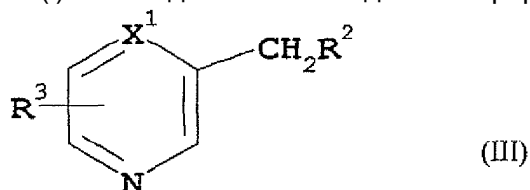
10 низких доз. Для других пациентов может оказаться необходимым более длительное лечение при приеме от 1 до 4 доз в день в соответствии с физиологическими требованиями каждого конкретного пациента. Обычно активный продукт можно вводить перорально от 1 до 4 раз в день. Естественно, для некоторых пациентов будет необходимо прописать не более чем одну или две дозы в день.

Соединения настоящего изобретения можно получить, используя или адаптируя известные способы, под которыми подразумевают способы, которые до сих пор использовали, или способы, которые раскрыты в литературе, например раскрытые R.C.Larock в *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

При проведении описываемых далее реакций может оказаться необходимым защитить реакционно-способные функциональные группы, например, гидроксигруппы, аминогруппы, иминогруппы, тио- или карбоксигруппы, если их присутствие необходимо в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Обычные защитные группы можно использовать в соответствии со стандартной практикой; примеры см. у T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *"Protective Groups in Organic Chemistry"* John Wiley and Sons, 1991.

Соединения формулы (1), где R^1 , R^2 и R^3 имеют указанные выше значения, и X^1 представляет N или CH, можно получить, используя или адаптируя способы, раскрытые Davis et al., *Tetrahedron*, 1992, 48, page 939-952, например:

(i) взаимодействием соединения формулы (III):



где R^2 и R^3 имеют указанные выше значения, X^1 представляет N или CH, с подходящим основанием, таким как литийдиизопропиламид (или бутиллитий), в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре от около -26°C ;

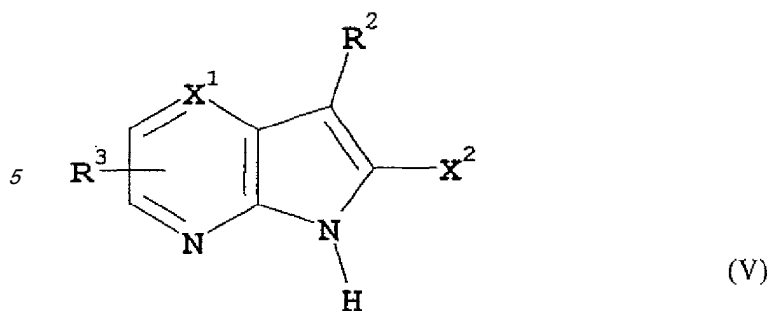
(ii) обработкой полученного аниона нитрилами формулы (IV):



40 где R^1 имеет указанные выше значения при температуре от около -15°C до примерно комнатной температуры.

Данный способ особенно подходит для получения соединения формулы (I), где R^1 представляет необязательно замещенный N-метилиндол-3-ил, R^2 и R^3 представляют водород, X^1 представляет N или CH.

45 Соединения формулы (I), где R^1 , R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, можно также получить, используя или адаптируя способ, раскрытый Chang и Bag, *J.Org.Chem.*, 1995, 21, pages 7030-7032, например, взаимодействием соединения формулы (V):



10 где R^1 , R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, а X^2 представляет галоген, предпочтительно атом йода или трифлатную группу, с бороновой кислотой формулы (VI):
 $R^1B(OH)_2$ (VI)

15 где R^1 имеет указанные выше значения. Реакцию присоединения удобно проводить, например, в присутствии комплексного металлического катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), и бикарбоната натрия, в водном диметилформамиде, при температуре вплоть до температуры кипения с обратным холодильником.

20 Соединения формулы (I), где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-NY^1Y^2$, можно получить взаимодействием соответствующих соединений, в которых R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-OSO_2CF_3$, с аминами формулы $HN Y^1Y^2$. Реакцию удобно проводить при температуре от около $200^\circ C$ в микроволновой печи.

25 Соединения формулы (I), где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гетероарил, можно получить взаимодействием соответствующих соединений, в которых R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-OSO_2CF_3$, с гетероарилбороновой кислотой. Реакцию удобно проводить в присутствии раствора карбоната натрия и тетраakis(трифенилфосфин)палладия[0], в инертном растворителе, таком как диоксан, и при температуре около $180^\circ C$ в микроволновой печи.

30 Соединения настоящего изобретения можно также получить взаимопревращением других соединений настоящего изобретения.

35 Так, например, соединения формулы (I), содержащие карбоксигруппу, можно получить гидролизом соответствующих сложных эфиров. Гидролиз удобно проводить как щелочной гидролиз, используя основание, такое как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития, или карбонат щелочного металла, например карбонат калия, в присутствии смеси водный/органический растворитель, используя органические растворители, такие как диоксан, тетрагидрофуран или метанол, при температуре от около комнатной до температуры кипения с обратным холодильником. Гидролиз сложных эфиров можно также проводить как кислотный гидролиз, используя неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота, в присутствии смеси водный/инертный органический растворитель, используя органические растворители, такие как диоксан или тетрагидрофуран, при температуре от около $50^\circ C$ до около $80^\circ C$.

45 В качестве другого примера соединения формулы (I), содержащие карбоксигруппу, можно получить, удаляя реакцией, катализируемой кислотой, трет-бутильную группу соответствующих трет-бутиловых сложных эфиров, и используя стандартные условия реакции, например, осуществляя реакцию с трифторуксусной кислотой при температуре около комнатной температуры.

50 В качестве другого примера соединения формулы (I), содержащие карбоксигруппу, можно получить гидрированием соответствующих бензиловых сложных эфиров. Реакцию можно проводить в присутствии формиата аммония и подходящего металлического катализатора, например палладия, нанесенного на инертный носитель, такой как углерод, предпочтительно в растворителе, таком как метанол или этанол, и при температуре около температуры кипения с обратным холодильником.

Альтернативно реакцию можно проводить в присутствии подходящего металлического катализатора, например платины или палладия, необязательно нанесенных на инертный носитель, такой как углерод, предпочтительно в растворителе, таком как метанол или этанол.

- 5 В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие $-C(=O)-NY^1Y^2$ группу, можно получить реакцией сочетания соединений формулы (I), содержащих карбоксигруппу, с амином формулы HNH^1Y^2 , получая амидную связь, используя стандартные методики реакции сочетания пептидов, например реакцию сочетания в присутствии гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний и триэтиламина (или диизопропилэтиламина) в тетрагидрофуране (или диметилформамиде) при комнатной температуре. Реакцию сочетания можно также проводить взаимодействием соединений формулы (I), содержащих карбоксигруппу, с N-оксидом гексафторфосфата N-{(диметиламино)(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-ил)метиле}-N-метилметанаминий в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около комнатной температуры с последующим взаимодействием с амином формулы $H-NH^1Y^2$ (хлорид аммония можно использовать для получения соединений формулы (I), содержащих $-C(=O)-NH_2$ группу). Реакцию сочетания можно также проводить взаимодействием соединений формулы (I), содержащих карбоксигруппу, с 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфатом, в безводном диметилформамиде с последующим взаимодействием с амином формулы HNH^1Y^2 в присутствии диизопропилэтиламина.

- В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие $-CH_2OH$ группу, можно получить, восстанавливая соответствующие соединения формулы (I), содержащие группу $-CHO$ или $-CO_2R^7$ (где R^7 представляет низший алкил). Например, восстановление удобно осуществлять, используя реакцию с литийалюминийгидридом, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре от около комнатной температуры до примерно температуры кипения с обратным холодильником.

- 30 В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-CO_2Me$, можно получить:

- (i) обработкой соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксильной группой, N-фенилтрифторметансульфонамидом в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, при температуре около $-78^\circ C$;

- (ii) реакцией полученного трифлата с монооксидом углерода в присутствии подходящего катализатора (например, ацетата палладия), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, триэтиламина и метанола, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, при давлении около 1 атмосферы и при температуре около комнатной температуры.

- 40 Такой способ особенно подходит для получения соединений формулы (I), где R^1 представляет 5-карбоксиметил-N-метилиндол-3-ил.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-SO_2NH^1Y^2$, можно получить:

- (i) обработкой соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксильной группой, N-фенилтрифторметансульфонимидом, как описано выше;

- (ii) обработкой полученного трифлата трет-бутилмеркаптаном в присутствии трет-бутоксидом натрия, ацетата палладия, хлорида лития и $R(+)$ -2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила в инертном растворителе, таком как толуол, и при температуре около $110-120^\circ C$;

- 50 (iii) взаимодействием полученного соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-StBu$, с трифторуксусной кислотой и ацетатом ртути, в инертном растворителе, таком как толуол, и при температуре около комнатной температуры, с последующей обработкой гидросульфидом;

(iv) взаимодействием полученного соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный -SH, с хлором с водной уксусной кислоте при температуре около комнатной температуры;

5 (v) взаимодействием полученного соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-SO_2Cl$, с амином формулы HNY^1Y^2 .

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный арилом (или гетероарилом), можно получить обработкой соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксигруппой, N-фенилтрифторметансульфонимидом, как описано выше с
10 последующим взаимодействием полученного трифлата со сложным эфиром арил(или гетероарил)бороновой кислоты в присутствии подходящего катализатора (например, тетраакис(трифенилфосфин)палладия и водного бикарбоната натрия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около 120-150°C.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где
15 R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный $-C(=O)CH_3$, можно получить обработкой соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксигруппой, N-фенилтрифторметансульфонимидом, как описано выше, с последующим взаимодействием полученного трифлата с n-бутилвиниловым эфиром в присутствии
20 подходящего катализатора (например, ацетата палладия), 1,3-бис(дифенилфосфино)бутана и триэтиламина, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около 80°C.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие группу $-C(OH)CH_3R^{12}$ (где R^{12} представляет алкил), можно получить
25 обработкой соединения формулы (I), содержащие группу $-C(=O)CH_3$, реагентом Гриньяра, таким как метилмагниййодид, если R^{12} представляет метил, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около комнатной температуры.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксигруппой, можно получить
30 взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный метокси, с кислотой Льюиса, такой как трибромид бора, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, и при температуре от около 0°C до около комнатной температуры.

Альтернативно соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксигруппой, можно получить взаимодействием соответствующих соединений
35 формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный бензилокси, с йодтриметилсиланом в инертном растворителе, таком как ацетонитрил, и при температуре около 50°C.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где
40 R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный -OR (где R представляет необязательно замещенный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил), можно получить алкилированием соответствующих соединений формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидроксигруппой, соединением формулы (VII):

45 RX^3 (VII)

где R имеет указанные выше значения, и X^3 представляет галоген, предпочтительно атом брома, или группу тозила, используя стандартные условия алкилирования. Алкилирование можно, например, осуществить в присутствии основания, такого как
50 карбонат щелочного металла (например, карбонат калия или карбонат цезия), алкоксид щелочного металла (например, трет-бутоксид калия) или гидрид щелочного металла (например, гидрид натрия), в диметилформамиде или диметилсульфоксиде, при температуре от около 0°C до около 100°C.

Альтернативно соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный -OR (где R представляет необязательно замещенный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил), можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный гидрокси, с соответствующим спиртом формулы (VIII):

RON (VIII)

где R имеет указанные выше значения, в присутствии триарилфосфина, такого как трифенилфосфин, и диалкил ацетилендикарбоксилата, такого как диизопропилацетилендикарбоксилат или диметилацетилендикарбоксилат, в инертном растворителе, таком как толуол, и при температуре около комнатной температуры. Такой способ особенно подходит для получения соединений формулы (I), где R^1 представляет гетероарил, замещенный -OR (где R представляет необязательно замещенный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил).

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный -OR (где R представляет пропил, замещенный гидрокси), можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), где R^1 представляет арил или гетероарил, замещенный -OR (где R представляет пропенил) с бораном с последующим взаимодействием с пероксидом водорода. Такой способ особенно подходит для получения соединений формулы (I), где R^1 представляет индолил, замещенный $-OCH_2CH(CH_3)OH$ и $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где R^j представляет арил или гетероарил, замещенный -OR (где R представляет группу 1,3-дигидроксиалкилена), можно получить взаимодействием соответствующих соединений, где R представляет алкенил, с тетраоксидом осмия в присутствии N-оксида 4-метилморфолина. Реакцию удобно проводить в инертном растворителе, таком как ацетон, и при температуре около комнатной температуры.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (1a), где R^9 представляет алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил или алкил, замещенный $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-NY^1Y^2$, можно получить алкилированием соответствующих соединений формулы (1a), где R^9 представляет водород, соответствующим галогенидом формулы (IX):

R^9X^4 (IX)

где R^9 представляет алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклоалкил или алкил, замещенный $-C(=O)NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-NY^1Y^2$ и X^4 представляет атом галогена, предпочтительно атом брома, используя стандартные условия алкилирования, например те, которые описаны выше.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ группу, где R^6 и Y^3 оба представляют водород и Y^4 имеет указанные выше значения, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих аминогруппу, с изоцианатом формулы $O=C=NY^4$ в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около комнатной температуры.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие сульфоксидные связи, можно получить окислением соответствующих соединений, содержащих -S- связи. Например, окисление удобно осуществлять, используя реакцию с пероксикислотой, например, 3-хлорпербензойной кислотой, предпочтительно в инертном растворителе, например дихлорметане, предпочтительно при или около комнатной температуры, или, альтернативно, используя кислый пероксомоносульфат калия в среде, такой как водный метанол, забуференный до около pH 5, при температурах от около 0°C до комнатной температуры. Такой последний способ предпочтителен для соединений, содержащих группу, неустойчивую в кислотной среде.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие сульфонные связи, можно получить окислением соответствующих соединений, содержащих -S- или сульфоксидные связи. Например, реакцию окисления удобно проводить взаимодействием с пероксикислотой, например, 3-хлорпербензойной кислотой, предпочтительно в инертном растворителе, например дихлорметане, предпочтительно при или около комнатной температуры.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие цианогруппу, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих -C(=O)-NH₂ группу, с пентахлоридом фосфора в присутствии триэтиламина. Данную реакцию удобно проводить в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около температуры кипения с обратным холодильником.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие группу -C(=O)-NH₂, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих цианогруппу, с пероксидом водорода в присутствии гидроксида натрия. Реакцию удобно проводить в метаноле при температуре около комнатной температуры.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие группу тетразолила, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих цианогруппу, с азидотрибутилоловом. Реакцию удобно проводить в инертном растворителе, таком как толуол, и при температуре около температуры кипения с обратным холодильником.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения, соединения формулы (I), где R² представляет фтор, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), где R² представляет водород, с метилмагнийбромидом (в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около 0°C) с последующим взаимодействием с бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazонийбицикло [2,2,2]октана при температуре от около 0°C до около температуры кипения с обратным холодильником.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где X¹ представляет C-NY¹Y² (где Y¹ и Y² имеют указанные выше значения, и только один из Y¹ и Y² представляет водород), можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), где X¹ представляет галоген (например, хлор), с амином формулы HNY¹Y² (где Y¹ и Y² имеют указанные только что выше значения) в присутствии карбоната цезия и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0), в инертном растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, и при температуре около 80°C.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), где X¹ представляет C-CN, можно получить взаимодействием соединения формулы (I), где X¹ представляет C-галоген, предпочтительно C-C1, с цианидом цинка в присутствии цинкового порошка, комплекса [1'1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена] и дихлорпалладия(II), дихлорметана (каталитическое количество) и N,N-диметилацетамида при температуре около 150°C.

В качестве другого примера процесса взаимопревращения соединения формулы (I), содержащие группу -C(=O)-OR⁵ (где R⁵ имеет указанные выше значения), можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих группу -C(=O)-OH, со спиртами формулы R⁵-OH. Например, если R⁵ представляет трет-бутил, реакцию удобно проводить в присутствии 1,1'-карбонилдиимидазола и 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена при температуре около комнатной температуры.

Следует учитывать, что соединения настоящего изобретения могут содержать асимметрические центры. Эти асимметрические центры могут независимо иметь либо R-, либо S-конфигурацию. Специалисты должны учитывать, что некоторые соединения настоящего изобретения могут также обладать геометрической изомерией. Следует понимать, что настоящее изобретение включает отдельные геометрические изомеры,

стереоизомеры и их смеси, включая рацемические смеси указанных выше соединений формулы (I). Такие изомеры можно выделить из их смесей, используя или адаптируя известные способы, например хроматографические методы и методы перекристаллизации, или их отдельно получают из соответствующих изомеров их промежуточных соединений.

В соответствии с другой отличительной особенностью настоящего изобретения соли присоединения кислот соединений настоящего изобретения можно получить взаимодействием свободного основания с соответствующей кислотой, используя или адаптируя известные способы. Например, соли присоединения кислоты настоящего изобретения можно получить, либо растворяя свободное основание в воде или в водном растворе спирта, либо в других подходящих растворителях, содержащих соответствующую кислоту, и выделяя соль выпариванием раствора, либо взаимодействием свободного основания и кислоты в органическом растворителе, причем в этом случае соль выделяется непосредственно или ее можно получить, концентрируя раствор.

Соли присоединения кислот соединений настоящего изобретения можно регенерировать из солей, используя или адаптируя известные способы. Например, исходные соединения настоящего изобретения можно регенерировать из солей присоединения кислот обработкой их щелочью, например водным раствором бикарбоната натрия или водным раствором аммиака.

Соединения настоящего изобретения можно регенерировать из их солей присоединения оснований, используя или адаптируя известные способы. Например, исходные соединения настоящего изобретения можно регенерировать из их солей присоединения оснований обработкой их кислотой, например хлористоводородной кислотой.

Соединения настоящего изобретения можно получить или сформировать в ходе осуществления способа настоящего изобретения в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений настоящего изобретения удобно получать перекристаллизацией из смеси водный/органический растворитель, используя органические растворители, такие как диоксан, тетрагидрофуран или метанол.

В соответствии с другой отличительной особенностью настоящего изобретения соли присоединения оснований соединений настоящего изобретения можно получить взаимодействием свободной кислоты с соответствующим основанием, используя или адаптируя известные способы. Например, соли присоединения оснований соединений настоящего изобретения можно получить, либо растворяя свободную кислоту в воде или в водном растворе спирта или в других подходящих растворителях, содержащих подходящее основание и выделяя соль выпариванием раствора, либо взаимодействием свободной кислоты и основания в органическом растворителе, причем в этом случае соль выделяется непосредственно или ее можно получить, концентрируя раствор.

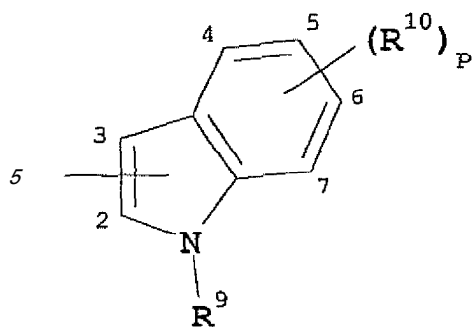
Исходные вещества и промежуточные соединения можно получить, используя или адаптируя известные способы, например такие способы, которые описаны в сравнительных примерах или их очевидные химические эквиваленты.

Соединения формулы (IV), где R^1 имеет указанные выше значения, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (1):



где R^1 имеет указанные выше значения, с гидроксиламингидрохлоридом в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около 150°C.

Соединения формулы (IV), где R^1 представлен формулой (II):



(II)

где R^{10} и p имеют указанные выше значения, и R^9 представляет алкил, алкенил, циклоалкил или алкил, замещенный $-C(=O)NY^1Y^2$, $-OR^7$, $-C(=O)-OR^7$, $-NY^1Y^2$, можно получить алкилированием соответствующих 1H-индолов формулы (IV), где R^1 представлен формулой (II), где R^{10} и p имеют указанные выше значения, и R^9 представляет водород, с соответствующим (необязательно замещенным) алкил-, алкенил- или циклоалкилгалогенидом, используя стандартные условия алкилирования. Алкилирование можно, например, осуществить в присутствии основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбоната калия, или гидрида щелочного металла, например гидрида натрия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид или диметилсульфоксид, при температуре от около комнатной температуры до около 100°C .

Соединения формулы (IV, где R^1 представляет 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил, можно получить: (i) взаимодействием пиперидин-2-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой и уксусным ангидридом при температуре около комнатной температуры; (ii) обработкой полученного натрий-1-формилпиперидин-2-карбоксилата 4-толуолсульфонилхлоридом в инертном растворителе, таком как дихлорметан, и при температуре около комнатной температуры; (iii) взаимодействием с акрилонитрилом в присутствии триэтиламина при температуре около комнатной температуры.

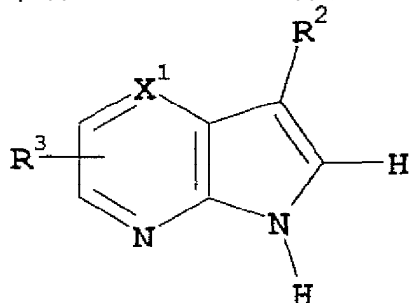
Соединения формулы (1) где R^1 имеет указанные выше значения, можно получить формилированием соединения формулы (2):



где R^1 имеет указанные выше значения, используя стандартные условия реакции, например реакции формилирования Вильсмайера-Хака, оксихлоридом фосфора в диметилформамиде.

Такая методика особенно подходит для получения соединения формулы (1,) где R^1 представляет необязательно замещенный N-метилиндол-3-ил.

Соединения формулы (V), где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и X^2 представляет атом йода, можно получить йодированием соединения формулы (3):

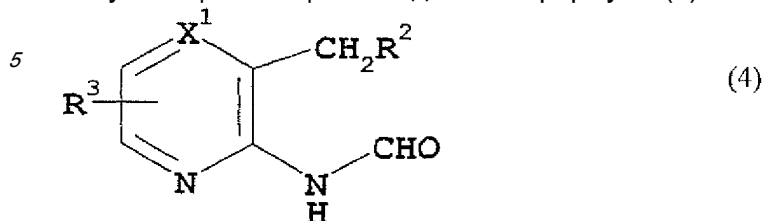


(3)

где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения. Реакцию йодирования удобно проводить, используя или адаптируя способы, описанные Saulnier и Cribble, J.Org.Chem., 1982, 47, 1982, например, обработкой соединения формулы (3) литийдиизопропиламидом в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около -78°C с последующим взаимодействием полученного аниона с йодом. Такую реакцию удобно осуществлять с индолом, у которого защищена NH, например,

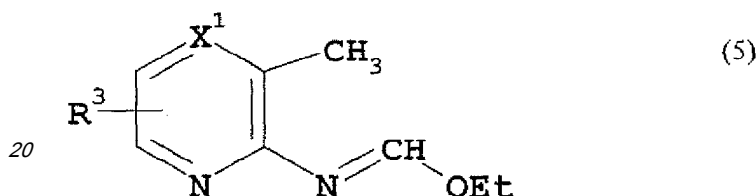
группой тозила.

Соединения формулы (3), где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, можно получить циклизацией соединения формулы (4):



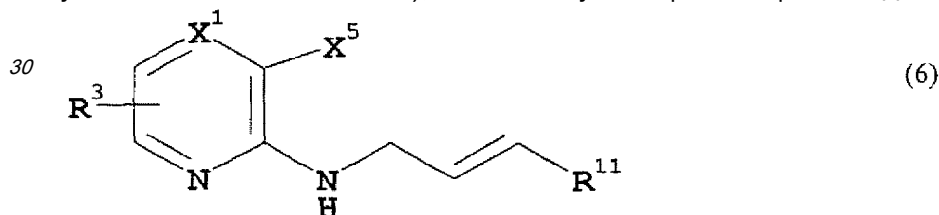
10 где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения. Реакцию циклизации удобно осуществлять в присутствии алкоксида щелочного металла, такого как этоксид натрия, в инертном растворителе, таком как этанол, и при температуре от около комнатной температуры до около температуры кипения с обратным холодильником.

15 Соединения формулы (3), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения и R^2 представляет водород, можно получить циклизацией соединения формулы (5):



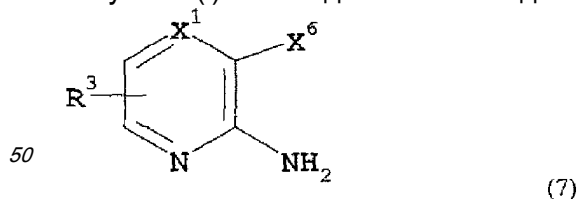
25 где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения. Реакцию циклизации удобно проводить в присутствии амида натрия, в N-метиланилине, и при температуре от около 120°C до около 200°C.

30 Соединения формулы (3), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и R^2 представляет метил (или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-Z^1R^4$, где Z^1 и R^4 имеют указанные выше значения), можно получить циклизацией соединения формулы (6):



40 где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, R^{11} представляет водород (или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный $-Z^1R^4$, где Z^1 и R^4 имеют указанные выше значения) и X^5 представляет атом галогена, предпочтительно атом брома, или трифлатную группу. Реакцию циклизации удобно проводить в присутствии комплексного металлического катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), третичного амина, такого как триэтиламин, и триарилфосфина, такого как трифенилфосфин, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около 60°C до около 120°C. Такая методика особенно подходит для получения соединения формулы (3), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, X^1 представляет N и R^2 представляет C-CH₃.

45 Соединения формулы (3), где R^3 , R^2 и x^1 имеют указанные выше значения, можно получить: (i) взаимодействием соединения формулы (7):



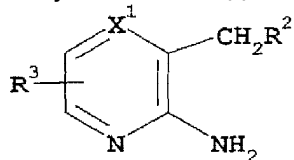
где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и X^6 представляет атом галогена, предпочтительно атом йода, с ацетиленами формулы (8):



где R^2 имеет указанные выше значения, в присутствии комплексного металлического катализатора, такого как хлорид [1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), хлорида лития и карбоната натрия, в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре вплоть до около 100°C;

(ii) десилилированием.

Соединения формулы (4) где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, можно получить взаимодействием соединения формулы (9):



(9)

где R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, со смесью муравьиной кислоты и уксусного ангидрида.

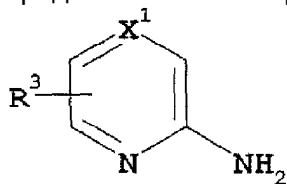
Соединения формулы (5), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (9) где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и R^2 представляет водород, с триэтилортоформиатом в присутствии кислотного катализатора, такого как хлористый водород, в этаноле, и при температуре от около комнатной температуры до около температуры кипения с обратным холодильником.

Соединения формулы (6), где R^3 , R^{11} и X^1 имеют указанные выше значения, и X^5 представляет атом галогена, можно получить алкилированием соединения формулы (7), где R^3 , X^1 и X^6 имеют указанные выше значения, соответствующим алкенилгалогенидом формулы (10):



где R^{11} имеет указанные выше значения, и X^7 представляет атом галогена, предпочтительно брома. Реакцию алкилирования удобно проводить в присутствии гидрида щелочного металла, такого как гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около комнатной температуры.

Соединения формулы (7), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и X^6 представляет атом брома, можно получить бромированием соединения формулы (11):

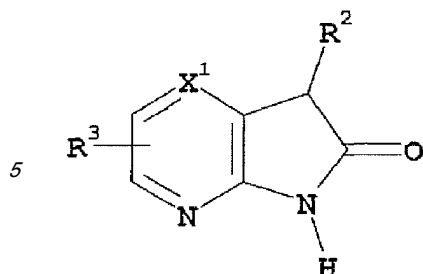


(11)

где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, в диметилсульфоксиде.

Соединения формулы (7), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, и X^5 представляет атом йода, можно получить йодированием соединения формулы (11), где R^3 и X^1 имеют указанные выше значения. Реакцию йодирования удобно проводить, используя или адаптируя способ W-W.Sy, Synth.Comm., 1992, 22, pages 3215-3219.

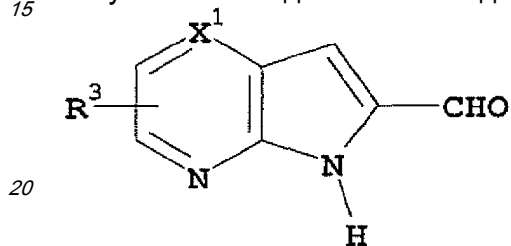
Соединения формулы (V), где R^1 , R^2 , R^3 и X^1 имеют указанные выше значения, а X^5 представляет трифлатную группу, можно получить взаимодействием соединения формулы (12):



(12)

10 где R², R³ и X¹ имеют указанные выше значения, с ангидридом трифторуксусной кислоты в присутствии основания Ханигса, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, и при температуре около 0°C. Эту реакцию удобно проводить, используя индол с NH, защищенной, например, тозильной группой.

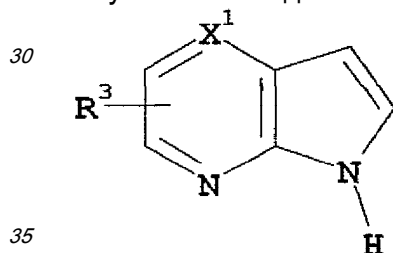
15 Соединения формулы (12), где R², R³ и X¹ имеют указанные выше значения, можно получить взаимодействием соединения формулы (13):



(13)

25 где R³ и X¹ имеют указанные выше значения, с метохлорпербензойной кислотой, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, и при температуре около 5°C. Эту реакцию удобно проводить, используя индол с NH, защищенной, например, тозильной группой.

30 Соединения формулы (13), где R³ и X¹ имеют указанные выше значения, можно получить взаимодействием соединения формулы (14):



(14)

40 где R³ и X¹ имеют указанные выше значения, с литийдиизопропиламидом, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, с последующим взаимодействием с диметилформамидом при температуре около -78°C. Эту реакцию удобно проводить, используя индол с NH, защищенной, например, тозильной группой.

45 Соединения формулы (14), где R³ и X¹ имеют указанные выше значения, можно получить взаимодействием соединения формулы (7), где R³ и X¹ имеют указанные выше значения, и X⁶ представляет йод, с триметилсилацетиленом в присутствии комплексного металлического катализатора, такого как хлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия (II), с последующим десилилированием.

50 Соединения формулы (14), где R³ имеют указанные выше значения, и X¹ представляет C-Z²R (где Z² представляет O и R представляет алкил), можно получить взаимодействием соединения формулы (14), где R³ имеют указанные выше значения, и X¹ представляет C-галоген, предпочтительно C-Cl, со спиртом формулы R-OH в присутствии гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия. Реакцию удобно проводить при повышенном давлении и при температуре около 170°C.

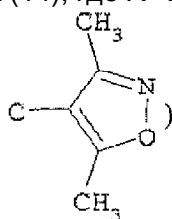
Соединения формулы (14), где R³ имеет указанные выше значения, и X¹ представляет

C-OH, можно получить взаимодействием соединения формулы (14), где R^3 имеет указанные выше значения, и X^1 представляет C-галоген, предпочтительно C-Cl, с водным раствором щелочного металла, таким как раствор гидроксида натрия. Реакцию удобно проводить при повышенном давлении и при температуре около 180°C.

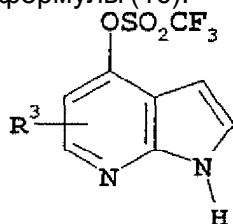
Соединения формулы (14), где R^3 имеют указанные выше значения, и X^1 представляет C-Cl, можно получить окислением соединения формулы (14), где R^3 имеет указанные выше значения, и X^1 представляет C-H, с 3-хлорпербензойной кислотой, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, и при температуре около 0°C с последующим взаимодействием полученного N-оксида пирроло[2,3-b]пиридина с оксихлоридом фосфора при кипячении с обратным холодильником.

Соединения формулы (14), где R^3 имеют указанные выше значения, и X^1 представляет группу C-C(=O)-OR⁵ (где R⁵ имеют указанные выше значения), можно получить взаимодействием соответствующих соединений формулы (I), содержащих группу -C(=O)-OH, со спиртами формулы R⁵-OH. Например, если R⁵ представляет трет-бутил, реакцию удобно проводить в присутствии 1,1'-карбонилдиимидазола и 1,8-диазацикло[5,4,0]ундец-7-ена при температуре около комнатной температуры.

Соединения формулы (14), где R^3 имеет указанные выше значения, и X^1 представляет C-гетероарил (например



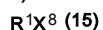
формулы (16):



(16)

где R^3 имеет указанные выше значения, с соответствующей гетероарилбороновой кислотой (например 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислотой) в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) и водного бикарбоната натрия. Реакцию удобно проводить в диметилформамиде при температуре около 110°C.

Соединения формулы (VI), где R^1 имеет указанные выше значения, можно получить взаимодействием соединения формулы (15):



где R^1 имеет указанные выше значения, и X^8 представляет атом галогена, предпочтительно брома, в присутствии трибутилбората, с подходящим основанием, таким как бутиллитий, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около -100°C.

Соединения формулы (VI), где R^1 имеют указанные выше значения, можно также получить обработкой соединения формулы (15), где R^1 имеют указанные выше значения, и X^8 представляет группу -HgOAc, бораном, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, и при температуре около комнатной температуры.

Соединения формулы (15), где R^1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил и X^8 представляет атом брома, можно получить взаимодействием необязательно замещенных индолов с бромом в инертном растворителе, таком как диметилформамид, и при температуре около комнатной температуры.

Соединения формулы (13), где R^1 представляет необязательно замещенный индол-3-ил

и X^8 представляет группу $-HgOAc$, можно получить взаимодействием необязательно замещенных индолинов с ацетатом ртути в ледяной уксусной кислоте при температуре около комнатной температуры.

Далее настоящее изобретение представлено, но без ограничения, примерами, являющимися лишь иллюстративными примерами и сравнительными примерами.

Спектры 1H ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) записаны на спектрометре Varian Unity ENOVA с рабочей частотой 400 МГц. В спектрах ядерного магнитного резонанса химические сдвиги (δ) выражены в м.д. относительно тетраметилсилана. Сокращения имеют следующие значения: с=синглет; д=дублет; т=триплет; м=мультиплет; кв=квартет; дд=дублет дублетов; ддд=двойной дублет дублетов.

Условия высокоэффективной жидкостной хроматографии-Масс-спектрометрии ВЭЖХ-МС (LC-MS) для определения времени удерживания (R_T) были следующими:

СПОСОБ А: ВЭЖХ колонка YMC ODS-A (50 мм x 4 мм) рабочие условия градиентного элюирования со смесями воды и ацетонитрила, (А) 95:5 и (В) 5:95, содержащими 0,1% муравьиной кислоты, в качестве градиента подвижной фазы (0,00 мин, 95%А:5%В; линейный градиент до 100% В в течение 2 мин; затем сохраняют до 3,4 мин); объемный расход 2 мл/мин и часть примерно 200 мкл/мин отводят в масс-спектрометр; объем пробы 10-40 мкл; встроенная диодная матрица (220-450 нм), встроенный детектор светорассеяния в парах (ELS) ELS-температура 50°C, усиление 8-1,8 мл/мин; температура источника 150°C;

СПОСОБ В: ВЭЖХ колонка Luna C18 (2) (3 микрона) (30 мм x 4,6 мм) работает в условиях градиентного элюирования со смесями (А) вода, содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты, и (В) ацетонитрил, содержащий 0,1% трифторуксусной кислоты, в качестве подвижной фазы с градиентом: 0,00 мин, 95%А:5%В; 0,50 мин, 95%А:5%В; 4,50 мин, 5%А:95%В; 5,00 мин, 5%А:95%В; 5,50 мин, 95%А:5%В; объемный расход 2 мл/мин; часть примерно 200 мкл/мин отводят в масс-спектрометр; объем пробы 10-40 мкл; встроенная диодная матрица (220~450 нм), встроенный детектор светорассеяния в парах (ELS) ELS-температура 50°C, усиление 8-1,8 мл/мин; температура источника 150°C.

СПОСОБ С: ЖХ-МС анализы проводят на приборе Micromass модель LCT, связанная с прибором модели HP 1100. Содержание соединений определяют, используя HP модель G1315A с фотодиодным матричным детектором для интервала длин волн 200-600 нм и Sedex модель 65 детектор светорассеяния в парах. Масс-спектры накапливают в интервале 180-800. Результаты анализируют, используя программное обеспечение Micromass MassLynx. Разделение осуществляют на колонке Hypersil BDS C18, с размером частиц 3 мкм (50x4,6 мм), используя элюирование с линейным градиентом от 5 до 90% ацетонитрила, содержащего 0,05% (об./об.) трифторуксусной кислоты, в воде, содержащей 0,05% (об./об.) трифторуксусной кислоты, за 3,5 мин, при объемном расходе 1 мл/мин. Время полного цикла, включая повторное установление равновесия в колонке, составляет 7 минут.

СПОСОБ D: Колонка Hypersil BDS C-18 (4,6 мм x 50 мм) с обращенной фазой; рабочие условия; градиентное элюирование смесями (А) вода, содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты, и (В) ацетонитрил, содержащий 0,05% трифторуксусной кислоты, в качестве градиента подвижной фазы: (0,00 мин 100%А:0%В; линейный градиент до 100% В за 2 минуты; затем поддерживают 3,5 мин); объемный расход 1 мл/мин; часть потока, примерно 0,25 мл/мин, отводят в масс-спектрометр, объем пробы 10 мкл; Hewlett Packard Model HPI 100 Series УФ детектор с рабочей длиной волны 200 нм; детектор светорассеяния в парах (ELS); температура детектирования 46°C, давление азота 4 бар.

Условия очистки с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) с переключением следующие:

соединения очищают с помощью ЖХ/МС, используя систему Waters FractionLynx, состоящую из градиентного насоса Waters модель 600, регенерационного насоса Waters модель 515, подпиточный насос реагентов (Waters Reagent Manager), автоинжектора Waters модель 2700, двух выключателей Rheodyne модель LabPro, фотодиода Waters модель 996. 1/1000 потока смешивают с метанолом (объемный расход 0,5 мл/мин) и

направляют в детектор; этот поток снова разделяют, 3/4 потока направляют в детекторное устройство с фотодиодом, и 1/4 в масс-спектрометр; остальной выход из колонки (999/1000) направляют в коллектор фракций, где обычно поток направляют в слив, если только ожидаемый массовый сигнал не определяет программное обеспечение

5 FractionLynx. Программное обеспечение FractionLynx содержит молекулярные формулы ожидаемых соединений и переключает систему на сбор соединений, когда наблюдаются массовые сигналы, соответствующие $[M+H]^+$ и $[M+Na]^+$. В некоторых случаях (в зависимости от аналитических результатов ЖХ-МС, если $[M+2H]^{++}$ детектируется как интенсивный ион), программное обеспечение FractionLynx дополнительно снабжается
10 рассчитанным значением половины молекулярной массы ($MM/2$), в этих условиях система также переключается на сбор, когда детектируются массовые сигналы, соответствующие $[M+2H]^{++}$ и $[M+Na+H]^{++}$. Соединения собирают в тарированные стеклянные ампулы. После сбора растворитель выпаривают в центрифужном испарителе Jouan модель RC 10.10 или в центрифужном испарителе Genevac модель HT8 и количество соединения определяют,
15 взвешивая ампулы после испарения растворителя. Детекторное устройство, масс-спектрометр Waters модель ZMD и коллектор фракций Gilson модель 204. Прибор управляется с использованием программного обеспечения Waters FractionLynx.

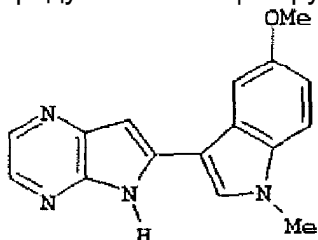
В другом варианте разделение осуществляют на двух симметричных колонках Waters Symmetry (C_{18} , 5 мкм, 19x50 мм, № в каталоге 186000210), причем одна колонка
20 функционирует как регенерационная на смеси 95/5 (об./об.) вода/ацетонитрил, содержащей 0,07% трифторуксусной кислоты (об./об.), тогда как другая является разделяющей. Колонки элюируют с линейным градиентом ацетонитрила, содержащего 0,07% (об./об.) трифторуксусной кислоты в воде, содержащей 0,07% (об./об.) трифторуксусной кислоты; от 5 до 95% (об./об.) за 8 минут при объемном расходе 10
25 мл/мин. На выходе из разделительной колонки поток разделяют в отношении 1/1000, используя делительное устройство LC Packing AccuRate.

Время удерживания для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ: R_T значения) определяют, используя (i) Способ А, колонку C_{18} Phenomenex (150x4,6 мм), используя градиентное элюирование смесью ацетонитрила и воды с 0,1% трифторуксусной
30 кислоты в качестве подвижной фазы (0-1 мин, 5% ацетонитрила; 1-12 мин подъем вплоть до 95% ацетонитрила; 12-14,95 мин 95% ацетонитрила; 14,95-15 мин 0% ацетонитрила); или Способ В, колонка YMC ODS-AQ (2x50 мм) градиентное элюирование смесями ацетонитрила и воды с 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы [95/5/0,1%(А)
до 5/95/0,1%(В)] при объемном расходе 0,4 мл/мин); или Способ С: 3 микрона BDS C_{18}
35 Hypersil (50x4,6 мм), градиентное элюирование смесями ацетонитрила и воды с 0,1% муравьиной кислоты в качестве подвижной фазы [95/5/0,1% вода/ацетонитрил/муравьиная кислота в течение 0,1 минуты, линейный градиент до 5/95/0,1% вода/ацетонитрил/муравьиная кислота, 2 минуты и сохраняют до 3,5 мин].

Значения R_F для тонкослойной хроматографии (ТСХ) определяют, используя пластины диоксид кремния Merck.

ПРИМЕР 1

(а) 6-(5-Метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-*b*] пиазин. А1-В1-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

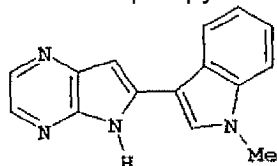


50 Перемешиваемый раствор диизопропиламина (59,9 мл) в тетрагидрофуране (1400 мл), при -15°C и в атмосфере азота обрабатывают раствором *n*-бутиллития в гексанах (131 мл, 1,6М) в течение 25 минут, поддерживая при этом температуру ниже -10°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь обрабатывают метилпиазином (26,8 г) в

течение 15 минут, затем перемешивают в течение 1 часа и затем обрабатывают раствором 5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-карбонитрила [53 г, Сравнительный пример 1(а)] в тетрагидрофуране (600 мл) в течение 1 часа, поддерживая температуру ниже -10°C.

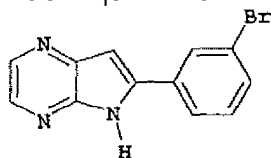
Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов, затем оставляют на ночь и потом обрабатывают водой (100 мл). Тетрагидрофуран удаляют в вакууме и полученную смесь распределяют между этилацетатом (500 мл) и водой (200 мл). Два слоя разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (500 мл), затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (19:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (19,4 г) в виде серого твердого вещества. Т.пл. 270-272°C. МС: 279(МН⁺).

(b) 6-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин, А1-В1-С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В 1 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



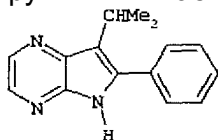
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метилиндол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 2(б)], получают 6-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 264-266°C. [Элементный анализ: С, 72,34; Н, 4,68; N, 22,28%. Вычислено для C₁₅H₁₂N₄: С, 72,56; Н, 4,87; N, 22,57%].

(с) 6-(3-бромфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин, А1-В91, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В91 в таблице 2:



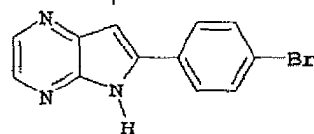
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3-бромбензонитрил, получают 6-(3-бромфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 247-249°C. МС: 276(МН⁺).

(d) 7-изопропил-6-фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А61-В100, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В100 в таблице 2:



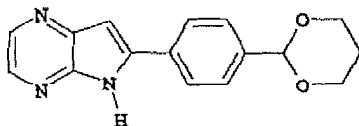
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-изобутилпиазин и бензонитрил, получают 7-изопропил-6-фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 216-218°C. МС: 238(МН⁺).

(е) 6-(4-бромфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В90, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В90 в таблице 2:



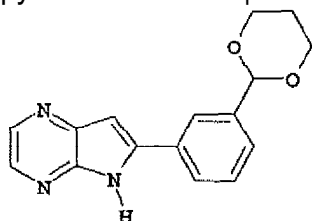
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-бромбензонитрил, получают 6-(4-бромфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 326-329°C. МС: 276 (МН⁺).

(f) 6-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин А1-В87, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В87 в таблице 2:



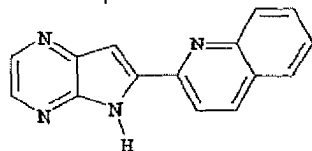
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-(4-цианофенил)-1,3-диоксан (получен по способу примера 3а патентной заявки США No 5750723), получают 6-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 288-289°C. ТСХ: $R_F=0,34$ (этилацетат/пентан : 1/1).

(g) 6-(3-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин А1-В88, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В88 в таблице 2:



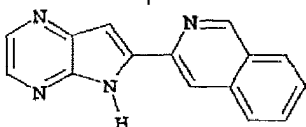
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-(3-цианофенил)-1,3-диоксан (получен по способу примера 3а патентной заявки США No 5750723), получают 6-(3-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 205-206°C. [Элементный анализ: С, 68,28; Н, 5,46; N, 15,02%. Вычислено для $C_{16}H_{15}N_3O_2$: С, 68,31; Н, 5,37; N, 14,94%].

(h) 2-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)хинолин. А1-В103, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В103 в таблице 2:



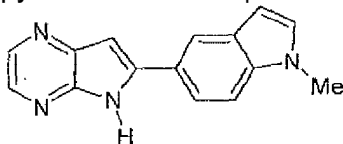
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-хинолинкарбонитрил, получают 2-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)хинолин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 293-295°C. МС: 247(МН⁺). [Элементный анализ: С, 72,76; Н, 3,82; N, 22,56%. Вычислено для $C_{16}H_{15}N_3O_2$: С 73,16; Н, 4,09; N, 22,56%].

(i) 3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)изохинолин. А1-В104, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В104 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3-изохинолинкарбонитрил, получают 3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)изохинолин в виде зеленого твердого вещества. Т.пл. 281-285°C. МС: 247(МН⁺).

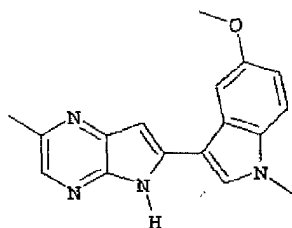
(j) 6-[1-метил-1Н-индол-5-ил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В65, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В65 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-1Н-индол-5-карбонитрил [Сравнительный пример 2(с)], получают 6-[1-метил-1Н-индол-5-ил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 260-265°C. МС: 249(МН⁺).

(k) 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-2-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А64-В1-С1, продукт комбинации группы А64 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

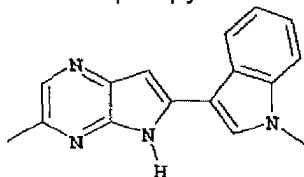
5



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2,6-диметилпиразин, получают 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-2-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. МС: 249(МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,2-12,3 (1Н, шс); 8,54, 8,56 (каждый 1Н, с); 7,50 (1Н, д, J=8,9 Гц); 7,47 (1Н, д, J=2,4 Гц); 6,96 (1Н, дд, J=8,9 и 2,4 Гц); 6,91 (1Н, с); 3,91, 3,87 и 2,57 (каждый 3Н, с).

(l) 3-метил-6-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А66-В1-С1, продукт комбинации группы А66 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

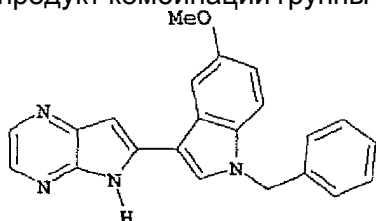
15



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2,5-диметилпиразин и 1-метил-1Н-индол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 2(с)], получают 3-метил-6-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 170-175°C. МС: 263(МН⁺).

(m) 6-(1-бензил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В24-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В24 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

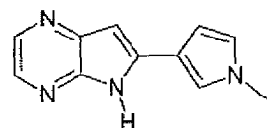
25



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-бензил-5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 2(г)], получают 6-(1-бензил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 240-244°C. ТСХ: R_F=0,5 (дихлорметан/метанол 19/1).

(n) 6-(1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В54, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В54 в таблице 2:

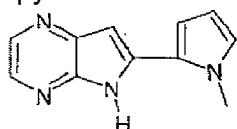
40



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 2(и)], получают 6-(1-метил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 211-213°C. МС: 199(МН⁺).

(о) 6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В53, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В53 в таблице 2:

45

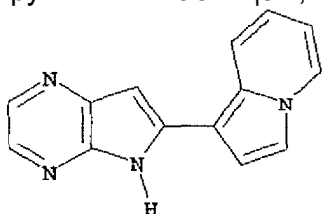


Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-1Н-пиррол-2-карбонитрил [Сравнительный пример 2(j)], получают 6-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 208-209°C. МС: 199(МН⁺).

(р) 6-индолизин-1-ил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В40-С46, продукт комбинации

группы A1 в таблице 1, B40 в таблице 2 и C46 в таблице 3:

5

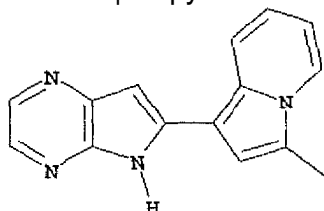


Действуя аналогично примеру 1(a) выше, но используя индолизин-1-карбонитрил [Сравнительный пример 5], получают 6-индолизин-1-ил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 224-225°C (с разложением). МС: 235(МН⁺).

10

(q) 6-(3-метилиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. A1-B41-C46, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B41 в таблице 2 и C46 в таблице 3:

15

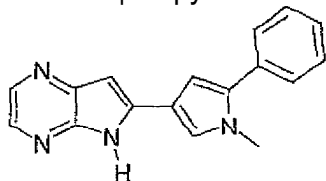


Действуя аналогично примеру 1(a) выше, но используя 3-метилиндолизин-1-карбонитрил [Сравнительный пример 6], получают 6-(3-метилиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 233-235°C (с разложением). МС: 249(МН⁺).

20

(r) 6-(1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. A1-B52, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B52 в таблице 2:

25

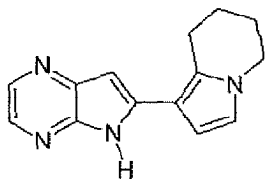


Действуя аналогично примеру 1(a) выше, но используя 1-метил-5-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 2(k)], получают 6-(1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 221-222°C (с разложением). МС: 275(МН⁺).

30

(s) 6-(5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. A1-B111, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B111 в таблице 2:

35

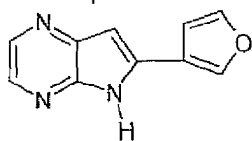


Действуя аналогично примеру 1(a) выше, но используя 5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонитрил [Сравнительный пример 8], получают 6-(5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 236-238°C (с разложением). МС: 239(МН⁺).

40

(t) 6-фуран-3-ил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. A1-B107, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B107 в таблице 2:

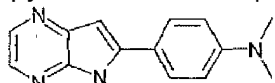
45



50

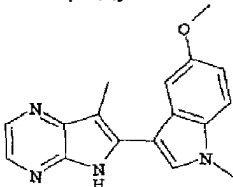
Действуя аналогично примеру 1(a) выше, но используя 3-фуронитрил, получают 6-фуран-3-ил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде оранжевого твердого вещества. МС: 186,79 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,45 (дихлорметан/метанол): 19/1).

(u) диметил[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)фенил]амин. А1-В61, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В61 в таблице 2:



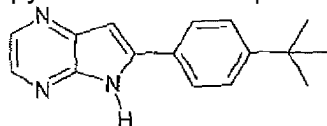
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-*N,N*-диметиламинобензонитрил, получают диметил[4-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)фенил]амин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 297-298°C. МС: 239(МН⁺).

(v) 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин. А29-В1-С1, продукт комбинации группы А29 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



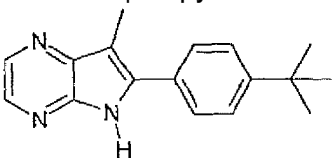
Действуя аналогично примеру (а), но используя этилпиазин, получают 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 243-244°C. ВЭЖХ (способ А): R_T=6,73 мин.

(w) 6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин. А1-В55, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



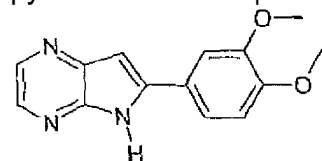
Действуя аналогично примеру 1 (а) выше, но используя 4-трет-бутилбензонитрил, получают 6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ В: R_T=3,29 мин, 252(МН⁺).

(х) 6-(4-трет-бутилфенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин А29-В55, продукт комбинации группы А29 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



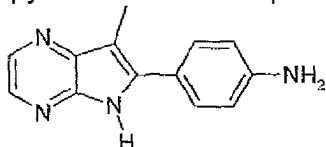
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-этилпиазин и 4-трет-бутилбензонитрил, получают 6-(4-трет-бутилфенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 213-214°C. МС: 266(МН⁺).

(у) 6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин. А1-В71, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В71 в таблице 2:



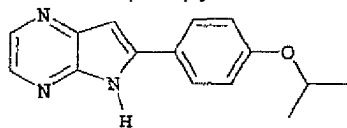
Действуя аналогично примеру 1 (а) выше, но используя 3,4-диметоксибензонитрил, получают 6-(3,4-диметоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин в виде желто-оранжевого твердого вещества. Т.пл. 212-214°C. МС: 256(МН⁺).

(z) 6-(4-аминофенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин. А29-В79, продукт комбинации группы А29 в таблице 1 и В79 в таблице 2:



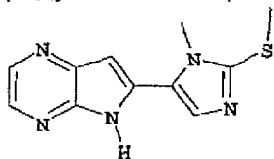
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-этилпиразин и 4-аминобензонитрил, получают 6-(4-аминофенил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 330-332°C. МС: 225(МН⁺).

(аа) 6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В63, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В63 в таблице 2:



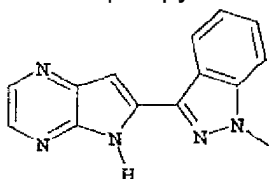
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-(1-метил)этоксibenзонитрил [Сравнительный пример 51], получают 6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. МС: 254(МН⁺). ВЭЖХ (способ В): R_T=1,64 мин.

(аб) 6-(1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В110, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В1 в таблице 2:



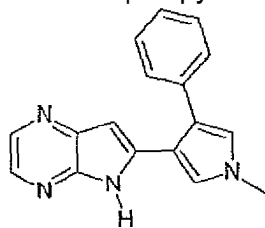
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1Н-5-циано-1-метил-2-(метилтио)имидазол [Сравнительный пример 52], получают 6-(1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 230°C. МС: 246(МН⁺).

(ас) 6-(1-метил-1Н-индазол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин А1-В21, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В21 в таблице 2:



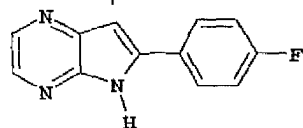
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3-циано-1-метил-1Н-индазол [Сравнительный пример 56(а)], получают 6-(1-метил-1Н-индазол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. МС: 250(МН⁺), 248(МН⁻). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,5-12,6 (1Н, шс); 8,38 (1Н, д, J=2,4 Гц); 8,24 (д, 1Н, J=7,9 Гц); 8,21 (с, 1Н, J=2,4 Гц); 7,76 (д, 1Н, J=8,1 Гц); 7,48 (т, 1Н); 7,32 (т, 1Н); 7,29 (с, 1Н); 4,18 (с, 3Н).

(ад) 6-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В43, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В43 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3-циано-1-метил-4-фенил-1Н-пиррол [Сравнительный пример 56(б)], получают 6-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде твердого вещества, Т.пл. 195°C (с разложением). МС: 275(МН⁺).

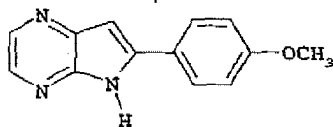
(ае) 6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В89, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В89 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-фторбензонитрил, получают 6-

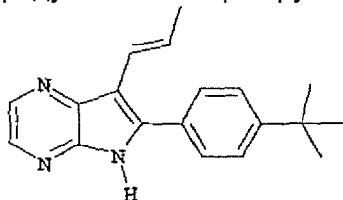
(4-фторфенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 213(МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,3 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,05 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 7,2 (с, 1H).

(af) 6-(4-метоксифенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В77, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В77 в таблице 2:



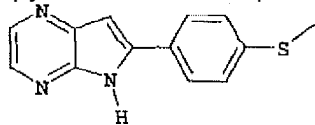
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-метоксибензонитрил, получают 6-(4-метоксифенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 244-246°C. МС: 225(МН⁺).

(ag) 6-[4-(трет-бутил)фенил]-7-(проп-1-енил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А43-В55, продукт комбинации группы А43 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



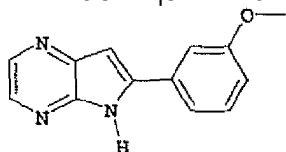
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-(трет-бутил)бензонитрил и 4-(пиазинил)-1-бутен [Сравнительный пример 59], получают 6-[4-(трет-бутил)фенил]-7-(проп-1-енил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 207-208°C. МС: 292(МН⁺).

(ah) 6-(4-метилтиофенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В92, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В92 в таблице 2:



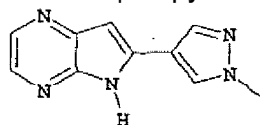
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-(метилтио)бензонитрил, получают 6-(4-метилтиофенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде желтого твердого вещества. МС: 242(МН⁺). ¹Н ЯМР[(CD₃)₂SO]: δ 12,48 (1H, с); 8,37 (1H, с); 8,18 (1H, с); 7,98 (2H, д, J=7,9 Гц); 7,19 (2H, д, J=7,9 Гц); 7,11 (1H, с); 2,52 (3H, с).

(ai) 6-(3-метоксифенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В62, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В62 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3-метоксибензонитрил, получают 6-(3-метоксифенил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 194-196°C. МС: 226(МН⁺).

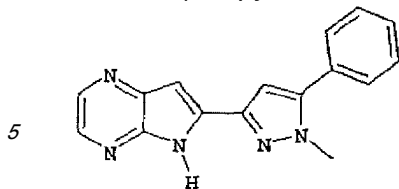
(aj) 6-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин А1-В108, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В108 в таблице 2:



В результате обработки по способу, сходному со способом примера 1(а) выше, но используя 1-метил-4-цианопиазол (полученный по способу Yoshida in J.Het.Chem., 1995, 32, page 701), получают 6-(1-метил-1H-пиазол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 232-234°C. МС: 200(МН⁺).

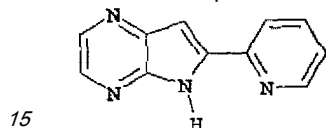
(ak) 6-(1-метил-5-фенил-1H-пиазол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В109, продукт

комбинации группы A1 в таблице 1 и B109 в таблице 2:



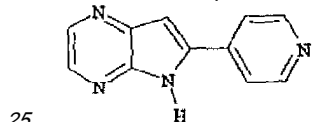
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-3-циано-5-фенилпиразол [Сравнительный пример 1(k)], получают 6-(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло [2,3-б]пиразин в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 222-223°C. ВЭЖХ $R_T=7,36$ мин.

10 (al) 6-(пиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин. A1-B101, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B101 в таблице 2:



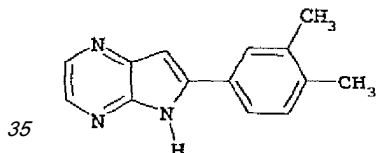
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 2-цианопиридин, получают 6-(пиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 234-235°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,71 (1H, д, $J=4,1$ Гц); 8,38 (1H, с); 8,24 (1H, с); 8,17 (1H, д, $J=8,2$ Гц); 7,93 (1H, т, $J=8,2$ Гц); 7,41 (1H, м); 7,36 (1H, с).

20 (am) 6-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин. A1-B102, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B102 в таблице 2:



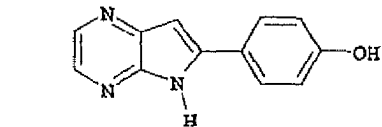
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-цианопиридин, получают 6-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 324-326°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,69 (2H, д, $J=7,1$ Гц); 8,45 (1H, с); 8,33 (1H, с); 8,00 (2H, д, $J=7,1$ Гц); 7,47 (1H, с).

30 (an) 6-(3,4-диметилфенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин. A1-B75, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B75 в таблице 2:



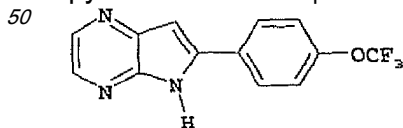
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 3,4-диметилбензонитрил, получают 6-(3,4-диметилфенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин в виде желтого твердого вещества. МС: 224 (MH⁺). ВЭЖХ: $R_T=2,4$ мин.

40 (ao) 6-(4-гидроксифенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин. A1-B78, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B78 в таблице 2:



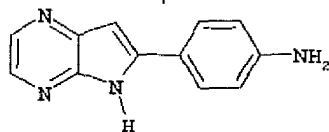
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-гидроксibenзонитрил, получают 6-(4-гидроксифенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: 212 (MH⁺).

(ар) 6-(4-трифторметоксифенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин. A1-B76, продукт комбинации группы A1 в таблице 1 и B76 в таблице 2:



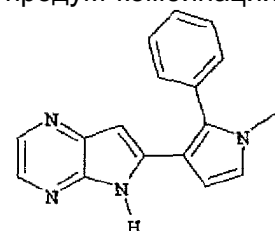
Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-трифторметоксифенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде бледно-оранжевого твердого вещества. МС: 280(МН⁺). R_T=2,64 мин.

(а_q) 6-(4-аминофенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В79, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В79 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 4-аминобензонитрил и подвергая продукт реакции хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана, а затем этилацетатом, получают 6-(4-аминофенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. МС: 211,1(МН⁺). R_T=2,12 мин.

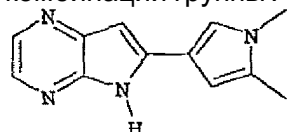
(а_r) 6-(1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В 112, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В112 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 56(с)], получают 6-(1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 210°C (с разложением).

МС: EI (эмиссия электронов) (70 эВ); m/z=274 М⁺ (100%).

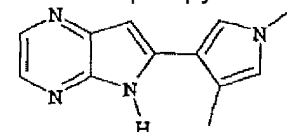
(а_s) 6-(1,2-диметил-1Н-пиррол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В113, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В 113 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а) выше, но используя 1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [Сравнительный пример 56(д)], получают 6-(1,2-диметил-1Н-пиррол-4-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 253°C. [Элементный

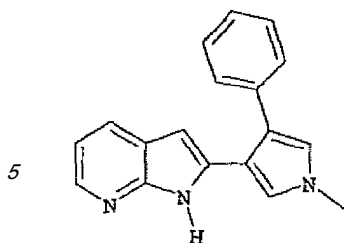
анализ: С, 67,60; Н, 5,68; N, 26,22%. Вычислено для С₁₂Н₁₂Н₄: С, 67,91; Н, 5,70; N, 26,40%].

(а_t) 6-(1,4-диметил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В114, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В114 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а), но используя 1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [сравнительный пример 56(е)], получают 6-(1,2-диметил-1Н-пиррол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 210°C. МС: EI (70 эВ); m/z=212 М⁺ (100%).

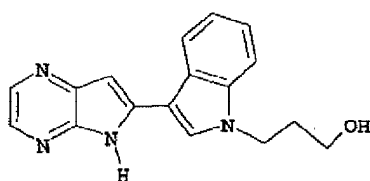
(а_u) 2-(1-метил-4-фенил-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А2-В43, продукт комбинации группы А2 в таблице 1 и В43 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 1(а), но используя 3-метилпиридин и 3-циано-1-метил-4-фенил-1Н-пиррол [Сравнительный пример 56(б)], получают 2-(1-метил-4-фенил-1Н-пирроло-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 140°C (с разложением). МС: EI (70 эВ); m/z=273 M⁺(100%).

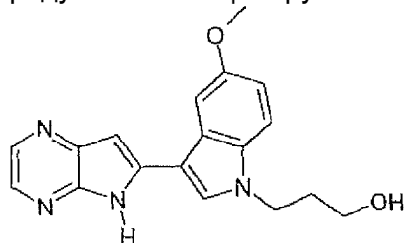
ПРИМЕР 2

3-[3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол А1-В6-С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В6 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



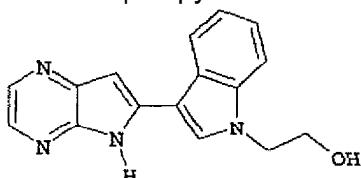
Раствор 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1Н-индол-3-ил}-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [29 г, Сравнительный пример 3(а)] в тетрагидрофуране (500 мл) в атмосфере азота обрабатывают раствором тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране (144 мл, 1,0М). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают водой, получая твердое вещество, которое отфильтровывают, затем промывают водой и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (17,5 г) в виде желто-коричневого твердого вещества. Т.пл. 220-221°C. МС: 293(МН⁺).

(b) 3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол. А1-В6-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В6 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 2(а) выше, но используя 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-5-метокси-1Н-индол-3-ил}-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [Сравнительный пример 3(б)], получают 3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 225-228°C. МС: 323 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,16 (дихлорметан/метанол: 19/1 об./об.).

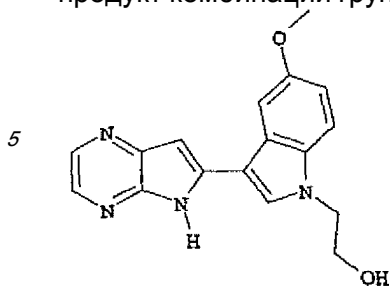
(с) 2-[3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]этанол, А1-В5-С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В5 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 2(а) выше, но используя 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-1Н-индол-3-ил}-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [Сравнительный пример 3(с)], получают 2-[3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]этанол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 272-273°C. МС: 279(МН⁺).

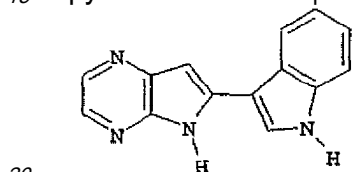
(d) 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)индол-1-ил]этанол, А1-В5-С1,

продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B5 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



10 Действуя аналогично примеру 2(а) выше, но используя 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-5-метокси-1H-индол-3-ил}-5H-пирроло[2,3-b]пиазин [Сравнительный пример 3(d)], получают 2-[5-метокси-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индол-1-ил]этанол в виде серого твердого вещества. Т.пл. 270-273°C. МС: 309,43 (МН⁺).

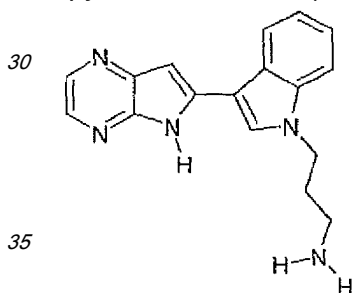
15 (е) 6-(1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. A1-B2-C46, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B2 в таблице 2 и C46 в таблице 3:



25 Действуя аналогично примеру 2(а) выше, но используя 6-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-индол-3-ил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин [Сравнительный пример 3(f)], получают 6-(1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,54 (1H, шс); 8,32 (1H, д, J=2,8 Гц); 8,27 (1H, с); 8,19 (1H, д, J=2,8 Гц); 8,12 (1H, м); 7,71 (1H, м); 7,30 (2H, м); 7,03 (1H, д, J=2,0 Гц).

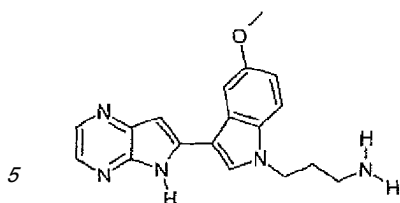
ПРИМЕР 3

(а) 3-[3-(5H-пирроло-6-ил)индол-1-ил]пропиламин. A1-B23-C46, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B23 в таблице 2 и C46 в таблице 3:



30 Раствор 3-[3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индолил]пропан-1-ола [12 г, ПРИМЕР 2(а)] и тетрабромида углерода (19,1 г) в дихлорметане (300 мл) при комнатной температуре обрабатывают раствором трифенилфосфина (12,9 г) в дихлорметане (100 мл) в течение 5 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь фильтруют и твердую часть промывают небольшими количествами дихлорметана. Фильтрат и промывные фракции выпаривают, получая смолу коричневого цвета, которую смешивают с жидким аммиаком (примерно 80 мл) в герметичном автоклаве и оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 18 часов. Затем автоклав охлаждают до -78°C и затем осторожно открывают. Аммиаку дают испариться и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана, метанола и концентрированного аммиака (900:100:7, об./об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (3 г). Т.пл. 170°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,28 (1H, д, J=2,7 Гц); 8,18 (1H, с); 8,10, 7,64 (каждый 1H, д, J=7,7 Гц); 8,09 (1H, д, J=2,7 Гц); 7,29, 7,23 (каждый 1H, тд, J=7,1 и 1,0 Гц); 6,97 (1H, с); 4,32 (2H, т, J=7,0 Гц); 2,57 (2H, т, J=6,5 Гц); 1,89 (2H, квинтет, J=6,4 Гц).

50 (b) 3-[5-метокси-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропиламин. A1-B23-C1, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B23 в таблице 2 и C1 в таблице 3:

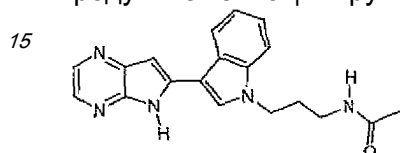


Действуя аналогично примеру 3(а) выше, но используя 3-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-
b]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ол [ПРИМЕР 2(b)], получают 3-[5-метокси-3-(5Н-
пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропиламин в виде желтого твердого вещества.
Т.пл. 95-100°C и 150-160°C. МС: 322 (МН⁺). ТСХ:

10 $R_F=0,2$ (дихлорметан/метанол/концентрированный аммиак: 900/100/7 об./об./об.).

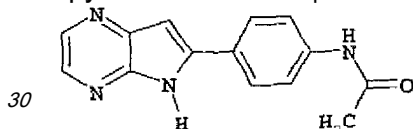
ПРИМЕР 4

(а) N-{3-[3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропил}ацетамид. А1-В7-С46,
продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В7 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



Ацетилхлорид (31 мкл) добавляют по каплям к раствору 3-[3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-
6-ил)индол-1-ил]пропиламина [100 мг, ПРИМЕР 3(а)], триэтиламина (52,2 мкл) и
дихлорметана (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. После
перемешивания в течение 24 часов при комнатной температуре реакционную смесь
выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью
дихлорметана и метанола (9:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (82
25 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 260°C. МС: 334 (МН⁺).

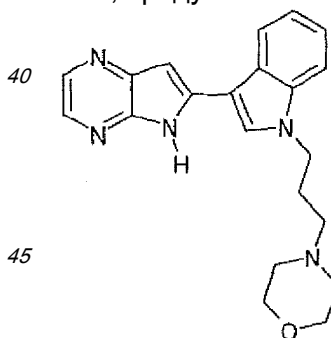
(b) N-[4-(5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенил]ацетамид. А1-В80, продукт комбинации
группы А1 в таблице 1 и В80 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 4(а) выше, но используя 6-(4-аминофенил)-5Н-пирроло
[2,3-b]пиразин [ПРИМЕР 1(aq), но не Сравнительный пример 1(aq)], получают N-[4-(5Н-
пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенил]ацетамид в виде желтого твердого вещества. МС: 253,1
35 (МН⁺), $R_T=2,3$ мин.

ПРИМЕР 5

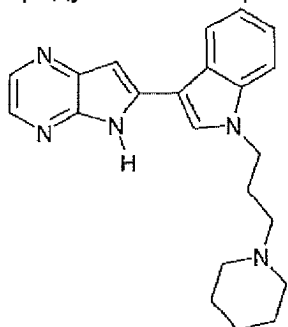
(а) 6-[1-(3-морфолин-4-илпропил)-1Н-индол-3-ил]-5Н-пирроло[2,3-b]пиразин. А1-В27-
С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В27 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



Смесь 3-[3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)индол-1-ил]пропилбромид [250 мг,
Ссылочный пример 4], морфолина (0,5 мл), карбоната калия (100 мг) и йодида калия (2
50 кристалла) в этилметилкетоне кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов.
Затем смеси дают остыть до комнатной температуры в течение 16 часов, затем
выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью
дихлорметана и метанола (9:1, об./об.), получая желтую стеклообразную массу, которую

затем растирают с этилацетатом и пентаном, получая указанное в заголовке соединение (40 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 180-185°C. МС: 362 (МН⁺).

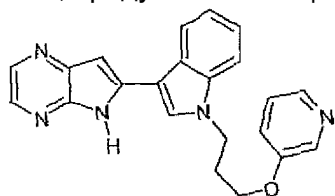
(b) 6-[1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1H-индол-3-ил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В26, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В26 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 5(а) выше, но используя пиперидин, получают 6-[1-(3-пиперидин-1-илпропил)-1H-индол-3-ил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 240°C. МС: 360 (МН⁺).

ПРИМЕР 6

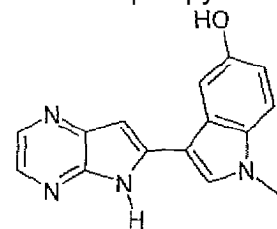
6-{1-[3-(пиридин-3-илокси)пропил]-1H-индол-3-ил}-1-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В22-С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В22 в таблице 2 и С46 в таблице 3:



Раствор диизопропилазодикарбоксилата (269 мкМ) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляют по каплям в течение 2 мин к раствору трифенилфосфина (359 мг) в тетрагидрофуране (2,5 мл) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания при этой температуре в течение 20 мин смесь обрабатывают раствором 3-гидроксипиридина (65 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) в течение 1 минуты, затем суспензией 3-[3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ола [200 мг, ПРИМЕР 2(а)] в тетрагидрофуране (2 мл). Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 18 часов, затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола (9:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (110 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 208-209°C. МС: 370 (МН⁺).

ПРИМЕР 7

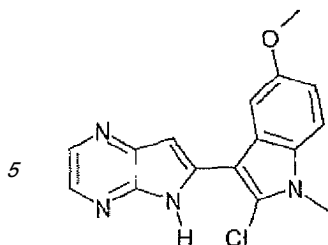
1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-ол. А1-В1-С10, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С10 в таблице 3:



Смесь 6-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазина [200 мг, ПРИМЕР 1(а)], бромистоводородной кислоты (48%, 500 мкл) и ледяной уксусной кислоты (3 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 14 часов. После охлаждения смесь нейтрализуют, добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученное твердое вещество темного цвета фильтруют и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (180 мг) в виде черного твердого вещества. Т.пл. 289-290°C. МС: 264 (МН⁺).

ПРИМЕР 8

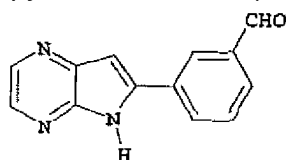
6-(2-хлор-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин. А1-В15-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В15 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Раствор 6-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразина [100 мг, ПРИМЕР 1(а)] в диметоксиэтаноле (25 мл), охлажденный до -78°C, обрабатывают раствором н-бутиллития в гексанах (172 мкл, 2,5М). После перемешивания в течение 30 мин смесь обрабатывают 4-толуолсульфонилхлоридом (82 мг), затем оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (19:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (45 мг) в виде черного твердого вещества. МС: 313 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,20 (1H, с); 8,39 (1H, д, J=3 Гц); 8,21 (1H, д, J=3 Гц); 7,54 (1H, д, J=9 Гц); 7,30 (1H, д, J=2 Гц); 6,96 (1H, дд, J=9 и 2 Гц); 6,84 (1H, д, J=2 Гц); 3,82 (3H, с); 3,81 (3H, с).

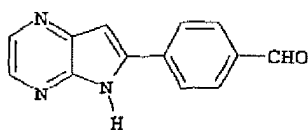
ПРИМЕР 9

(а) 3-(5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)бензальдегид. А1-В96, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В96 в таблице 2:



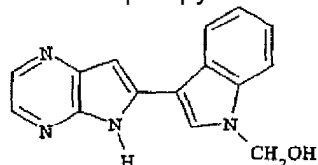
Раствор 6-(3-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразина [1,6 г, ПРИМЕР 1(г)] в дихлорметане (50 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (5 мл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, затем дают остыть в течение ночи и затем выпаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая твердое вещество желтого цвета, которое перекристаллизовывают из этилацетата, получая указанное в заголовке соединение (0,6 г) в виде кристаллического желтого твердого вещества. Т.пл. 268-270°C. [Элементный анализ: С, 69,96; Н, 3,92; N, 18,69%. Вычислено для C₁₃H₉N₃O: С, 69,95; Н, 4,06; N, 18,82%].

(b) гидрат 4-(5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)бензальдегида, А1-В95, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В95 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 9(а) выше, но используя 6-(4-[1,3]диоксан-2-илфенил)-5H-пирроло[2,3-б]пиразин [ПРИМЕР 1(ф)], получают гидрат 4-(5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)бензальдегида, в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >295°C. [Элементный анализ: С, 67,57; Н, 4,33; N, 18,04%. Вычислено для C₁₃H₉N₃O·H₂O: С, 67,23; Н, 4,34; N, 18,09%].

(с) [3-(5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)индол-1-ил]метанол А1-В4-С46, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В4 в таблице 2 и С46 в таблице 3:

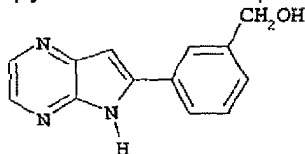


Действуя аналогично примеру 9(а) выше, но используя 6-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-индол-3-ил]-5H-пирроло[2,3-б]пиразин [Сравнительный пример 3(т)], получают [3-(5H-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)индол-1-ил]метанол в виде

коричневого твердого вещества. Т.пл. $>320^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,13(1H, c); 7,90 (2H, c), 7,75 (1H, д); 7,50 (1H, д); 7,15-7,25 (2H, м), 6,85 (1H, s); 5,60 (2H, c).

ПРИМЕР 10

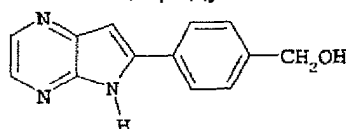
(а) [3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)фенил]метанол. А1-В98, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В98 в таблице 2:



Суспензию 3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)бензальдегида [0,4г, ПРИМЕР 9(а)] в этаноле (50 мл) обрабатывают боргидридом натрия (200 мг). Смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 1 час, затем обрабатывают водой (10 мл) и затем выпаривают. Оставшееся твердое вещество растирают с водой (50 мл), получая твердое вещество бледно-желтого цвета, которое промывают водой и затем перекристаллизовывают из метанола, получая указанное в заголовке соединение (0,35 г) в виде желтого твердого кристаллического вещества. Т.пл. $225-226^{\circ}\text{C}$. [Элементный анализ: С, 68,72; Н, 4,73; N, 18,44%. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: С, 69,32; Н, 4,92; N, 18,65%].

(b) [4-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)фенил]метанол.

А1-В97, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В97 в таблице 2:

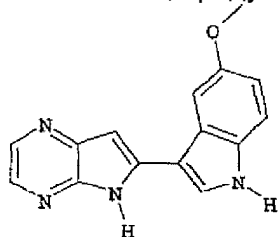


Действуя аналогично примеру 10(а) выше, но используя 4-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)бензальдегид [ПРИМЕР 9(b)], получают [4-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)фенил]метанол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. $284-285^{\circ}\text{C}$. [Элементный анализ: С, 68,61; Н, 4,65; N, 18,28. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: С, 69,32; Н, 4,92; N, 18,65%].

ПРИМЕР 11

6-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин.

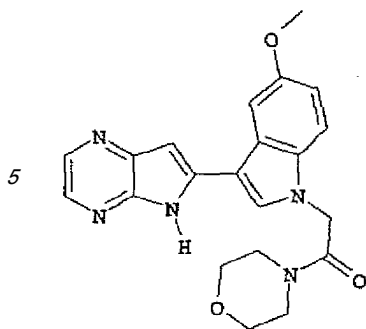
А1-В2-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Охлажденный (-78°C) раствор 6-(1-бензил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазина [50 мг, ПРИМЕР 1(m)] в тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывают жидким аммиаком (20 мл), затем натрием (100 мг). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, затем обрабатывают водой (50 мл) и затем трижды экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (14 мг) в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. $268-271^{\circ}\text{C}$. МС: 265,24 (MH^+).

ПРИМЕР 12

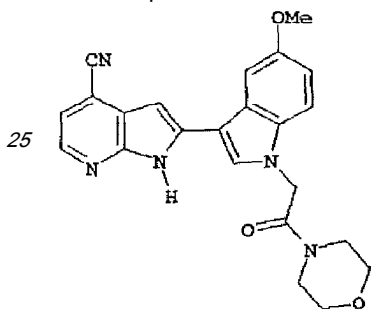
(а) 2-[5-метокси-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон. А1-В8-С1, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В8 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



10 Перемешиваемый раствор 6-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразина [70 мг, ПРИМЕР 11] в безводном диметилформамиде (10 мл) обрабатывают гидридом натрия (21,6 мг, 60% дисперсия в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 мин смесь обрабатывают раствором 4-(2-хлорацетил)морфолина (44,1 мг) в диметилформамиде (1 мл) и перемешивание продолжают в течение еще 3 часов.

15 Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и затем трижды экстрагируют этилацетатом (30 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (55 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 263-267°C. МС: 392,21 (МН⁺).

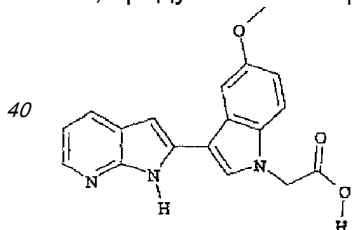
20 (b) 2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил. АЗ-В8-С1, продукт комбинации группы АЗ в таблице 1, В8 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



30 Действуя аналогично примеру 12(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил [ПРИМЕР 32], получают 2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: R_T=3,55 мин, 416 (МН⁺).

35 ПРИМЕР 13

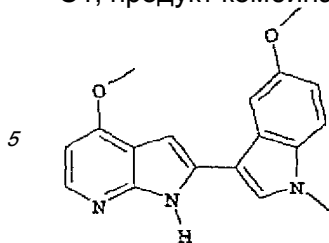
(а) [5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)индол-1-ил]уксусная кислота. А2-В25-С1, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В25 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



45 Смесь этилового эфира [5-метокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]индол-1-ил]уксусной кислоты [4,61 г, Сравнительный пример 13(а)], метанола (250 мл) и водного гидроксида калия (5М, 25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов. Метанол удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают водой (20 мл) и pH раствора доводят до 7, добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту. Полученное твердое вещество желтого цвета отфильтровывают и подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола (7:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,69 г) в виде белого твердого вещества. МС: 320(М-Н⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=6,67 мин.

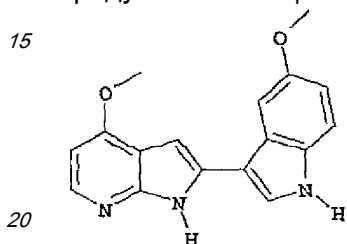
50 (b) 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. А5-В1-

С1, продукт комбинации группы А5 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



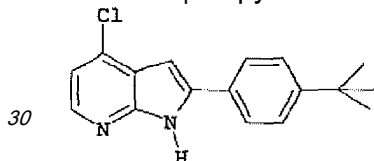
Действуя аналогично примеру 13(а), но используя 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 2(1)], получают 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желто-коричневого твердого вещества. Т.пл. 288-289°C. МС: 307 (МН⁺).

(с) 4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А5-В2-С1, продукт комбинации группы А5 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



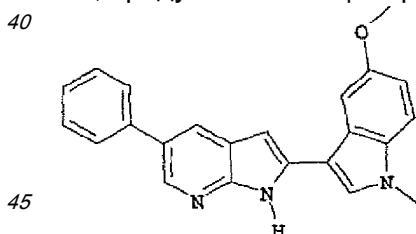
Действуя аналогично примеру 13(а), но используя 4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Сравнительный пример 39), получают 4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желто-коричневого твердого вещества. Т.пл. 294-295°C. МС: 294 (МН⁺).

(d) 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А28-В55, продукт комбинации группы А28 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



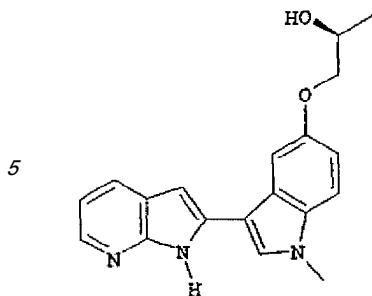
Действуя аналогично примеру 13(а), но используя 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 12(1)], получают 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде кремового твердого вещества. ТСХ: R_F=0,71 (этилацетат/гептан 1:1). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,52 (1Н, с); 8,16 (1Н, д, J=6,1 Гц); 7,93 (2Н, д, J=8,1 Гц); 7,50 (2Н, д, J=8,1 Гц); 7,21 (1Н, д, J=6,1 Гц); 6,96 (1Н, с); 1,30 (9Н, с).

(е) 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А65-В1-С1, продукт комбинации группы А65 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



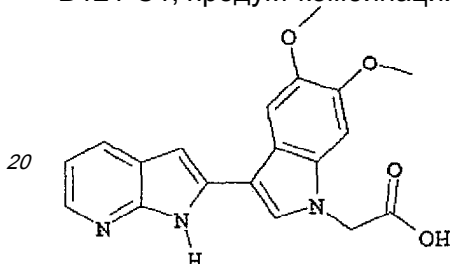
Действуя аналогично примеру 13(а), но используя 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-фенил(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(1)], получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде кремового твердого вещества. Т.пл. 240-242°C. МС: 354 (МН⁺).

(f) 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-2-ол. А2-В1-С5, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С5 в таблице 3:



10 Действуя аналогично примеру 13 (а) выше, но используя 1-{1-метил-3-[1-толуол-4-сульфонил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-2-ол [Сравнительный пример 79], получают 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол в виде кремового твердого вещества. Т.пл. 198-199°C. ВЭЖХ (Способ А): $R_T=6,69$ мин.

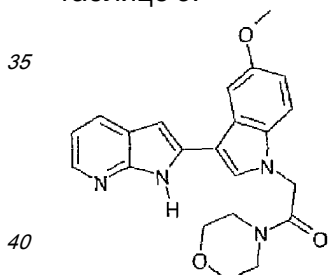
15 (g) [5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусная кислота. A2-B121-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B121 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



25 Действуя аналогично примеру 13(а), но используя трет-бутиловый эфир [5,6-диметокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]индол-1-ил]уксусной кислоты [Сравнительный пример 13(q)], получают [5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусную кислоту в виде твердого вещества цвета хаки. [Элементный анализ: С, 60,28; Н, 5,16; N, 10,85%. Вычислено для $C_{19}H_{17}N_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$: С, 60,31; Н, 5,33; N, 11,11%]. МС: EI (70 эВ); $m/z=351 M^+$.(100%).

30 ПРИМЕР 14

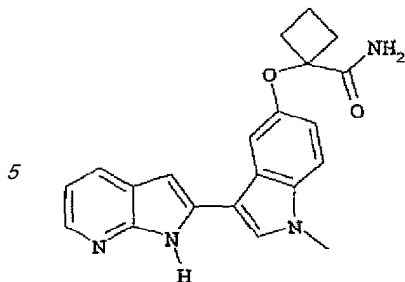
(а) 2-[[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-ил]этанон. A2-B8-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B8 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



45 Суспензию [5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусной кислоты [60 мг, ПРИМЕР 13(а)] в безводном диметилформамиде (7 мл) обрабатывают N-оксидом гексафторфосфата N-{(диметиламино)(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-ил)метиле}-N-метилметинамина (71 мг) и диизопропилэтиламино (45 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляют морфолин (18 мкл) и смесь перемешивают при комнатной температуре еще 12 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток суспендируют в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, затем сушат, получая указанное в заголовке

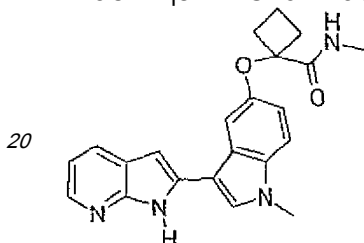
50 соединение (10 мг) в виде фиолетового твердого вещества. Т.пл. 243-247°C. МС: 391 (MH^+).

(б) амид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутанкарбоновой кислоты. A2-B1-C15, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C15 в таблице 3:



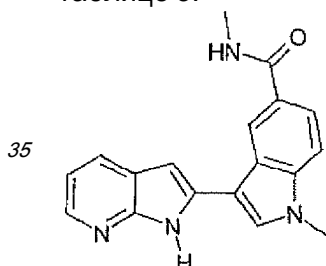
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
10 пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутанкарбовую кислоту [ПРИМЕР 15(с)] и хлорид
аммония, получают амид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]
циклобутанкарбовой кислоты в виде твердого вещества бледно-фиолетового цвета. Т.пл.
267-268°C. МС: 361 (МН⁺)

(с) метиламид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]
15 циклобутанкарбовой кислоты. А2-В1-С16, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1
в таблице 2 и С16 в таблице 3:



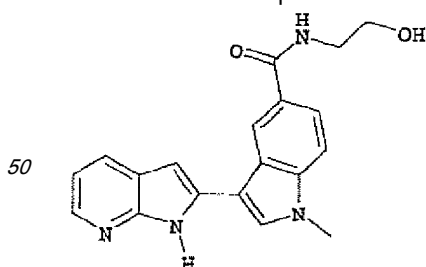
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]
25 пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутанкарбовую кислоту [ПРИМЕР 15(с)] и
метиламин, получают метиламид 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-
5-илокси]циклобутанкарбовой кислоты в виде бледно-лилового твердого вещества. Т.пл.
249-250°C. МС: 315 (МН⁺).

(d) метиламид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой
30 кислоты. А2-В1-С23, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С23 в
таблице 3:



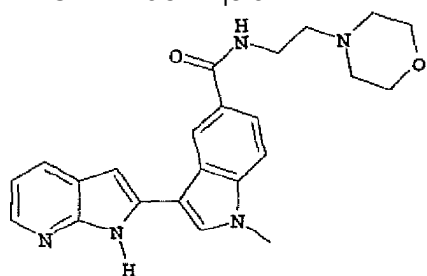
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]
40 пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и метиламин, получают
метиламид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в
виде бледно-оранжевого твердого вещества. Т.пл. 186°C. МС: 304 (МН⁺).

(е) (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-
45 карбовой кислоты. А2-В1-С34, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице
2 и С34 в таблице 3:



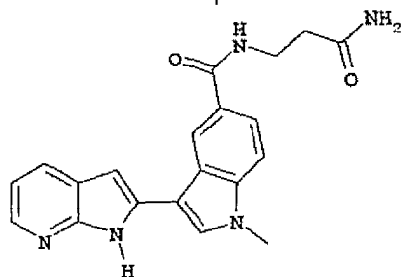
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и этаноламин, получают (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 256-257°C. МС: 335 (МН⁺).

- 5 (f) (2-морфолин-4-илэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты, A2-B1-C47, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C47 в таблице 3:



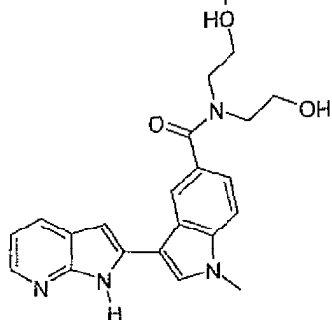
- 15 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и 2-аминоэтилморфолин, получают (2-морфолин-4-илэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 268-270°C. МС: 404 (МН⁺).

- 20 (g) (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. A2-B1-C24, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C24 в таблице 3:



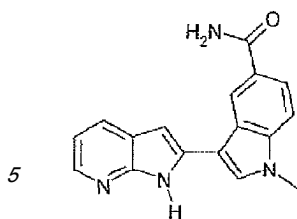
- 25 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и β-аланинамид, получают (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 286-288°C. МС: 362 (МН⁺).

- 35 (h) бис(2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. A2-B1-C48, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C48 в таблице 3:



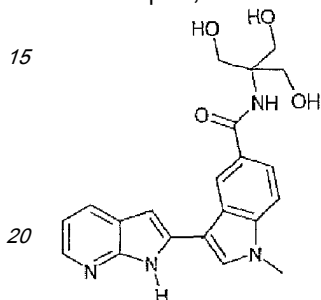
- 40 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и диэтиламин, получают бис(2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 230-232°C. МС: 379 (МН⁺).

- 50 (i) амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. A2-B1-C29, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C29 в таблице 3:



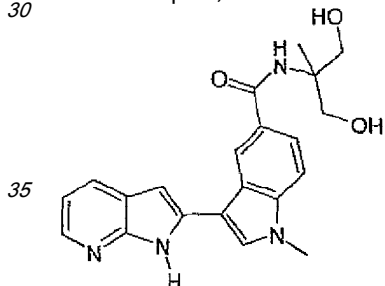
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и хлорид аммония,
получают амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
10 в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 330-332°C. МС: 291 (МН⁺).

(j) (2-гидрокси-1,1-бис-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. А2-В1-С49, продукт комбинации группы А2 в
таблице 1, В1 в таблице 2 и С49 в таблице 3:



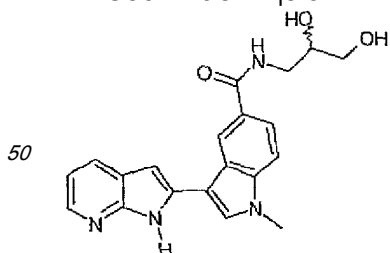
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и
трис(гидроксиметил)аминометан, получают (2-гидрокси-1,1-бис-гидроксиметилэтил)амид 1-
25 метил-3-(1H-пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого
твердого вещества. Т.пл. 205-206°C. МС: 395 (МН⁺).

(k) (2-гидрокси-1-гидроксиметил-1-метилэтил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. А2-В1-С30, продукт комбинации группы А2
30 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С30 в таблице 3:



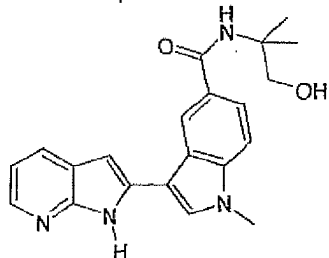
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
40 пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и 2-амино-2-метил-1,3-
пропандиол, получают (2-гидрокси-1-гидроксиметил-1-метилэтил)амид 1-метил-3-(1H-
пирроло[2,3-
пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого
вещества. Т.пл. 180-182°C. МС: 379 (МН⁺).

(l) (2,3-дигидроксипропил)амид 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-
45 карбоновой кислоты, А2-В1-С50, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице
2 и С50 в таблице 3:



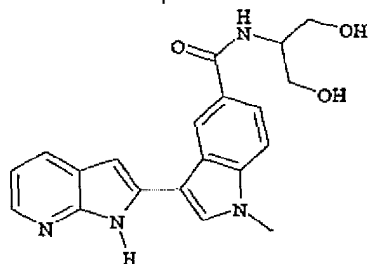
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и 3-амино-1,2-пропандиол, получают (2,3-дигидроксипропил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 171-172°C. МС: 365 (МН⁺).

(m) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбонной кислоты. А2-В1-С31, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С31 в таблице 3:



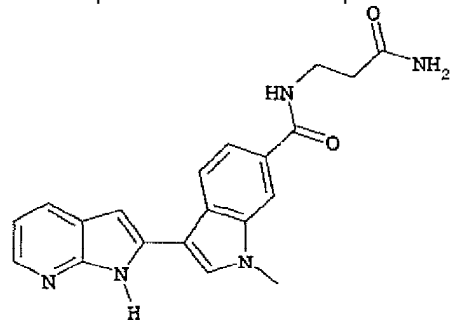
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и 2-амино-2-метил-1-пропанол, получают (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 161-162°C. МС: 365 (МН⁺).

(n) (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А2-В1-С33, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С33 в таблице 3:



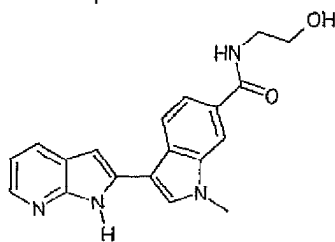
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(d)] и серинол, получают (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 178-179°C. МС: 365,41 (МН⁺).

(o) (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты. А2-В18-С24, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В18 в таблице 2 и С24 в таблице 3:



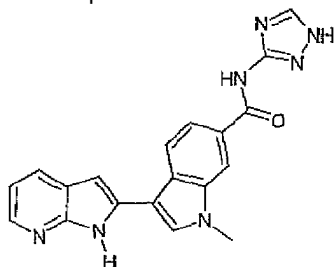
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(g)] и 3-аминопропионамидгидрохлорид, получают (2-карбамоилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 277-280°C. МС: 362(МН⁺).

(р) (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты. А2-В18-С34, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В18 в таблице 2 и С34 в таблице 3:



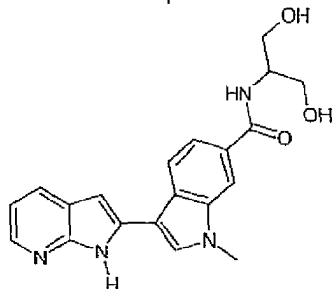
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(г)] и этаноламин, получают (2-гидроксиэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 264-267°C. МС: 335 (МН⁺).

(q) (1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты. А2-В18-С51, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В18 в таблице 2 и С51 в таблице 3:



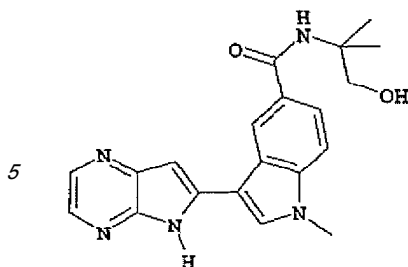
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(г)] и 1Н-[1,2,4]триазол-3-иламин, получают (1Н-[1,2,4]триазол-3-ил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 343-345°C. МС: 358 (МН⁺).

(r) (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты. А2-В18-С33, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В18 в таблице 2 и С33 в таблице 3:



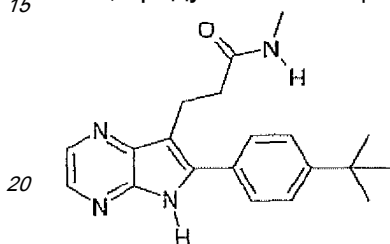
Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(г)] и сериол, получают (2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-6-карбоновой кислоты в виде светло-коричневого твердого вещества. Т.пл. 247-249°C. МС: 365 (МН⁺).

(s) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пирозин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А1-В1-С31, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С31 в таблице 3:



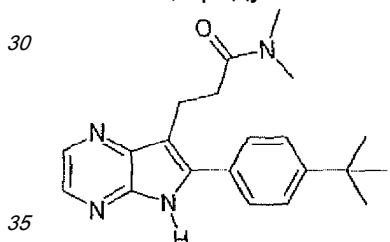
Действуя аналогично примеру 14(а), но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и 2-амино-2-метил-1-пропанол, получают (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 210-214°C. МС: 364 (МН⁺).

(t) 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-метилпропионамид. А33-В55, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



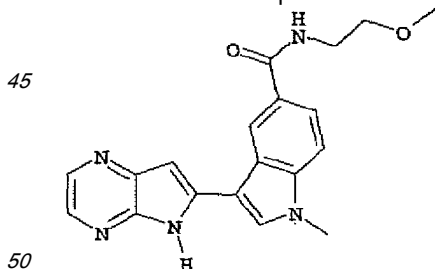
В результате обработки по способу, сходному со способом примера 14(а) выше, но используя 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(а)] и метиламин, получают 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N-метилпропионамид в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 222-228°C. МС: 337 (МН⁺).

(u) 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N,N-диметилпропионамид. А34-В55, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(а)] и диметиламин, получают 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)-N,N-диметилпропионамид в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 203-204°C. МС: 351 (МН⁺).

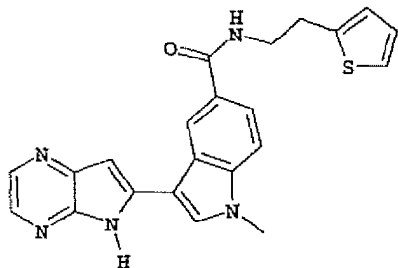
(v) 2-метоксиэтиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А1-В1-С25, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С25 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и 2-метоксиэтиламин, получают 2-метоксиэтиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-

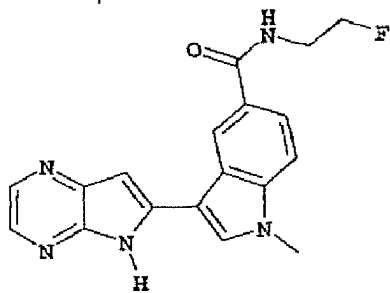
карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества. MS: 350(MH⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,27 мин.

(w) 2-тиен-2-илэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. A1-B1-C27, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C27 в таблице 3:



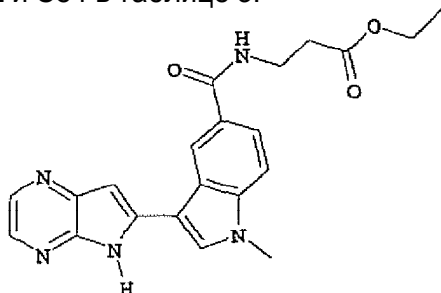
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и 2-тиен-2-илэтиламин, получают 2-тиен-2-илэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. MS: 402 (MH⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,45 мин.

(х) 2-фторэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. A1-B1-C53, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C53 в таблице 3:



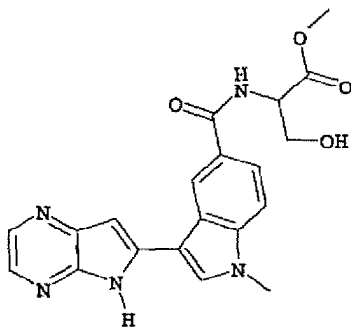
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [15(i)] и 2-фторэтиламин, получают 2-фторэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества. MS: 338 (MH⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,30 мин.

(у) 2-карбоэтоксиэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. A1-B1-C54, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C54 в таблице 3:



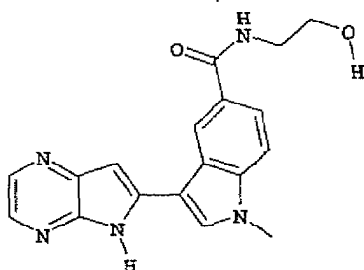
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и гидрохлорид этилового эфира β-аланина, получают 2-карбоэтоксиэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества. MS : 392 (MH⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,38 мин.

(z) (гидроксиметил)карбометоксиметиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты. A1-B1-C52, продукт комбинации группы A1 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C52 в таблице 3:



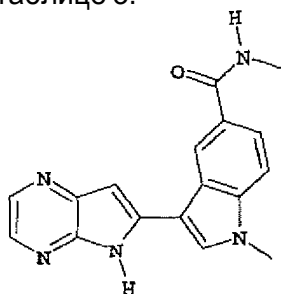
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и гидрохлорид метилового эфира серина, получают (гидроксиметил)карбометоксиметиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде оранжевого твердого вещества. МС: 394 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,24 мин.

(аа) 2-гидроксиэтиламид (1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А1-В1-С34, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С34 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и этаноламин, получают 2-гидроксиэтиламид (1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 171-173°C (с разложением). МС: 336 (МН⁺).

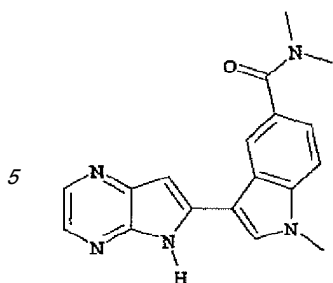
(аб) метиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А1-В1-С23, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С23 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и метиламин, получают метиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде кремового твердого вещества, МС: 304 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,64 (1Н, шс); 8,59 (д, 1Н, J=1,0 Гц); 8,27 (д, 1Н, J=2,4 Гц); 8,17 (с, 1Н); 8,15 (д, 1Н, J=2,4 Гц); 7,82 (дд, 1Н, J=1,0 Гц, 7,9 Гц); 7,62 (д, 1Н, J=7,9 Гц); 7,21 (с, 1Н); 3,96 (с, 3Н); 2,82 (с, 3Н).

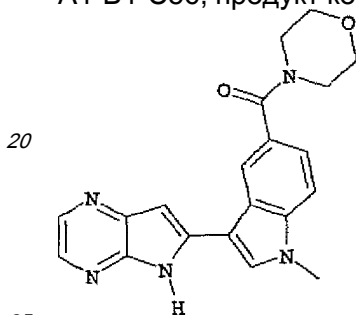
(ас) диметиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты.

А1-В1-С55, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С55 в таблице 3:



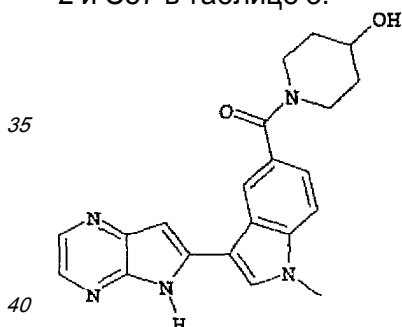
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-
 10 пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и диметиламин, получают
 диметиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в
 виде желтого твердого вещества. МС: 320 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,26 (д, 1Н, J=2,1
 Гц); 8,18 (с, 1Н); 8,15 (д, 1Н, J=2,1 Гц); 7,62 (д, J=8,1 Гц); 7,372 (дд, 1Н, J=1,0
 Гц, 8,1 Гц); 6,98 (с, 1Н); 3,94 (с, 3Н); 3,05 (с, 6Н).

(ad)[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]морфолин-4-илкетон.
 15 А1-В1-С56, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С56 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]
 пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и морфолин, получают [1-
 метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]морфолин-4-илкетон в виде
 25 желтого твердого вещества, МС: 362 (МН⁺).

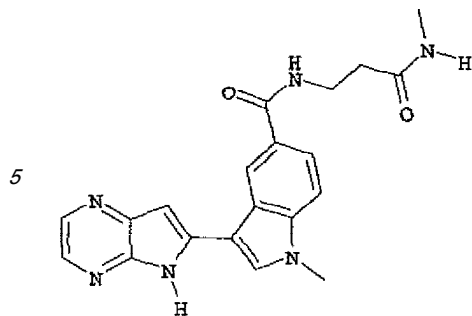
(ae)4-гидрокси-[1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]
 30 карбонилпиперидин. А1-В1-С57, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице
 2 и С57 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]
 пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и 4-гидроксипиперидин,
 получают 4-гидрокси-[1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]
 карбонилпиперидин в виде желтого твердого вещества, МС: 376 (МН⁺), 398(МNa⁺).

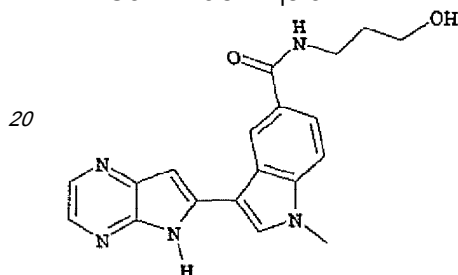
(af) метиламид 3-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-
 45 ил]карбониламинопропионовой кислоты. А1-В1-С26, продукт комбинации группы А1 в
 таблице 1, В1 в таблице 2 и С26 в таблице 3:

50



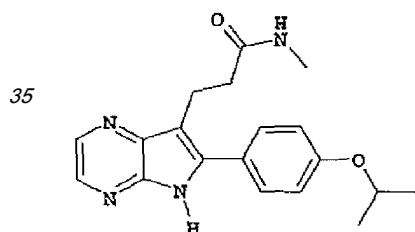
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 3-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-
b]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-ил]карбониламинопропионовую кислоту [ПРИМЕР 15(l)] и
метиламин, получают метиламид 3-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-
ил]карбониламинопропионовой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС:
377(МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,20 мин.

(ag) 3-гидроксипропиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-
карбоновой кислоты. А1-В1-С34, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице
2 и С34 в таблице 3:



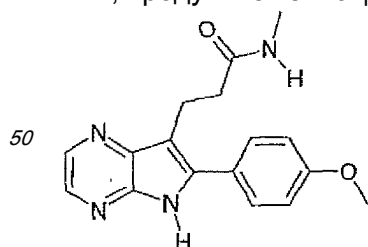
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-b]
пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(i)] и 3-гидроксипропиламин,
получают 3-гидроксипропиламид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-
карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: 350 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С):
R_T=1,22 мин.

(ah) 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил]-N-
метилпропионамид. А33-В63, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В63 в таблице
2:



Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-
5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(b)] и метиламин,
получают 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил]-N-
метилпропионамид в виде желтого твердого вещества, МС: 339 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С):
R_T=1,49 мин.

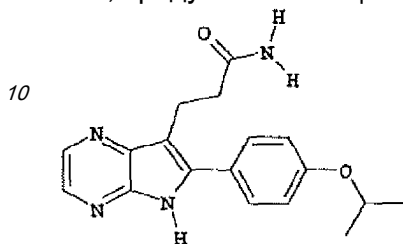
(ai) 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид. А33-
В77, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В77 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(d)] и метиламин, получают 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12,0 (с, 1H); 8,3 (д, 1H); 8,2

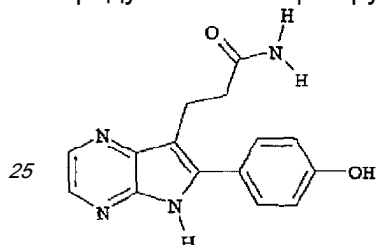
5 (д, 1H); 7,7 (д, 2H); 7,1 (д, 2H); 3,8 (с, 3H); 3,05 (т, 2H); 2,6 (т, 2H); 2,5 (с, 3H). МС: 310 (MH^+).

(aj) 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамид. А32-В63, продукт комбинации группы А32 в таблице 1 и В63 в таблице 2:



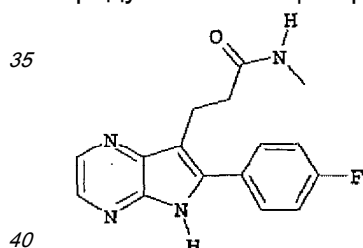
15 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(b)] и хлорид аммония, получают 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамид в виде белого твердого вещества. МС: 325 (MH^+). ВЭЖХ (Способ С): $R_T=1,44$ мин.

20 (ak) 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамид. А32-В78, продукт комбинации группы А32 в таблице 1 и В78 в таблице 2:



30 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [ПРИМЕР 30] и хлорид аммония, получают 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамид в виде белого твердого вещества МС: 283(MH^+). ВЭЖХ (Способ С): $R_T=2,18$ мин.

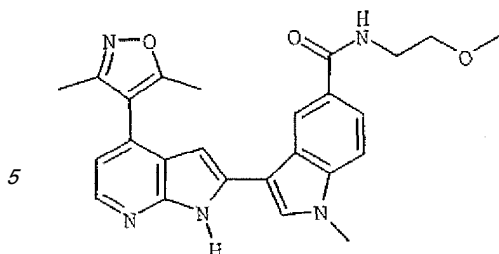
(al) 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид. А33-В89, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В89 в таблице 2:



45 Действуя аналогично примеру 14(а) выше, но используя 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(c)] и метиламин, получают 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H), 8,2 (д, 1H); 7,8 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 3,1 (т, 2H); 2,6 (т, 2H), 2,5 (с, 3H). МС: 298(MH^+).

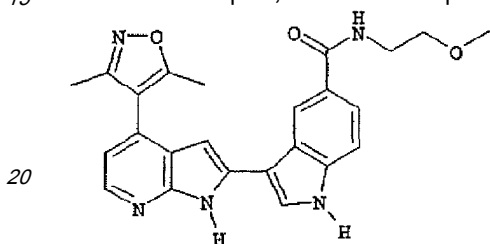
(am) (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А83-В1-С25, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С25 в таблице 3:

50



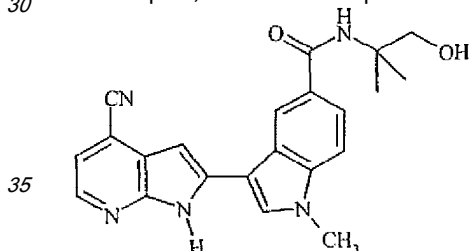
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(м)] и 2-метоксиэтиламин, получают (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. Т.пл. 249-250°C. МС: 443 (М⁺).

(ап) (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А83-В2-С25, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С25 в таблице 3:



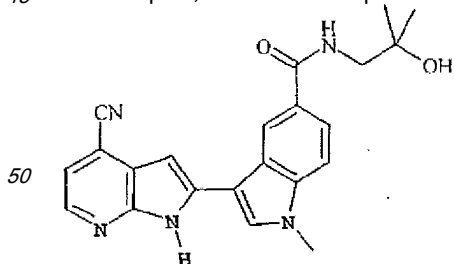
Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(н)] и 2-метоксиэтиламин, получают (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. Т.пл. 274-275°C. МС: 430 (МН⁺).

(ао) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А3-В1-С31, продукт комбинации группы А3 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С31 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(р)] и 2-амино-2-метилпропанол, получают (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. МС: 388 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=2,81 мин.

(ар) (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А3-В1-С97, продукт комбинации группы А3 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С97 в таблице 3:

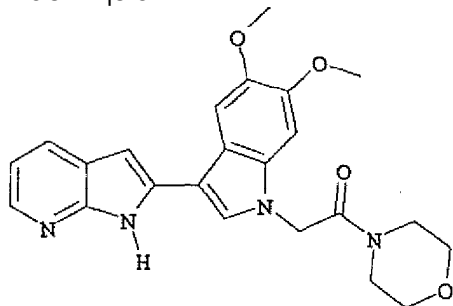


Действуя аналогично примеру 14 (а) выше, но используя 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-б]

пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(r)] и 3-амино-2-метил-2-пропанол (получен по способу, описанному Cabelta et. al. Tetrahedron, 1995, 51 (6), 1817-1826), получают (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,69$ мин, 388 (МН⁺).

(aq)2-[5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил-индол-1-ил)-1-морфолин-4-илэтанон. A2-B118-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B118 в таблице 2 и C1 в таблице 3

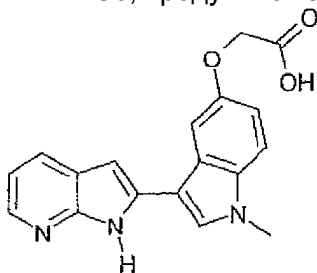


Действуя аналогично примеру 14(a), но используя [5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусную кислоту [ПРИМЕР 13(g)], получают 2-[5,6-диметокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 260°C (с разложением). ТСХ: $R_F=0,37$

(дихлорметан/метанол, 9/1). МС: ESI; $m/z=421$ МН⁺.

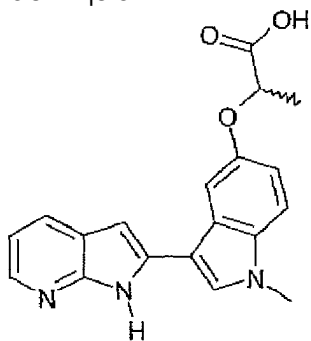
ПРИМЕР 15

(a)[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]уксусная кислота. A2-B1-C6, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C6 в таблице 3:



Раствор этилового эфира {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}уксусной кислоты [500 мг, Сравнительный пример 15(b)] в метаноле (25 мл) обрабатывают гидроксидом калия (5 н, 3 мл) и затем кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток обрабатывают водой (10 мл). рН смеси доводят до 7, добавляя уксусную кислоту, и полученное бесцветное твердое вещество отфильтровывают, затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (170 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. >300°C. МС: 322 (МН⁺).

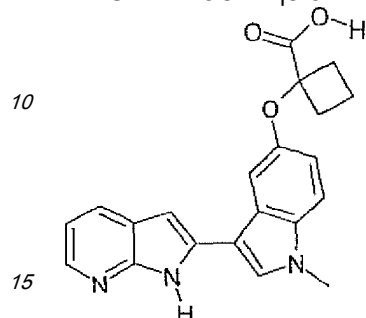
(b)2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропионовая кислота. A2-B1-C2, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C2 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя этиловый эфир 2-{1-метил-3-[1-

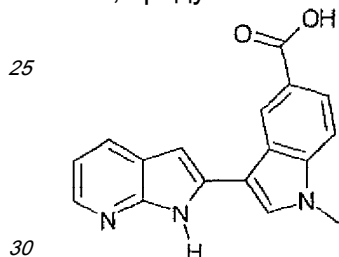
(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропионовой кислоты [Сравнительный пример 15(c)], получают 2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропионовую кислоту в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 177-178°C. МС: 336 (МН⁺).

- 5 (с) 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутан-1-карбоновая кислота. А2-В1-С11, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С11 в таблице 3:



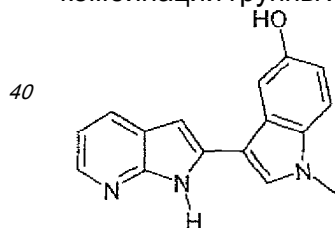
Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя этиловый эфир 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты [Сравнительный пример 15(d)], получают 1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутан-1-карбоновую кислоту в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 168-169°C. МС: 362 (МН⁺).

- 20 (d) 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота. А2-В1-С28, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С28 в таблице 3:



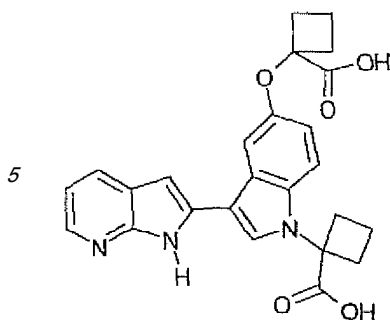
Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя метиловый эфир 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 19(a)], получают 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >300°C. МС: 291 (МН⁺).

- 35 (е) 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ол. А2-В1-С10, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С10 в таблице 3:



45 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-ол [Сравнительный пример 14(a)], получают 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 199-200°C. МС: 264 (МН⁺).

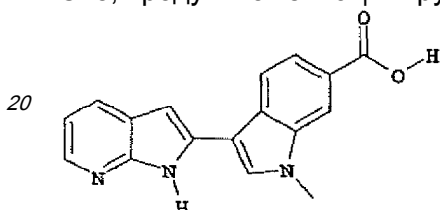
- 50 (f) 1-{1-(циклобутанкарбоновая кислота)-3-[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновая кислота. А2-В12-С11, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В12 в таблице 2 и С11 в таблице 3:



10 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя этиловый эфир 1-{1-(этиловый эфир циклобутанкарбоновой кислоты)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты [Сравнительный пример 23(d)], получают 1-{1-(циклобутанкарбоновая кислота)-3-[1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества.

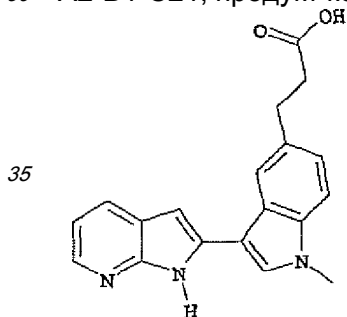
15 Т.пл. 240°C (с разложением). МС: 444 (МН⁺).

(g) 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-карбоновая кислота. А2-В18-С28, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В18 в таблице 2 и С28 в таблице 3:



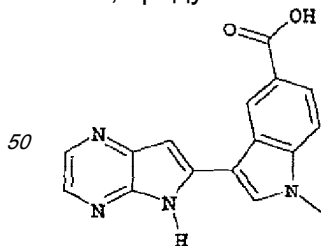
25 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя метиловый эфир 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-6-карбоновой кислоты, [Сравнительный пример 13(g)], получают 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 359-361°C. МС 292 (МН⁺).

30 (h) 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]пропионовая кислота. А2-В1-С21, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С21 в таблице 3:



40 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя этиловый эфир 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-ил}пропионовой кислоты [Сравнительный пример 38(a)], получают 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]пропионовую кислоту в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 268-270°C. МС: 320 (МН⁺).

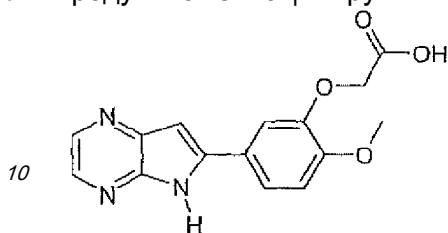
45 (i) 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота. А1-В1-С28, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С28 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15(a), но используя метиловый эфир 1-метил-3-(5H-

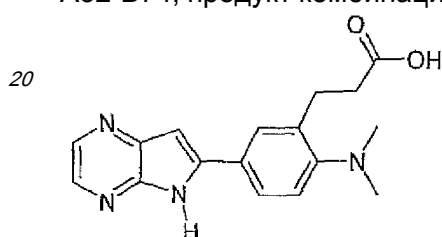
пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 19(b)], получают 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 350°C. ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=5,85$ мин.

(j) [2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенокси]уксусная кислота. А1-В67, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В67 в таблице 2:



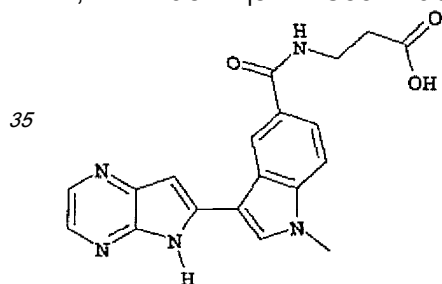
Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя этиловый эфир [2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенокси]уксусной кислоты [ПРИМЕР 27], получают [2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенокси]уксусную кислоту в виде белого твердого вещества. Т.пл. 330-332°C. МС: 300 (MH^+).

(к) 3-[2-диметиламино-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенил]пропионовая кислота. А32-В74, продукт комбинации группы А32 в таблице 1 и В74 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя этил 3-[2-диметиламино-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенил]пропионат [Сравнительный пример 38(b)], получают 3-[2-диметиламино-5-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)фенил]пропионовую кислоту в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 269-271°C. МС: 311 (MH^+).

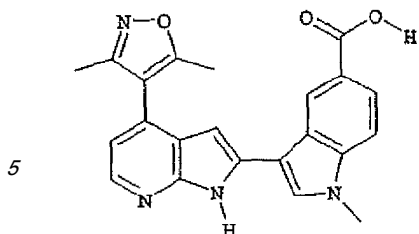
(l) 3-[1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил]карбониламинопропионовая кислота. А1-В1-С58, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С58 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя 2-карбозтоксидэтиламид 1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты [ПРИМЕР 14(y)] и гидроксид натрия, получают 3-[1-метил-3-(5H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил]карбониламинопропионовую кислоту в виде оранжевого твердого вещества (35 мг). МС: 364 (MH^+). ВЭЖХ (Способ С): $R_T=1,24$ мин.

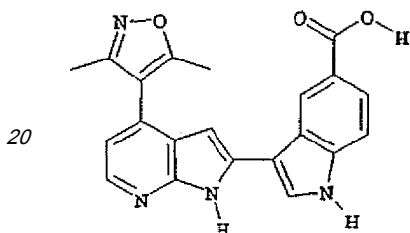
(m) 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота, А83-В1-С28, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С28 в таблице 3:

50



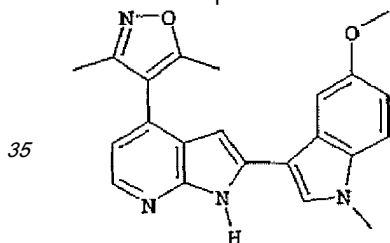
Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-(3,5-
 10 диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-
 1H-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 13(м)], получают 3-[4-(3,5-
 диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновую
 кислоту в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >305°C. ЖХ-МС (СПОСОБ D): R_T=2,57
 мин.

(п) 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-
 15 карбоновая кислота. А83-В2-С28, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В2 в
 таблице 2 и С28 в таблице 3:



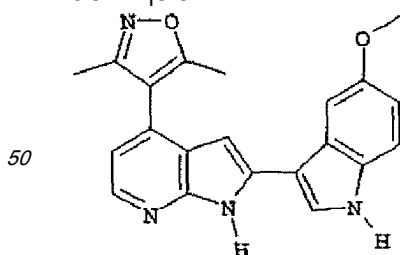
Действуя аналогично примеру 15(а) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-(3,5-
 25 диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1H-индол-
 5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 12(л)], получают 3-[4-(3,5-метилизоксазол-
 4-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде желтого
 твердого вещества. Т.пл. >300°C. МС: 373 (МН⁺).

(о) 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло
 30 [2,3-б]пиридин. А83-В1-С1, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В1 в таблице и
 С1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-
 40 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
 [Сравнительный пример 13(м)], получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-
 метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл.
 254-255°C. МС: 373 (МН⁺).

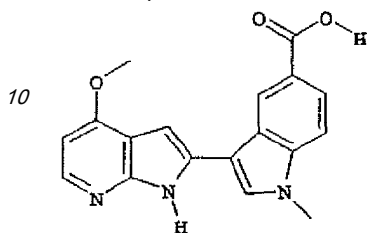
(р) 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]
 45 пиридин. А83-В2-С1, продукт комбинации группы А83 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С1 в
 таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15 (а) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-

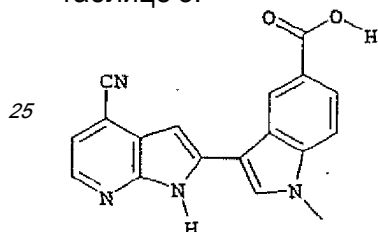
2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [Сравнительный пример 12(m)], получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 270-271°C. ТСХ: $R_F=0,29$ (этилацетат/гептан, 4:1).

- 5 (q) 3-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота. A5-B1-C28, продукт комбинации группы A5 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C28 в таблице 3:



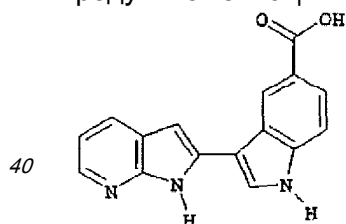
- 15 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-(метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту [Сравнительный пример 2(q)], получают 3-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,39$ мин, МС: 322 (MH^+).

- 20 (r) 3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновая кислота. A3-B1-C28, продукт комбинации группы A3 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C28 в таблице 3:



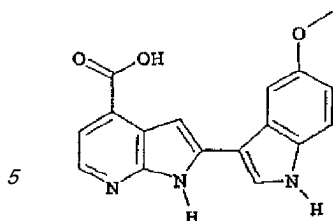
- 30 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя метиловый эфир 3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты, [Сравнительный пример 81], получают 3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде розового твердого вещества. ВЭЖХ (Способ C): $R_T=2,89$ мин. МС: 317 (MH^+).

- 35 (s) 3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота. A2-B2-C28, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B2 в таблице 2 и C28 в таблице 3:



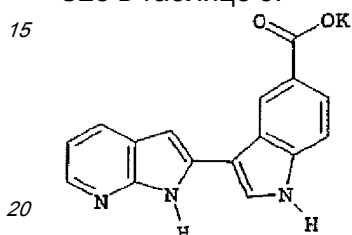
- 45 Действуя аналогично примеру 15(a) выше, но используя метиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 12 (p)], получают 3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбоновую кислоту в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >300°C. 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$: δ 12,85-12,95 (1H, c); 12,10-12,00 (1H, c); 8,65 (1H, c); 8,31 (1H, дд); 8,28 (1H, д); 8,25 (1H, дд); 7,85 (1H, дд); 7,55 (1H, д); 7,30 (1H, м); 6,97 (1H, д).

- 50 (t) 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновая кислота. A67-B2-C1, продукт комбинации группы A67 в таблице 1, B2 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15(а) выше, но используя трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 67(б)], получают 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту в виде темного твердого вещества. МС: 308(МН⁺), ТСХ: R_F=0,04 (этилацетат/гептан, 3:1).

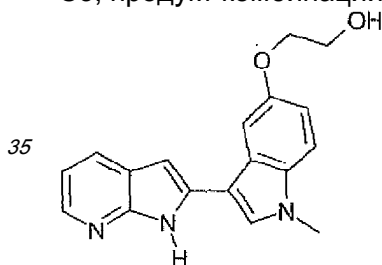
(и) калий 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоксилат, калиевая соль А2-В2-С28, продукта комбинации группы А2 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С28 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 15(а) выше, но используя метиловый эфир 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 19(а)] и выпаривая реакционную смесь с последующим суспендированием в минимальном объеме воды, сбором твердой части и сушкой при 60°C в вакууме, получают калий 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоксилат. ТСХ: R_F=0,00 (этилацетат/пентан, 2:3). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,57 (1Н, с); 8,10, (1Н, дд); 7,90 (3Н, м); 7,33 (1Н, д); 7,00 (1Н, дд); 6,75 (1Н, д).

ПРИМЕР 16

(а) 2-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]этанол. А2-В1-С3, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С3 в таблице 3:

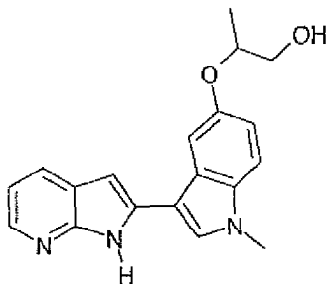


Раствор этилового эфира {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}уксусной кислоты [120 мг, Сравнительный пример 15(б)] в безводном тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывают алюмогидридом лития (1,0М раствор в тетрагидрофуране, 50 мкл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивают в течение 3 часов и затем осторожно выливают в воду (75 мл). Смесь трижды экстрагируют этилацетатом (25 мл).

Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (75 мл), сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (45 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 209-210°C. МС: 308 (МН⁺).

(б) 2-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1-ол. А2-В1-С7, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С7 в таблице 3:

5



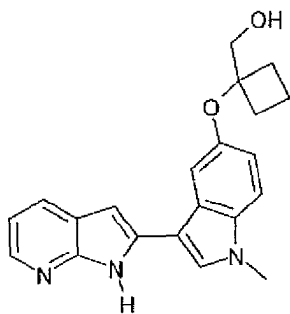
10

Действуя аналогично примеру 16(a) выше, но используя этиловый эфир 2-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропионовой кислоты [Сравнительный ПРИМЕР 15(c)], получают 2-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 164-165°C. МС: 320 (МН⁺).

15

(с) {1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутил}метанол. А2-В1-С12, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С12 в таблице 3:

20



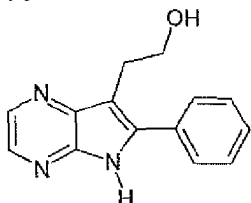
25

Действуя аналогично примеру 16(a) выше, но используя этиловый эфир 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты [Сравнительный пример 15(d)], получают {1-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]циклобутил}метанол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 144-146°C. МС: 348 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=6,37 мин.

30

(d) 2-(6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)этанол. А44-В100, продукт комбинации группы А44 в таблице 1 и В100 в таблице 2:

35

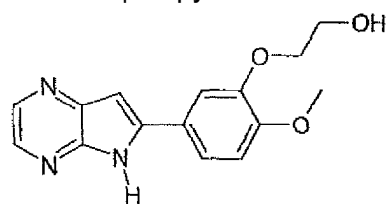


Действуя аналогично примеру 16(a) выше, но используя (6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-7-ил)уксусную кислоту [Сравнительный пример 35], получают 2-(6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)этанол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 201-202°C. МС: 348 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=6,37 мин. [Элементный анализ: С, 70,68; Н, 5,77; N, 17,44%. Вычислено для C₁₃H₁₁N₃O: С, 70,28; Н, 5,48; N, 17,56%].

40

(е) 2-[2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенокси]этанол. А1-В66, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В66 в таблице 2:

45

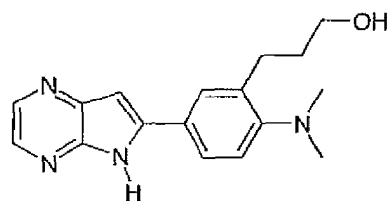


50

Действуя аналогично примеру 16 (a) выше, но используя этиловый эфир [2-метокси-5-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-6-ил)фенокси]уксусной кислоты [ПРИМЕР 27], получают 2-[2-

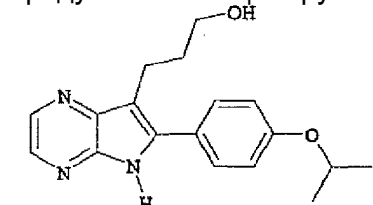
метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенокси]этанол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 203-205°C. МС: 286 (МН⁺).

(f) 3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]пропан-1-ол. А1-В73, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В73 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 16(а) выше, но используя этил 3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]пропионат [Сравнительный пример 38(b)], получают 3-[2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]пропан-1-ол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 203-204°C. МС: 297 (МН⁺).

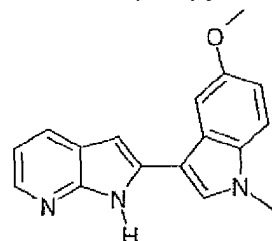
(g) 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил}пропанол. А30-В63, продукт комбинации группы А30 в таблице 1 и В63 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 16 (а) выше, но используя 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил}пропионовую кислоту [ПРИМЕР 25(b)], получают 3-{6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил}пропанол в виде желтого твердого вещества (7 мг). МС: 312 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=2,9 мин.

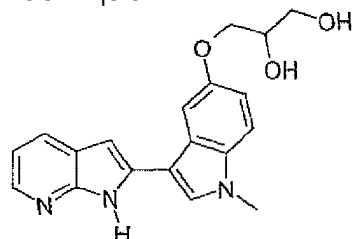
ПРИМЕР 17

(а) 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А2-В1-С1, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Раствор 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиазин [1,45 г, Сравнительный пример 13(b)] в метаноле (100 мл) обрабатывают гидроксидом калия (5 н, 15 мл), затем кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают, затем выпаривают. Остаток обрабатывают водой (150 мл), полученную твердую часть отфильтровывают, затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (0,75 г) в виде желто-коричневого твердого вещества. Т.пл. 226-227°C. МС: 278 (МН⁺).

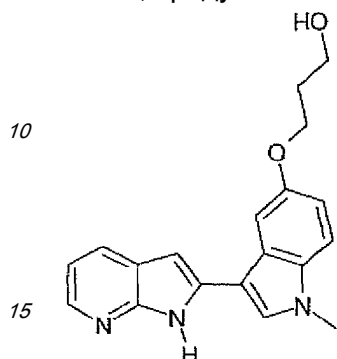
(b) 3-[1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-1Н-индол-5-метокси]пропан-1,2-диол, А2-В1-С9 продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С9 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-

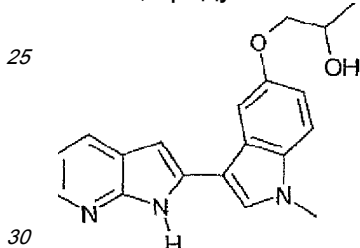
сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол
[Сравнительный пример 16], получают 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 202-203°C. МС: 338 (МН⁺).

- 5 (с) 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол. А2-В1-С4, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С4 в таблице 3:



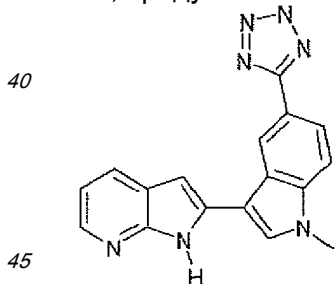
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол [Сравнительный ПРИМЕР 17], получают 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1-ол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 192-193°C. МС: 322 (МН⁺).

- 20 (d) 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол. А2-В1-С5, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С5 в таблице 3:



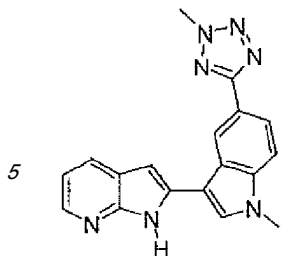
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол [Сравнительный пример 17], получают 3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-2-ол в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 201-202°C. МС: 332 (МН⁺).

- 35 (е) 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. А2-В1-С36, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С36 в таблице 3:



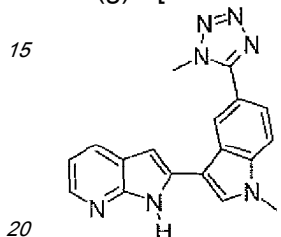
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-[1-метил-5-(1-триметилстаннанил-1H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [Сравнительный пример 20], получают 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 303°C. МС: 316 (МН⁺).

- 50 (f) 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. А2-В1-С35, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С35 в таблице 3:



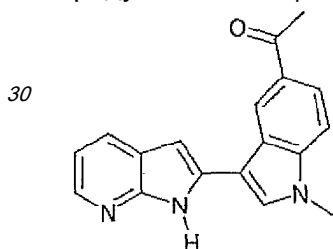
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 21], получают 2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 299-300°C (с разложением). МС: 330 (МН⁺).

(g) 2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



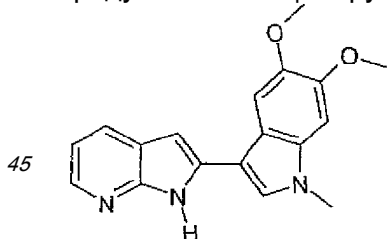
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 21], получают 2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 286-289°C (с разложением). МС: 330 (МН⁺).

(h) 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло(2,3-б)пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]этанон. А2-В1-С20, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С20 в таблице 3:



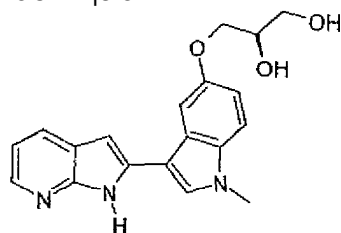
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 1-[1-метил-3-{(1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил}этанон [Сравнительный пример 22], получают 1-[1-метил-3-(1Н-пирроло(2,3-б)пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]этанон в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 210°C (с разложением). МС: 290 (МН⁺).

(i) 2-[5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А2-В17-С1, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 7 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



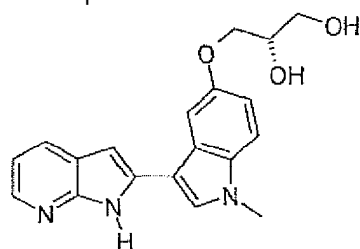
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(d)], получают 2-[5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 283-285°C (с разложением). МС: 308 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 11,75 (1Н, с); 8,10 (1Н, дд); 7,85 (1Н, дд); 7,77 (1Н, с); 7,41 (1Н, с); 7,13 (1Н, с); 7,00 (1Н, дд); 6,75 (1Н, с), 3,85 (3Н, с), 3,84 (3Н, с); 3,80 (3Н, с).

(j)(R)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол. A2-B1-C80, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C80 в таблице 3:



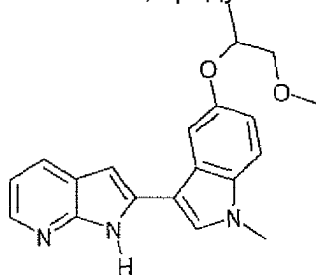
Действуя аналогично примеру 17(a) выше, но используя (R)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол [Сравнительный пример 24(a)], получают (R)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 182-185°C. МС: 338 (МН⁺).

(k)(S)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол. A2-B1-C79, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C79 в таблице 3:



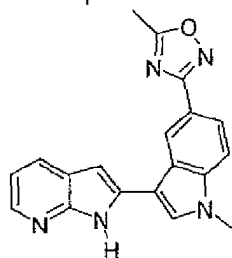
Действуя аналогично примеру 17(a) выше, но используя (S)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол [Сравнительный пример 24(b)], получают (S)-3-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 153-156°C. МС: 338 (МН⁺).

(l)2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. A2-B1-C17, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C17 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(a) выше, но используя 2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [Сравнительный пример 25], получают 2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 150-151°C. МС: 336 (МН⁺).

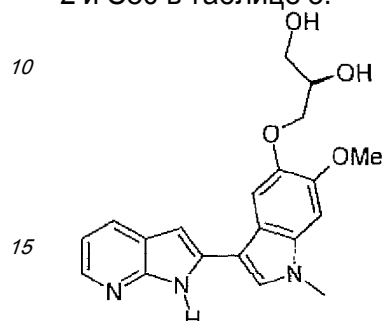
(m)2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. A2-B1-C68, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C68 в таблице 3



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 27], получают 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде кремового твердого вещества. Т.пл. 290-

5 294°C. МС: 330 (МН⁺)

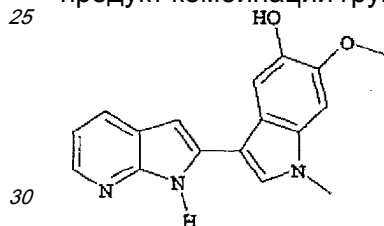
(п) (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол. А2-В17-С80, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В17 в таблице 2 и С80 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол [Сравнительный пример 24(с)], получают (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-илокси]пропан-1,2-диол в виде кремового твердого вещества.

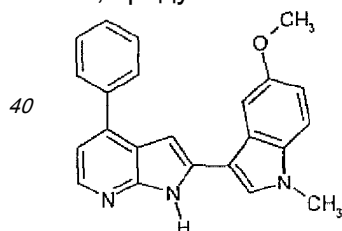
20 МС: 368 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=5,81 мин.

(о) 6-метокси-1-метил-3-[1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ол. А2-В17-С10, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В17 в таблице 2 и С10 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5-гидрокси-6-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 28], получают 6-метокси-1-метил-3-[1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ол в виде коричневого твердого вещества. МС: 294 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=6,37 мин.

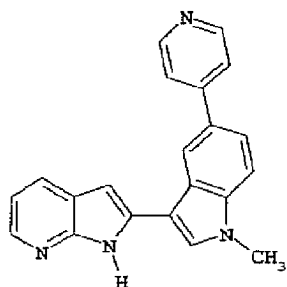
35 (р) 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А13-В1-С1, продукт комбинации группы А13 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а), но используя 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 2(м)], получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 11,98 (1Н, с); 8,21 (1Н, д, J=3,5 Гц); 7,94 (1Н, с); 7,86 (2Н, д, J=8,8 Гц); 7,59 (2Н, т, J=8,8 Гц); 7,47 (2Н, м); 7,39 (1Н, д, J=1,9 Гц); 7,17 (1Н, д, J=3,5 Гц); 6,93 (1Н, дд, J=8,8, 1,9 Гц); 6,82 (1Н, с); 3,84 (3Н, с); 3,82 (3Н, с).

50 (q) 2-[1-метил-5-(пиридин-4-ил)-1Н-индол-3-ил]-4-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. А2-В1-С37, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С37 в таблице 3:

5



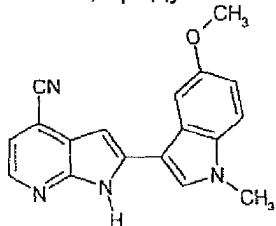
10

Действуя аналогично примеру 17(а), но используя 2-[5-(пиридин-4-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (Сравнительный пример 60), получают 2-[1-метил-5-(пиридин-4-ил)-1H-индол-3-ил]-4-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 325-330°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$; δ 8,65 (2H, д, $J=7,2$ Гц); 8,20 (1H, с); 8,15 (1H, м); 8,04 (1H, с); 7,88 (3H, м); 7,72 (2H, м); 7,03 (1H, т, $J=7,2$ Гц); 6,96 (1H, с); 3,93 (3H, с).

15

(г) 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил. А3-В1-С1, продукт комбинации группы А3 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

20



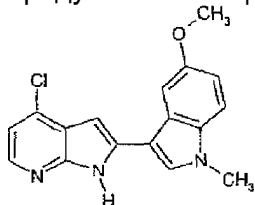
25

Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил [Сравнительный пример 13(н)], получают 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 304-305°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$; δ 12,60 (1H, с); 8,24 (1H, с); 8,07 (1H, с); 7,50 (3H, м); 6,96 (1H, д, $J=8,6$ Гц); 6,88 (1H, с); 3,91 (3H, с); 3,86 (3H, с).

30

(с) 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. А28-В1-С1, продукт комбинации группы А28 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

35

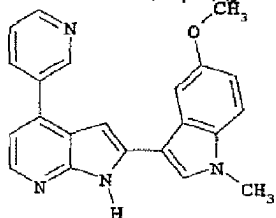


40

Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(и)], получают 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желто-коричневого твердого вещества. Т.пл. 250-252°C. МС: 312 (MH^+).

(т) 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. А15-В1-С1, продукт комбинации группы А15 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:

45

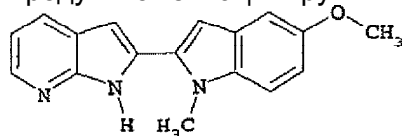


50

Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 2(о)], получают 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 248-249°C. МС: 355 (MH^+).

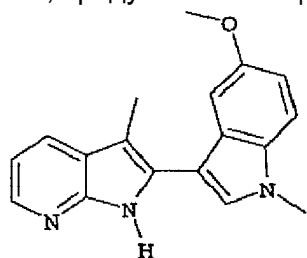
(у) 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. А2-В20-С1,

продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B20 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



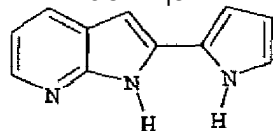
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 2(р)] и после перекристаллизации продукта реакции из этилацетата и последующей промывки диэтиловым эфиром получают 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого кристаллического вещества. Т.пл. 234-235°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 12,15-12,10 (с, 1H); 8,275-8,225 (дд, 1H); 8,00-7,975 (дд, 1H); 7,475-7,45 (д, 1H); 7,125-7,075 (м, 2H); 6,925-6,90 (с, 1H); 6,875-6,825 (м, 2H); 3,95-3,90 (с, 3H); 3,80-3,775 (с, 3H).

(v) 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. A84-B1-C1, продукт комбинации группы A84 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



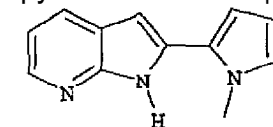
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(к)], получают 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-3-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 237°C. [Элементный анализ: С, 74,15; Н, 6,10; N, 14,54%. Вычислено для C₁₈H₁₇N₃O: С, 74,21; Н, 5,88; N, 14,42%].

(w) 2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин, A2-B115, продукт комбинации группы A2 в таблице 1 и B115 в таблице 2:



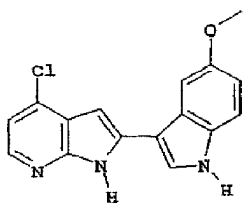
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(1H-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 67(г)], получают 2-(1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 240°C (с разложением). [Элементный анализ: С, 72,11; Н, 4,95; N, 22,94%. Вычислено для C₁₁H₉N₃: С, 72,33; Н, 4,97; N, 21,85%]. МС: EI (70эВ); m/z=183 M⁺ (100%); 155 (30%).

(х) 2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. A2-B53, продукт комбинации группы A2 в таблице 1 и B53 в таблице 2:



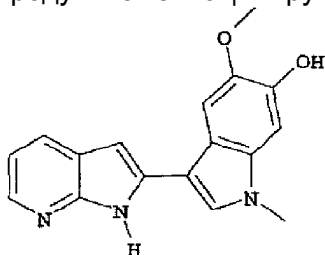
Действуя аналогично примеру 17(а), но используя 2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(л)], получают 2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде белого твердого вещества. Т.пл. 183°C. МС: EI (70 эВ); m/z=197 M⁺ (100%).

(у) 4-хлор-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин, A28-B2-C1, продукт комбинации группы A28 в таблице 1, B2 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



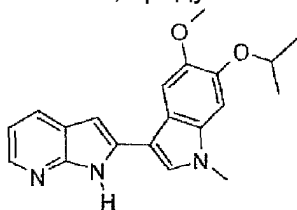
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 4-хлор-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 12(н)], получают 4-хлор-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,76$ мин, 298 (MH^+).

(z) 5-метокси-1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-ол. A2-B119-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B119 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



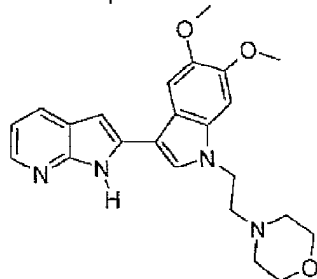
Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(6-гидрокси-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 83], получают 5-метокси-1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-6-ол в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 250°C, МС: EI (70 эВ); $m/z=293 M^+$ (100%).

(aa) 2-(6-изопропокси-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. A2-B120-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B120 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-(6-изопропокси-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 84], получают 2-(6-изопропокси-5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 216°C. МС: EI (70 эВ); $m/z=335 M^+$ (100%); 293 (90%); 278 (35%).

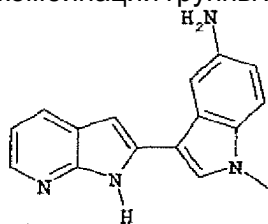
(ab) 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин. A2-B122-C1, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B122 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 17(а) выше, но используя 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин [Сравнительный пример 13(р)], получают 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бледно-розового твердого вещества. Т.пл. 218°C. МС: ESI; $m/z=407 MH^+$.

ПРИМЕР 18

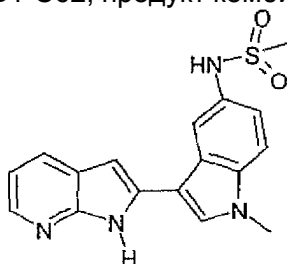
1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-иламин. A2-B1-C63, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C63 в таблице 3:



Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира [1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]карбаминовой кислоты [0,2 г, Сравнительный пример 30] в дихлорметане обрабатывают трифторуксусной кислотой (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, реакционную смесь выпаривают. Остаток суспендируют в насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и полученное твердое вещество фильтруют, затем сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 247-248°C. МС: 263 (МН⁺).

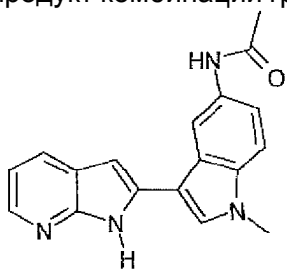
ПРИМЕР 19

(a) N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]метансульфонамид. A2-B1-C62, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C62 в таблице 3:



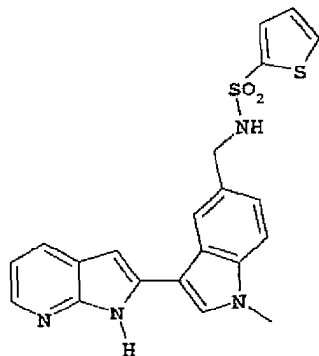
Раствор 1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-иламина [52,4 мг, ПРИМЕР 18] в дихлорметане (5 мл) обрабатывают триэтиламино (30 мкл), затем метансульфонилхлоридом (17 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (10 мл), промывают водой (10 мл), затем промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Оставшееся твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 223-224°C. МС: 341 (МН⁺).

(b) N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]ацетамид. A2-B1-C45, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C45 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 19(a) выше, но используя ацетилхлорид, получают N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]ацетамид в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 220-221°C. МС: 305 (МН⁺).

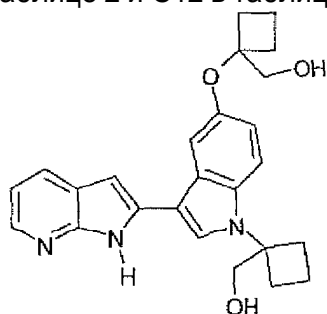
(c) N-[1-метил-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]метилтиен-2-илсульфонамид. A2-B1-C69, продукт комбинации группы A2 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C69 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 19(а) выше, но используя [3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил]метиламин [ПРИМЕР 52] и 2-тиенилсульфонилхлорид, получают N-{1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил}метилтиен-2-илсульфонамид в виде бледно-оранжевого твердого вещества. Т.пл. 226-227°C.

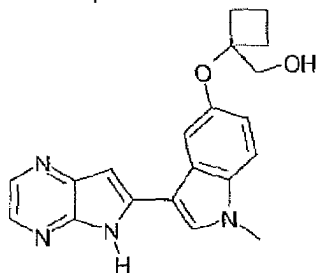
ПРИМЕР 20

(а){1-[5-(1-гидроксиметилциклобутокси)-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]циклобутил}метанол. А2-В13-С12, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В13 в таблице 2 и С12 в таблице 3:



Перемешиваемый раствор этилового эфира 1-{1-(этиловый эфир циклобутанкарбоновой кислоты)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси} циклобутанкарбоновой кислоты [0,54 г, Сравнительный пример 23(d)] в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C в атмосфере азота обрабатывают по каплям раствором тетрагидроалюмината лития в тетрагидрофуране (4,9 мл, 1,0М). После перемешивания в течение 2 часов при 0°C реакционную смесь оставляют при комнатной температуре еще на 18 часов, затем обрабатывают по каплям водой (20 мл) и затем фильтруют через Hyflo Super Ge1®, диатомовую землю. Осадок на фильтре промывают этилацетатом (20 мл), двухфазный фильтрат разделяют и водный слой дважды экстрагируют этилацетатом (25 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (25 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром и нерастворившееся вещество подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (19:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (0,19 г) в виде кремового твердого вещества. Т.пл. 165-166°C. МС: 418 (МН⁺).

(b){1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутил} метанол. А1-В1-С13, продукт комбинации группы А1 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С13 в таблице 3:

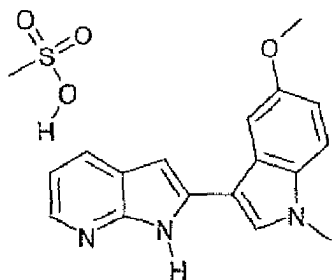


Действуя аналогично примеру 20(а) выше, но используя этиловый эфир {1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутилкарбоновой кислоты

[Сравнительный пример 15(е)], получают {1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутил}метанол в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 267-271°C. МС: 349 (МН⁺).

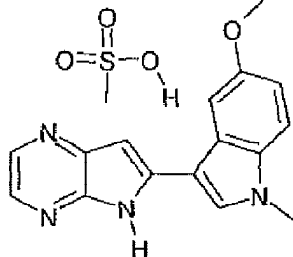
ПРИМЕР 21

(а) метансульфонат 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина



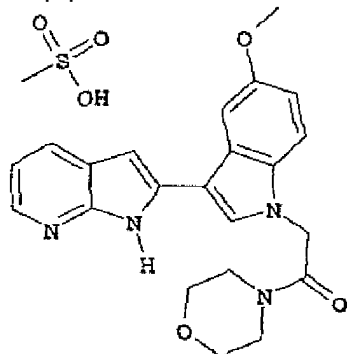
Метансульфовую кислоту (70 мкл) добавляют к раствору 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина [300 мг, ПРИМЕР 17(а)] в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 45 мин и полученный осадок отфильтровывают, получая указанное в заголовке соединение (390 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 256-257°C. [Элементный анализ: С, 57,60; Н, 4,77; N, 10,90%. Вычислено для C₁₃H₁₁N₃O: С, 57,90; Н, 5,13; N, 11,25%].

(б) метансульфонат 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина



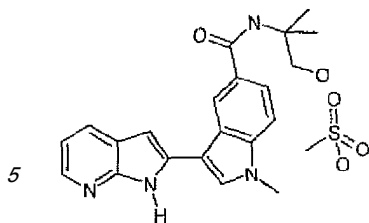
Действуя аналогично примеру 21(а) выше, но используя 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [ПРИМЕР 1(а)], получают метансульфонат 6-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 245-250°C. МС: 279 (МН⁺).

(с) метансульфонат 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанона



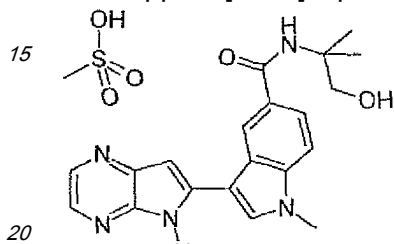
Действуя аналогично примеру 21(а) выше, но используя 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон [ПРИМЕР 14(а)], получают метансульфонат 2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанона в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 214-215°C. МС: 391 (МН⁺).

(d) метансульфонат (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амида 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты



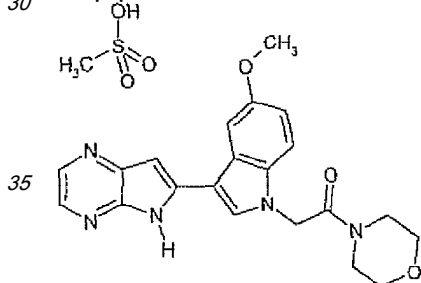
Действуя аналогично примеру 21(а) выше, но используя (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [ПРИМЕР 14(м)], получают метансульфонат (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амида 1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 190-192°C. МС: 363 (МН⁺).

(е) метансульфонат 6-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтилкарбамоил)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина



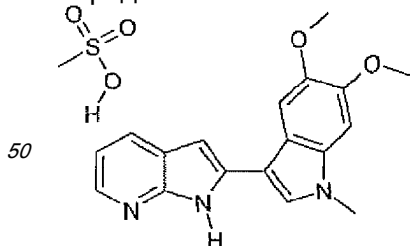
Действуя аналогично примеру 21(а), но используя (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [ПРИМЕР 14(с)], получают метансульфонат 6-[5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтилкарбамоил)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиразина в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 240°C (с разложением). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 8,50 (ш, с); 8,37 (1Н, д, J=3,0 Гц); 8,32 (1Н, д, J=3,0 Гц); 8,29 (1Н, с); 7,82 (1Н, д, J=8,2 Гц); 7,77 (1Н, с); 7,64 (1Н, д, J=8,2 Гц); 7,20 (1Н, с); 3,95 (3Н, с); 3,59 (2Н, с); 2,37 (3Н, с); 1,38 (6Н, с).

(f) метансульфонат 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанона



Действуя аналогично примеру 21(а), но используя 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанон (ПРИМЕР 12), получают метансульфонат 2-[5-метокси-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илэтанона. Т.пл. 250°C. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 8,32 (1Н, с); 8,22 (1Н, с); 8,11 (1Н, с); 7,50 (1Н, с); 7,44 (1Н, д, J=8,8 Гц); 7,04 (1Н, с); 6,93 (1Н, д, J=8,8 Гц); 5,36 (2Н, с); 3,90 (3Н, с); 3,61 (8Н, м); 2,31 (3Н, с).

(g) метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина

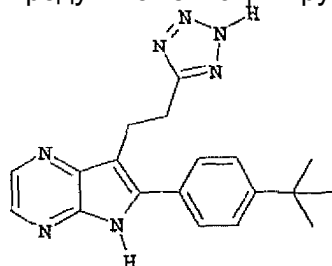


Действуя аналогично примеру 21(а), но используя 2-(5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-

ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [ПРИМЕР 17(i)], получают метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$; δ 8,25 (2H, м); 7,90 (1H, с); 7,42 (1H, с); 7,33 (1H, дд); 7,16 (1H, с); 7,04 (1H, с); 3,90 (3H, с); 3,85 (3H, с); 3,84 (3H, с); 2,36 (3H, с).

ПРИМЕР 22

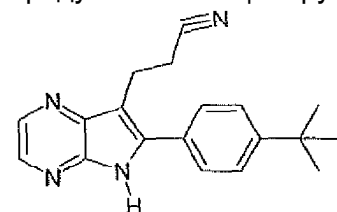
5-[6-(4-трет-бутилфенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)этил-2H-тетразол. A35-B55, продукт комбинации группы A35 в таблице 1 и B55 в таблице 2:



К перемешиваемому раствору 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)пропионитрила [0,2 г, ПРИМЕР 23] в толуоле (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют азидотрибутилолово (0,61 мл). Реакционную смесь нагревают при 117°C. Через 24 часа добавляют дополнительную аликвоту азидотрибутилолова (0,21 мл) и реакционную смесь нагревают еще 24 часа. Реакционную смесь гасят ледяной уксусной кислотой (44 мл) и перемешивают в течение 15 минут, перед тем как распределяют между водой и этилацетатом. Два слоя разделяют и органическую фракцию промывают водой, сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,06 г) в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 348 (MH^+). ВЭЖХ (Способ В): $R_T=1,64$ мин.

ПРИМЕР 23

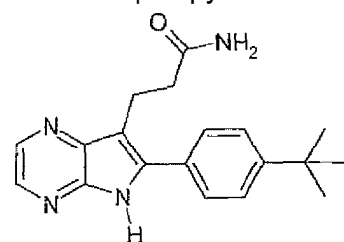
3-[6-(4-трет-бутилфенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)-2H-пропионитрил. A45-B55, продукт комбинации группы A45 в таблице 1 и B55 в таблице 2:



К раствору 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)пропионамида [0,1 г, ПРИМЕР 24] в тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре добавляют триэтиламин (1 мл) и оксихлорид фосфора (1 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, затем выливают в 10% раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом и объединенные органические экстракты промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя вначале смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), затем этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Т.пл. 215-216°C. МС: 305 (MH^+).

ПРИМЕР 24

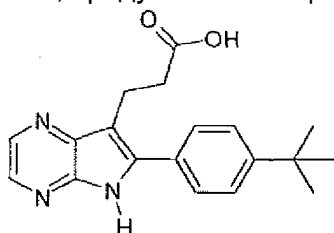
3-[6-(4-трет-бутилфенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-7-ил)пропионамид. A32-B55, продукт комбинации группы A32 в таблице 1 и B55 в таблице 2:



К раствору 3-[6-(4-третбутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой кислоты [0,51 г, ПРИМЕР 25(а)] в диметилформамиде (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют тетрафторборат О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония (0,54 г) и триэтиламин (0,22 мл). Газообразный аммиак барботируют через раствор в течение 5 мин и герметизированную реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают водой и сушат над сульфатом натрия, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества без дополнительной очистки. МС: 323 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ В): R_T=4,49 мин.

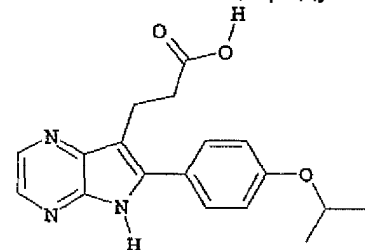
ПРИМЕР 25

(а) 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовая кислота. А31-В55, продукт комбинации группы А31 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



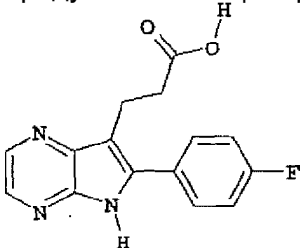
К раствору диметил 1,1-дикарбоксилата 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты [0,4 г, Сравнительный пример 44(а)] в метаноле (20 мл) добавляют 1н. раствор гидроксида натрия (4 мл). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 6 часов, затем оставляют стоять при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют выпариванием, затем добавляют 6н раствор серной кислоты (50 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения рН раствора доводят до 4, используя 1н. раствор гидроксида натрия, и полученный осадок отфильтровывают, сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (0,26 г) в виде не совсем белого твердого вещества без дополнительной очистки. Т.пл. 274-275°C. МС: 324 (МН⁺).

(b) 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовая кислота. А31-В63, продукт комбинации группы А31 в таблице 1 и В63 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 25(а) но, используя диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-(1-метил)этоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты [Сравнительный пример 44(б)], получают 3-[6-[4-(1-метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту в виде желтого твердого вещества. МС: 326 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=1,56 мин.

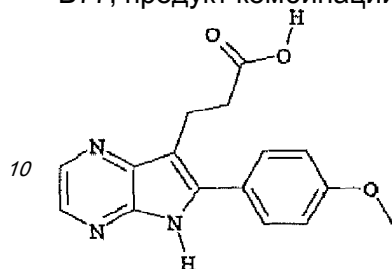
(с) 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовая кислота. А31-В89, продукт комбинации группы А31 в таблице 1 и В89 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 25(а), но используя диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты [Сравнительный

пример 44(с)], получают 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$; δ 12,3 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,8 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 3,1 (т, 2H); 2,7 (т, 2H). МС: 285 (MH^+).

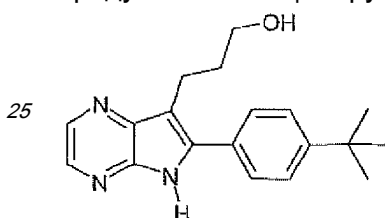
(d) 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовая кислота. А31-В77, продукт комбинации группы А31 в таблице 1 и В77 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 25(а) выше, но используя диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты [сравнительный ПРИМЕР 44(d)], получают 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$; δ 12,0 (с, 1H); 8,3 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,7 (д, 2H); 7,1 (д, 2H); 3,8 (с, 3H); 3,05 (т, 2H); 2,6 (т, 2H). МС: 297 (MH^+).

ПРИМЕР 26

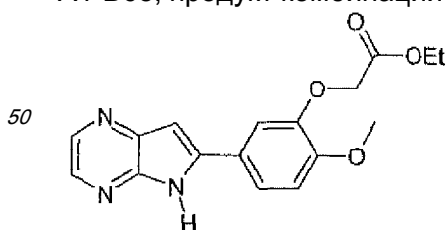
3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропан-1-ол. А30-В55, продукт комбинации группы А30 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



К смеси 4н. хлористоводородной кислоты в диоксане и метаноле (5 мл 1:1, об./об.) добавляют 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовую кислоту [0,02 г, ПРИМЕР 25(а)] и реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания остаток суспендируют в растворе бикарбоната натрия (10%) и этилацетата. Фазы разделяют, органическую фракцию промывают водой и сушат над сульфатом натрия. После выпаривания остаток суспендируют в диэтиловом эфире (50 мл). Добавляют алюмогидрид лития (0,12 мл 1М раствора в диэтиловом эфире) и суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Добавляют дополнительную аликвоту алюмогидрида лития (0,12 мл 1м раствора в диэтиловом эфире) и реакционную смесь нагревают в течение еще 1 часа. Реакцию гасят холодным водным (10%) раствором гидросульфата калия, который добавляют по каплям до прекращения выделения водорода, разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Объединенные органические фракции промывают водой, сушат над сульфатом натрия и подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,035 г) в виде не совсем белого твердого вещества. Т.пл. 187-189°C. МС: 310 (MH^+).

ПРИМЕР 27

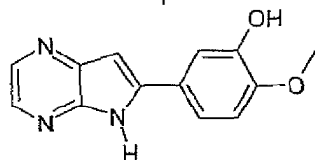
Этиловый эфир [2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенокси]уксусной кислоты. А1-В68, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В68 в таблице 2:



К раствору 2-метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)фенола [0,5 г, ПРИМЕР 28] в диметилформамиде (10 мл) и карбоната цезия (0,67 г) добавляют этилхлорацетат (0,025 г). Реакционную смесь нагревают при 50°C в течение ночи. После охлаждения диметилформамид удаляют в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фракцию сушат над сульфатом натрия, выпаривают и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 2,5% метанолом в дихлорметане. Затем продукт растирают со смесью этилацетата и пентана, получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Т.пл. 183-184°C. МС: 328 (МН⁺).

ПРИМЕР 28

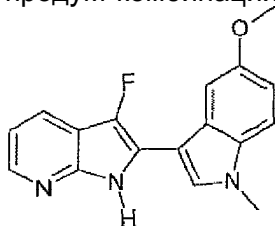
2-Метокси-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-6-ил)фенол. А1-В70, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В70 в таблице 2:



К раствору 6-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метокси)фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазина [1,0 г, Сравнительный пример 49] в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют фторид тетрабутиламмония (5,63 мл 1М раствора в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Тетрагидрофуран удаляют при пониженном давлении и остаток суспендируют в воде. Полученный твердый продукт отфильтровывают и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,56 г), который используют без дополнительной очистки. МС: 242 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ В): R_T=3,02 мин.

ПРИМЕР 29

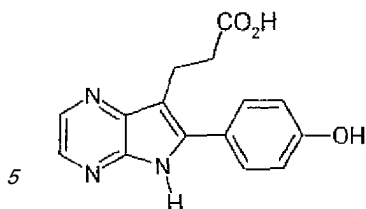
3-Фтор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин. А62-В1-С1, продукт комбинации группы А62 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Раствор 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиазина [0,1 г, ПРИМЕР 17(а)] в безводном тетрагидрофуране (4 мл), при 0°C, обрабатывают метилмагнийбромидом (0,042 мл) и после перемешивания в течение еще 20 мин при 0°C смесь обрабатывают бис(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабицикло [2,2,2]октана (0,13 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов, затем выдерживают при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревают при 40°C в течение 4 часов, затем нагревают при 80°C в течение 2 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и распределяют между этилацетатом и водой. Водный слой трижды экстрагируют этилацетатом (25 мл). Объединенные экстракты и этилацетатный слой после разделения промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток растирают с этилацетатом, получая указанное в заголовке соединения (0,057 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 248-250°C. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 12,20 (1Н, с); 8,24 (1Н, м); 7,81 (1Н, с); 7,79 (1Н, д, J=9,6 Гц); 7,46 (1Н, д, J=9,6 Гц); 7,27 (1Н, с); 7,18 (1Н, дд, J=13,1, 6,0 Гц); 6,90 (1Н, д, J=9,6 Гц); 3,88 (3Н, с); 3,80 (3Н, с).

ПРИМЕР 30

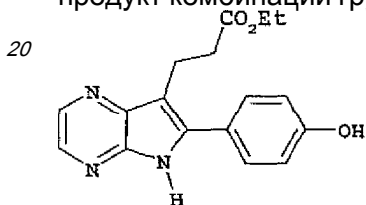
3-{6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил}пропионовая кислота. А31-В78, продукт комбинации группы А31 в таблице 1 и В78 в таблице 2:



К раствору диметил 1,1-дикарбоксилата 3-[6-(4-(1-метил)этоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-
b]пиразин-7-ил]пропионовой 1,1-кислоты [0,77 г, Сравнительный пример 44(b)] в
метаноле (45 мл) добавляют 1н. раствор гидроксида натрия (7,7 мл). Реакционную смесь
нагревают при 50°C в течение 6 часов, затем оставляют при комнатной температуре в
течение ночи. Растворитель удаляют выпариванием, добавляют 6н раствор серной кислоты
(20 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов.
После охлаждения раствор подщелачивают до pH 4 н. раствором гидроксида натрия
полученный остаток фильтруют и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке
соединение (0,42 г) в виде желтого твердого вещества, которое используют без
дополнительной очистки. МС: 284 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=2,3 мин.

ПРИМЕР 31

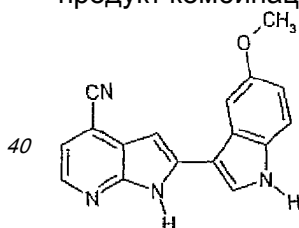
Этил 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]пропионат. А57-В78,
продукт комбинации группы А57 в таблице 1 и В78 в таблице 2:



Раствор 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]пропионовой кислоты
(0,02 г) [ПРИМЕР 30] в этаноле (2 мл) обрабатывают каталитическим количеством
паратолуолсульфоновой кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4
часов, растворитель удаляют выпариванием и осадок отфильтровывают. Затем твердую
часть помещают в этилацетат, органический слой промывают водой, насыщенным
раствором соли, сушат над сульфатом магния и выпаривают, получая твердое вещество
желтого цвета, которое подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя
этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение. МС: 298 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ
С): R_T=2,58 мин.

ПРИМЕР 32 и СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 100

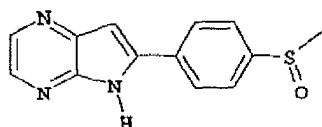
2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил. А3-В2-С1,
продукт комбинации группы А3 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Действуя аналогично сравнительному примеру 12(а), но используя 2-йод-1-(толуол-4-
сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил [Сравнительный пример 62(а)],
получают 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил в виде
желтого твердого вещества. Т.пл. 303-304°C, ТСХ R_F=0,07 (этилацетат/гептан 1:1) и 2-(5-
метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрил
[Сравнительный пример 100] в виде коричневого твердого вещества. МС: 443(МН⁺). ТСХ:
R_F=0,38 (этилацетат/гептан 1:1).

ПРИМЕР 33

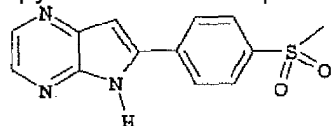
6-(4-метилсульфонилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин. А1-В93, продукт комбинации
группы А1 в таблице 1 и В93 в таблице 2



Перемешиваемую суспензию 6-(4-метилтиофенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [0,2362 г, ПРИМЕР 1(аh)] в дихлорметане (20 мл) обрабатывают ТВА оксоном (2,545 г). Через 2 часа полученный раствор оранжевого цвета выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метанола и дихлорметана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС: 258 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 12,66 (1Н, с); 8,41 (1Н, с); 8,24 (3Н, м); 7,82 (2Н, д, J= 8,7 Гц); 7,33 (1Н, с); 2,81 (3Н, с).

ПРИМЕР 34

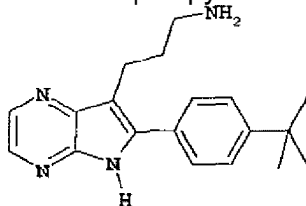
6-(4-метилсульфонилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В94, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В94 в таблице 2



Перемешиваемую суспензию 6-(4-метилтиофенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [0,125 г, ПРИМЕР 1(аh)] в дихлорметане (15 мл) обрабатывают ТВА оксоном (1,35 г). Через 4 часа реакционную смесь выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метанола и дихлорметана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. МС: 274 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]; δ 12,78 (1Н, с); 8,44 (1Н, с); 8,28 (3Н, м); 8,04 (2Н, д, J=8,8 Гц); 7,40 (1Н, с); 3,27(3Н, с).

ПРИМЕР 35

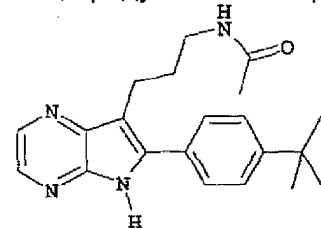
3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропиламин. А46-В55, продукт комбинации группы А46 в таблице 1 и В55 в таблице 2



Раствор 3-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионамида [0,2 г, ПРИМЕР 24] в безводном тетрагидрофуране (20 мл) обрабатывают раствором алюмогидрида лития в диэтиловом эфире (5 мл, 1М). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, затем обрабатывают водой (20 мл). Смесь фильтруют через целит, дважды промывают этилацетатом (20 мл). Объединенные фильтрат и промывные фракции промывают водой, затем насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,12 г). МС: 309 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=2,54 мин.

ПРИМЕР 36

(а) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропил}ацетамид. А39-В55, продукт комбинации группы А39 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



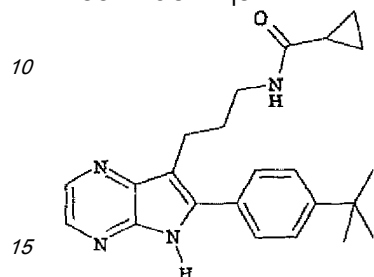
Раствор 3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропиламин (0,0324 ммоль) [ПРИМЕР 35] в тетрагидрофуране (1,5 мл) обрабатывают ацетилхлоридом (0,0324 ммоль) и триэтиламино (0,0788 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной

температуре в течение 12 часов и затем обрабатывают водой и этилацетатом.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и метанола (9:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

5 МС: 351 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,05 мин.

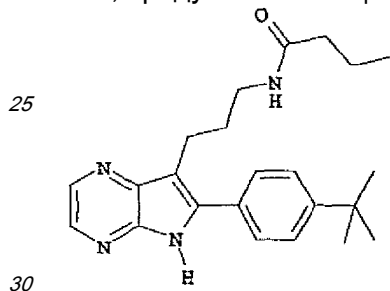
(b) Амид N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил} циклопропилкарбоновой кислоты. А47-В55, продукт комбинации группы А47 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 36(а) выше, но используя циклопропилкарбонилхлорид, получают амид N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил} циклопропилкарбоновой кислоты в виде твердого смолистого желтого твердого вещества.

20 МС: 377 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,25 мин.

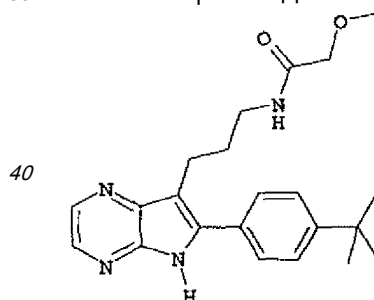
(с) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}бутирамид. А48-В55, продукт комбинации группы А48 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 36(а) выше, но используя н-бутироилхлорид, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}бутирамид в виде смолистого желтого твердого вещества. МС: 379 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,28 мин.

(d) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}

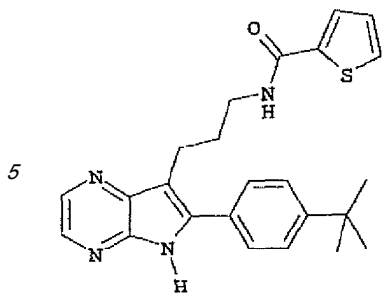
35 метоксиацетамид. А49-В55, продукт комбинации группы А49 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



45 Действуя аналогично примеру 36(а) выше, но используя метоксиацетилхлорид, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}метоксиацетамид в виде белого твердого вещества. МС: 381 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,15 мин.

(е) Амид N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}тиен-2-илкарбоновой кислоты. А50-В55, продукт комбинации группы А50 в таблице 1 и В55 в

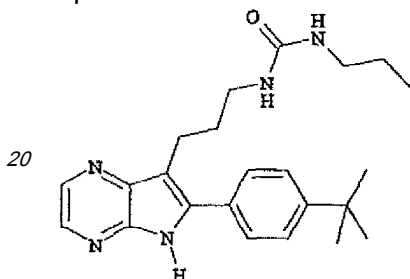
50 таблице 2:



10 Действуя аналогично примеру 36(а) выше, но используя тиен-2-илкарбонилхлорид, получают амид N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропил}тиен-2-илкарбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: 419 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,28 мин.

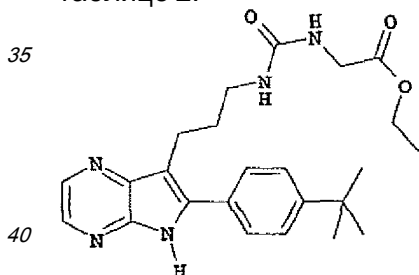
ПРИМЕР 37

15 (а) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропил}-N'-н-пропилмочевина. А51-В55, продукт комбинации группы А51 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



25 Раствор 3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропиламина (0,0324 ммоль) [ПРИМЕР 35] в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают н-пропилизоцианатом (0,0324 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и затем обрабатывают водой (3 мл). Полученный осадок отфильтровывают, затем промывают водой и затем сушат в вакууме при 50°C, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества. МС: 394 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,25 мин.

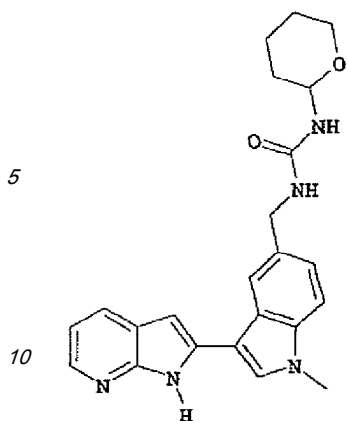
30 б) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропил}-N'-карбозтоксиметилмочевина. А52-В55, продукт комбинации группы А52 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



45 Действуя аналогично примеру 37(а) выше, но используя этилизоцианатоацетат, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил)пропил}-N'-карбозтоксиметилмочевину в виде желтого твердого вещества. МС: 437 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,18 мин.

с) N-{1-метил-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)-1Н-индол-5-ил]метил}-N'-тетрагидропиран-2-илмочевина. А2-В1-С74, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С74 в таблице 3:

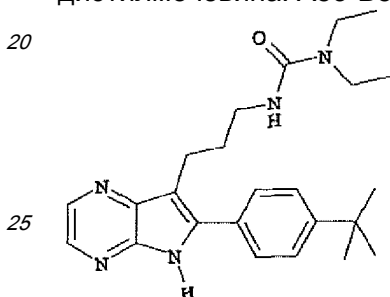
50



Действуя аналогично примеру 37(а) выше, но используя [3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-ил]метиламин [ПРИМЕР 52] и тетрагидропиран-2-илизоцианат, получают N-{1-метил-[3-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-ил]метил}-N'-тетрагидропиран-2-илмочевину в виде твердого вещества. Т.пл. 229-231°C.

ПРИМЕР 38

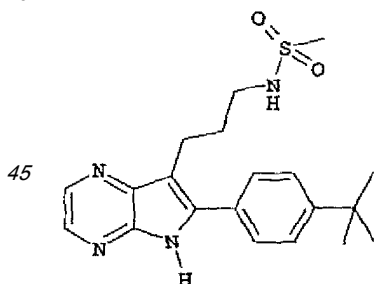
N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}-N',N'-диэтилмочевина. A53-B55, продукт комбинации группы A53 в таблице 1 и B55 в таблице 2:



Раствор 3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропиламин [0,0324 ммоль, ПРИМЕР 35] в тетрагидрофуране (1,5 мл) обрабатывают диэтилкарбамоилхлоридом (0,0324 ммоль) и триэтиламином (0,0788 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов, добавляют воду и этилацетат. Слои разделяют и органический раствор сушат над сульфатом магния. Сушающий агент отфильтровывают и растворитель выпаривают. Остаток очищают на хроматографической колонке (силикагель, этилацетат, затем 10% метанол в этилацетате), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. МС: 408 (M⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,43 мин.

ПРИМЕР 39

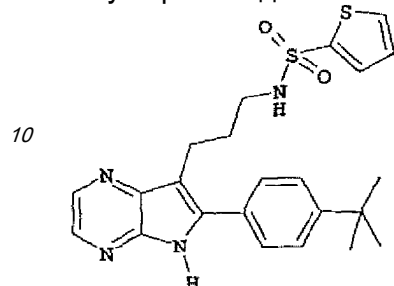
(а)N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}метансульфонамид. A38-B55, продукт комбинации группы A38 в таблице 1 и B55 в таблице 2:



Раствор 3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5H-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропиламина [0,0324 ммоль, ПРИМЕР 35] в тетрагидрофуране (1,5 мл) обрабатывают метансульфонилхлоридом (0,0324 ммоль) и триэтиламином (0,0788 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и добавляют воду и этилацетат. Слои разделяют и органический раствор сушат над сульфатом магния. Сушающий агент отфильтровывают и

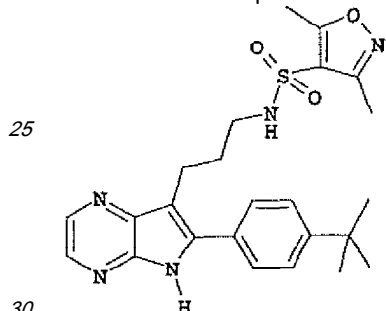
растворитель выпаривают. Остаток очищают на хроматографической колонке (силикагель, этилацетат, затем 10% метанол в этилацетате), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. МС: 387 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,23 мин.

- 5 (b) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}тиен-2-илсульфонамид. А50-В55, продукт комбинации группы А50 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



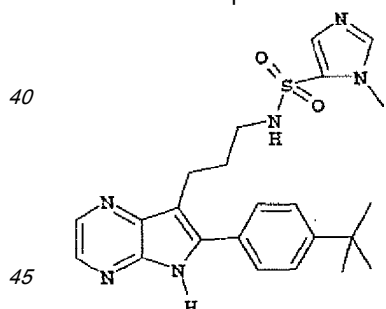
- 15 Действуя аналогично примеру 39(а) выше, но используя тиен-2-илсульфонилхлорид, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}тиен-2-илсульфонамид в виде желтого твердого вещества. МС: 455 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,56 мин.

- 20 (с) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}диметилизоксазол-4-илсульфонамид. А54-В55, продукт комбинации группы А54 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



- Действуя аналогично примеру 39(а) выше, но используя 3,5-диметилизоксазол-4-илсульфонилхлорид, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}диметилизоксазол-4-илсульфонамид в виде смолистого белого твердого вещества. МС: 468 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,55 мин.

- 35 (d) N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}-1-метилимидазол-4-илсульфонамид. А56-В55, продукт комбинации группы А56 в таблице 1 и В55 в таблице 2:

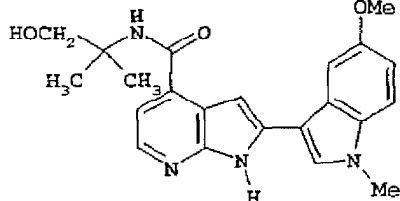


- Действуя аналогично примеру 39(а) выше, но используя 1-метилимидазол-4-илсульфонилхлорид, получают N-{3-(6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-7-ил)пропил}-1-метилимидазол-4-илсульфонамид в виде смолистого белого твердого вещества. МС: 453 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=3,13 мин.

ПРИМЕР 40

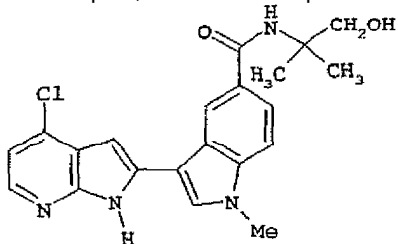
(а) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты. А68-В1-С1, продукт комбинации группы А68 в

таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



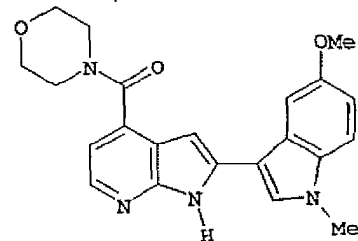
Раствор 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты [32 мг, ПРИМЕР 41(а)] в безводном диметилформамиде (10 мл) в атмосфере азота обрабатывают диизопропилэтиламино (35 мкл), затем гексафторфосфатом О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (38 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь обрабатывают раствором 2-амино-2-метил-1-пропанола (10,5 мкл) в безводном диметилформамиде (1 мл) и перемешивание продолжают еще в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривают и остаток обрабатывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Смесь перемешивают в течение 1 часа и полученное твердое вещество желтого цвета отфильтровывают, затем хорошо промывают водой и сушат при 100°C в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (34 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 210-212°C.

(b) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты. А28-В1-С31, продукт комбинации группы А28 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С31 в таблице 3:



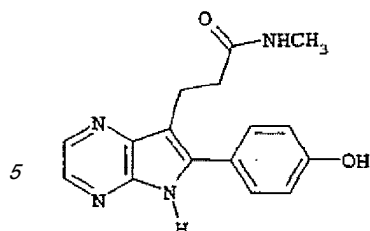
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя смесь 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты и метилового эфира 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [ПРИМЕР 41(б)] и подвергая неочищенный продукт реакции хроматографии на силикагеле, элюируя вначале смесью этилацетата и гептана (85:15, об./об.), затем этилацетатом, получают (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде красновато-серого твердого вещества. МС: 397, 399(M⁺). R_T=4,038 мин.

(с) [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил]морфолин-4-илметанон. А12-В1-С1, продукт комбинации группы А12 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



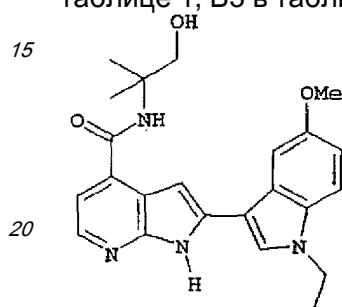
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя морфолин вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола, получают [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил]морфолин-4-илметанон в виде твердого вещества. Т.пл. 259-260°C. МС: 391 (MН⁺).

(d) 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид. А33-В78, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В78 в таблице 2:



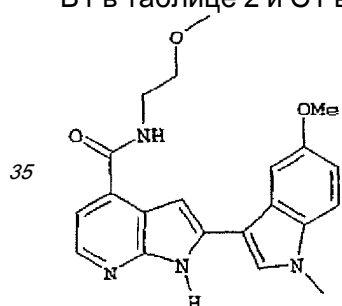
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]пропионовую кислоту (ПРИМЕР 30) и N-метиламин, получают 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид в виде твердого вещества. МС: 297 (МН⁺).

(е) (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты. А68-В3-С1, продукт комбинации группы А68 в таблице 1, В3 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



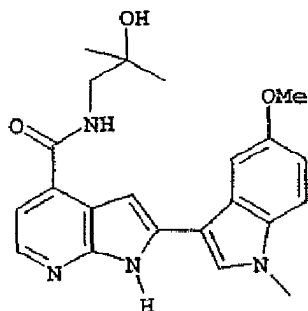
Действуя аналогично примеру 40 (а) выше, но используя 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 41(с)], получают (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде зеленого твердого вещества. Т.пл. 244-245°C. МС: 407 (МН⁺).

(f) (2-метоксиэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты. А69-В1-С1, продукт комбинации группы А69 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



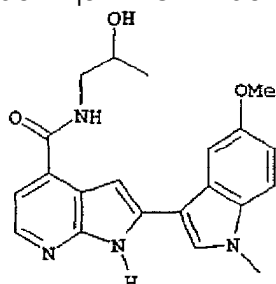
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 2-{5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 41(а)] и 2-метоксиэтиламин, получают (2-метоксиэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 248-249°C. МС: 379 (МН⁺).

(g) (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты. А70-В1-С1, продукт комбинации группы А70 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



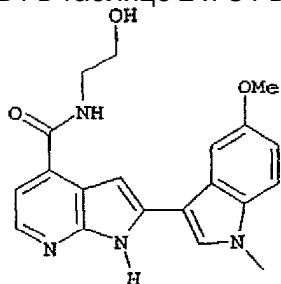
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 41(а)] и 1-амино-2-метилпропан-2-ол (полученный по способу, представленному в литературе Cabella et. al. Tetrahedron, 1995, 51 (6), 1817-1826), получают (2-гидрокси-2-метилпропил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде

твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,54$ мин, 393,3 (MH^+).
(h) (2-гидроксипропил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой. А85-В1-С1, продукт комбинации группы А85 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



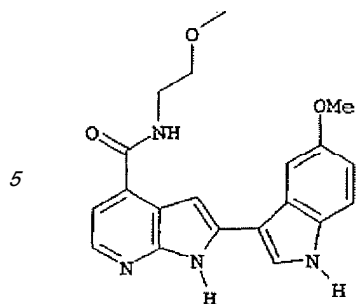
Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 41(а)] и 1-аминопропан-2-ол, получают (2-гидроксипропил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,74$ мин, 379 (MH^+).

(i) (2-гидроксиэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты. А86-В1-С1, продукт комбинации группы А86 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 41(а)] и 2-аминоэтанол, получают (2-гидроксиэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. ЖХ-МС: СПОСОБ D: $R_T=2,22$ мин, 365 (MH^+).

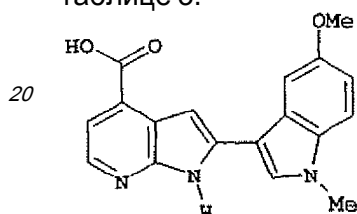
(j) (2-метоксиэтил)амид 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты. А69-В2-С1, продукт комбинации группы А69 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



10 Действуя аналогично примеру 40(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту [ПРИМЕР 15(t)] и 2-метоксиэтиламин, получают (2-метоксиэтил)амид 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества. ЖХ-MS (СПОСОБ D): $R_T=3,65$ мин, 365 (MH^+).

ПРИМЕР 41

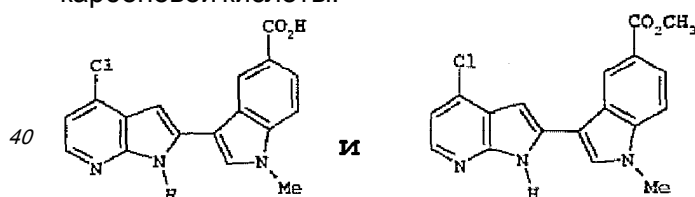
15 (а) 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновая кислота. А67-В1-С1, продукт комбинации группы А67 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



25 Раствор трет-бутилового эфира 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты [106 мг, Сравнительный пример 2(n)] в метаноле (10 мл) обрабатывают раствором гидроксида калия (1 мл, 5н.), затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и затем выпаривают. Остаток обрабатывают водой (15 мл) и смесь промывают этилацетатом (10 мл). Затем pH водного раствора доводят до 4, добавляя хлористоводородную кислоту, и охлаждают на льду.

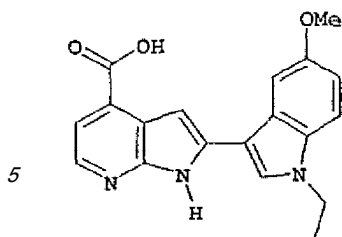
30 Полученное твердое вещество желтого цвета отфильтровывают, хорошо промывают водой и затем сушат при 80°C в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (33 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >300°C. МС: 322 (MH^+).

(b) 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновая кислота. А28-В1-С28, продукт комбинации группы А28 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С28 в таблице 3; и метиловый эфир 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты:



45 Действуя аналогично примеру 41(а) выше, но используя метиловый эфир 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 19(d)], получают 60:40 смесь 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты и метилового эфира 3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 326 и 340(M^+).

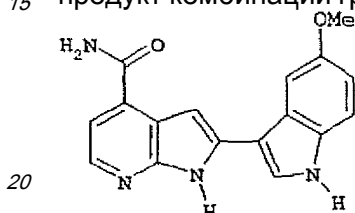
50 (с) 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновая кислота. А67-В3-С1, продукт комбинации группы А67 в таблице 1, В3 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Действуя аналогично примеру 41(а) выше, но используя трет-бутиловый эфир 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты [Сравнительный пример 13(о)], получают 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновую кислоту в виде желто-коричневого твердого вещества. МС: 336 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,24 (этилацетат/гептан, 1:1).

ПРИМЕР 42

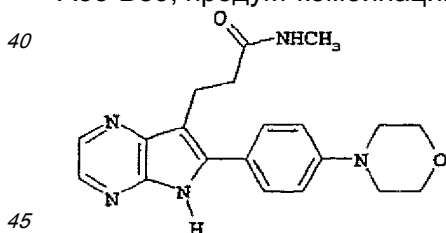
2-(5-Метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоксамид. А10-В2-С1, продукт комбинации группы А10 в таблице 1, В2 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Суспензию 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбонитрила [0,25 г, Сравнительный пример 67(е)] в метаноле (25 мл) обрабатывают раствором гидроксида натрия (1,5 г в 4 мл воды). Смесь охлаждают на бане со льдом и затем обрабатывают, добавляя по каплям пероксид водорода (0,35 мл, 30%). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту пероксида водорода (0,3 мл) и перемешивание продолжают еще 3 часа, затем реакцию гасят, добавляя метабисульфит натрия для удаления избытка пероксида водорода. Затем реакционную смесь разбавляют водой (75 мл) и дважды экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединенные экстракты дважды промывают насыщенным раствором соли (30 мл), затем сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Оставшееся твердое вещество желтого цвета подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и дихлорметана (1:1, об./об.), получая после растирания с метанолом и промывки диэтиловым эфиром указанное в заголовке соединение (50 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. >320°C. МС: 307 (МН⁺).

ПРИМЕР 43

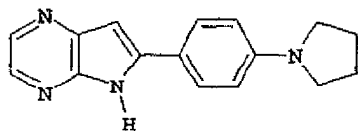
3-[6-(4-морфолин-4-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамид. А33-В59, продукт комбинации группы А33 в таблице 1 и В59 в таблице 2:



Смесь 3-[6-(4-трифторметансульфонилоксибензил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]-N-метилпропионамида [30 мг, Сравнительный пример 18(d)], ацетонитрила (2 мл) и морфолина (0,5 мл) нагревают при 200°C в микроволновой печи в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выпаривают и остаток растирают с этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. МС: 429,1 (МН⁺).

ПРИМЕР 44

6-(4-пирролидин-1-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В82, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В82 в таблице 2:

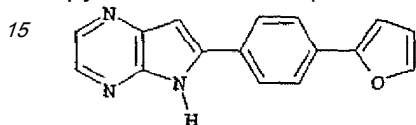


5 Смесь 6-(4-трифторметансульфонилоксибензил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [20 мг, Сравнительный ПРИМЕР 18(е)], диоксана (3 мл) и пирролидина (0,2 мл) нагревают при 200°C в микроволновой мечи в течение 1 часа. Затем реакционную смесь выпаривают и остаток подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (1:1, об./об.), получая после растирания со смесью этилацетата и метанола указанное в

10 заголовке соединение (1 мг) в виде желтого твердого вещества. МС: 265,1 (МН⁺). R_T=2,92 мин.

ПРИМЕР 45

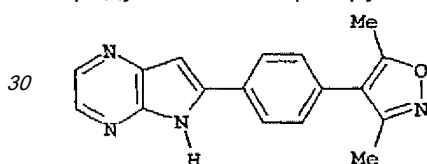
(а) 6-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В100, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В100 в таблице 2:



Смесь 6-(4-трифторметансульфонилоксибензил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [20 мг, Сравнительный пример 18(е)], диоксана (2,5 мл), фуран-2-бороновой кислоты (9,8 мг), раствора карбоната натрия (0,06 мл, 2 н.) и тетракис(трифенилфосфин)палладия[0] (4 мг) нагревают при 180°C в микроволновой печи в течение 40 мин. Затем реакционную смесь выпаривают и остаток подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая после растирания со смесью этилацетата и метанола указанное в заголовке соединение (7 мг) в виде желтого твердого вещества.

25 МС: 262,1(МН⁺). R_T=3,05 мин.

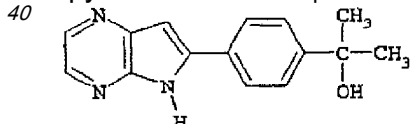
(b) 6-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В99, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В99 в таблице 2:



Действуя аналогично примеру 45(а) выше, но используя 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту и подвергая продукт реакции хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получают 6-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин в виде кремового твердого вещества. МС: 279 (МН⁺). R_T=3,19 мин.

ПРИМЕР 46

2-[4-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]пропан-2-ол. А1-В56, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В56 в таблице 2:



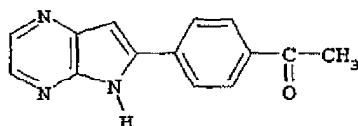
Суспензию магния (2 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывают метилйодидом (0,06 мл) и после того, как весь магний прореагирует, раствор обрабатывают раствором 1-[4-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]этанона (10 мг, ПРИМЕР 47) в тетрагидрофуране. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь обрабатывают метилмагнийхлоридом (0,04 мл 2н. раствор в тетрагидрофуране), и после перемешивания еще в течение 2 часов по данным ТСХ (этилацетат) реакция завершается. Затем

50 реакционную смесь выливают в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Экстракт выпаривают и оставшуюся твердую часть (14 мг) подвергают ТСХ на оксиде алюминия, элюируя смесью этилацетата и метанола (95:5, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества. МС:

254(MH⁺). R_T=2,5 мин.

ПРИМЕР 47

1-[4-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]этанон. А1-В99, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В99 в таблице 2:

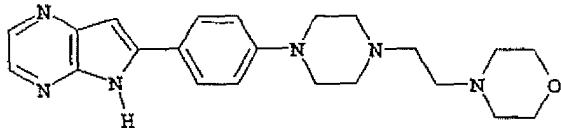


6-(4-трифторметансульфонилоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [100 мг,

Сравнительный пример 18(е)] добавляют к безводному дегазированному диметилформамиду (3 мл) в атмосфере азота, затем добавляют триэтиламин (0,081 мл), н-бутилвиниловый эфир (0,49 мл), 1,3-бис(дифенилфосфино)бутан (34 мг) и ацетат палладия (17 мг). Смесь нагревают при 80°C в течение 12 часов, затем охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают хлористоводородной кислотой (7 мл, 1 н.), затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (26 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: 328,1 (MH⁺). R_T=2,59 мин.

ПРИМЕР 48

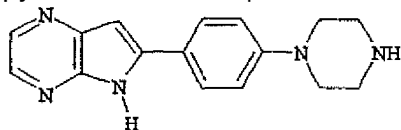
6-[4-(4-{2-морфолин-4-илэтил}пиперазин-1-ил)фенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В84, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В84 в таблице 2:



Смесь 6-(4-пиперазин-1-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина (ПРИМЕР 49) и воды (5 мл) обрабатывают гидроксидом калия (71 мг), после завершения растворения смесь обрабатывают морфолинэтилхлоридом (59 мг) и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают водой (100 мл) и трижды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли и затем выпаривают. Оставшееся органическое твердое вещество обрабатывают этилацетатом и метанолом и раствор подкисляют, добавляя хлористоводородную кислоту (2н.) в метаноле, и затем концентрируют на паровой бане, получая после обработки этилацетатом и дихлорметаном указанное в заголовке соединение (55 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ А : R_T=2,09 мин, 393 (MH⁺).

ПРИМЕР 49

6-(4-пиперазин-1-илфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин. А1-В83, продукт комбинации группы А1 в таблице 1 и В83 в таблице 2:

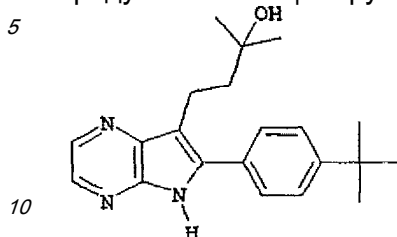


Раствор трет-бутилового эфира 4-[4-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]пиперазин-1-карбоновой кислоты [10 мг, Сравнительный пример 3(е)] в безводном метанольном хлористом водороде (15 мл, 2 н.) нагревают при 60°C в течение 18 часов, затем выпаривают. Остаток суспендируют в дихлорметане (20 мл), затем обрабатывают карбонатной смолой Argonaut Technologies MP, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Через 1 час смесь обрабатывают метанолом (2 мл), чтобы получить в растворе хлористоводородную соль. Твердую часть дважды промывают смесью дихлорметана и метанола (22 мл, 10:1, об./об.). Фильтрат выпаривают и остаток подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформа, метанола и гидроксида аммония (9:1:0,1, об./об./v), получая указанное в заголовке соединение (25 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ А: R_T=2,11 мин, 280,1

(МН⁺).

ПРИМЕР 50

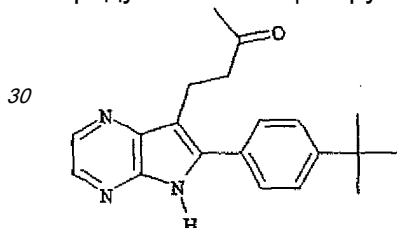
2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]бутан-2-ол. А59-В55, продукт комбинации группы А59 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



Раствор 4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]бутан-2-она (10 г, ПРИМЕР 51) в тетрагидрофуране (2,3 мл), затем разбавляют эфиром (25 мл), затем охлаждают до 0°C и затем обрабатывают раствором метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (10 мл, 3М). Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, затем через 3 часа охлаждают до 0°C, обрабатывают дополнительной аликвотой раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (0,3 мл, 3М), оставляют нагреваться до комнатной температуры и затем выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливают в хлористоводородную кислоту (1н.) и смесь подщелачивают, добавляя раствор гидроксида натрия (1н.) и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,5 г) в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 338 (МН⁺).

ПРИМЕР 51

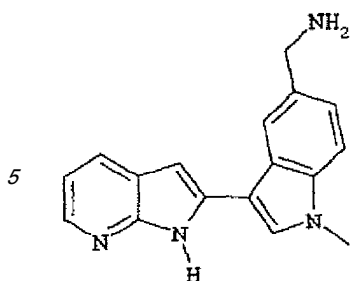
4-[6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]-бутан-2-он. А58-В55, продукт комбинации группы А58 в таблице 1 и В55 в таблице 2:



Раствор метилацетоацетата (1,35 мл) в N-метилпирролидоне (15 мл), охлажденный до 0°C, обрабатывают порциями гидрида натрия (0,33 г, 60% дисперсия в минеральном масле) и после перемешивания при 0°C в течение 30 мин смесь обрабатывают раствором [6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]метилтриметиламмониййодида [2г, Сравнительный пример 45(а)] в N-метилпирролидоне (100 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептана и этилацетата. Полученный метиловый эфир 2-ацетил [6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]пропионовой кислоты (1,2 г) растворяют в смеси гидроксида натрия (250 мл, 2 н.), метанола (25 мл) и тетрагидрофурана. Затем раствор нагревают при 50°C в течение 1 часа, выпаривают, подкисляют, добавляя хлористоводородную кислоту (25 мл, 2 н.) и затем экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (1 г). МС: 322 (МН⁺).

ПРИМЕР 52

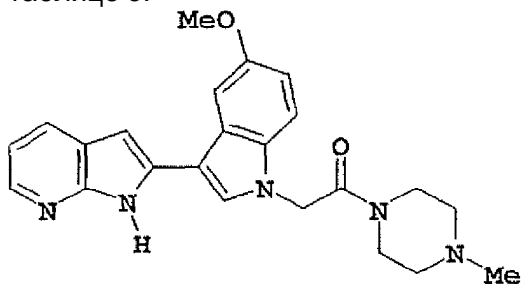
[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ил]метиламин. А2-В1-С71, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В1 в таблице 2 и С71 в таблице 3:



Раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (14,04 мл 1М) обрабатывают раствором 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбонитрила [2 г, Сравнительный пример 13(с)] в безводном тетрагидрофуране (20 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, затем обрабатывают еще одной аликвотой литийалюминийгидрида в тетрагидрофуране (4,64 мл, 1М) и перемешивание продолжают еще в течение часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем обрабатывают водой (1,63 мл) и затем фильтруют. Нерастворившееся вещество промывают этилацетатом и объединенные фильтрат и промывные фракции выпаривают, получая указанное в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (1,1 г). МС: 277 (МН⁺).

ПРИМЕР 53

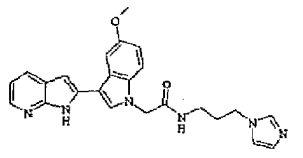
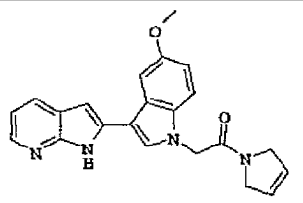
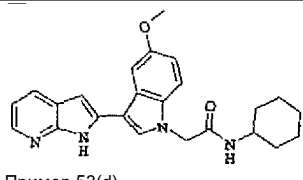
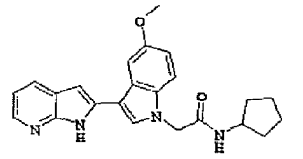
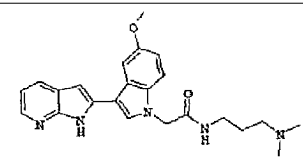
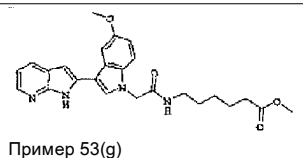
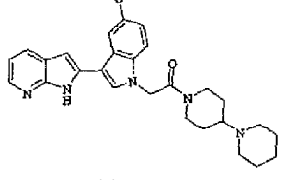
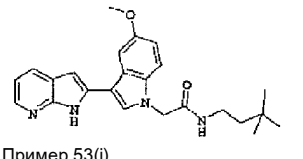
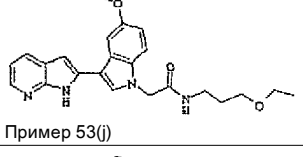
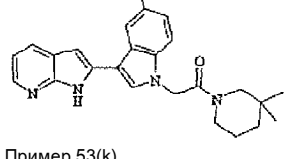
2-[[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(1-метилпиперазин)-4-ил]этанон. А2-В30-С1, продукт комбинации группы А2 в таблице 1, В30 в таблице 2 и С1 в таблице 3:



Раствор [5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]уксусной кислоты [9,6 мг, ПРИМЕР 13(а)] в безводном диметилформамиде (0,31 мл) объединяют с гексафторфосфатом 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия (11,2 мг) в безводном диметилформамиде (0,1 мл), затем перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем обрабатывают раствором N-метилпиперазина (6 мг) и диизопропилэтиламина 5,24 мкл в безводном диметилформамиде (0,116 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре. Затем неочищенную смесь очищают ЖХ-МС с отсеканием фракций, в результате чего получают указанное в заголовке соединения. ЖХ-МС: СПОСОБ С: R_T=2,99 мин, 404 [М+Н]⁺.

Действуя аналогично примеру 53, но заменяя N-метилпиперазин соответствующим образом замещенным амином формулы ННУ¹У², получают соединения примеров 53(а)-53(сg) в таблице 4.

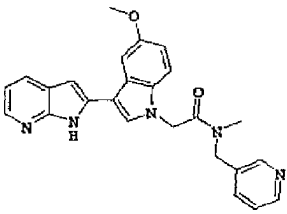
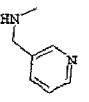
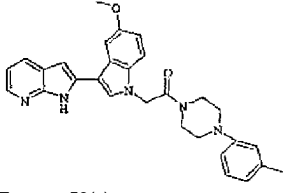
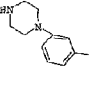
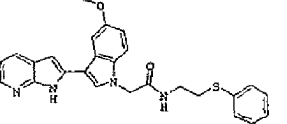
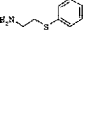
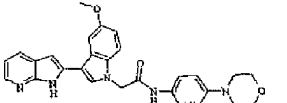
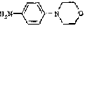
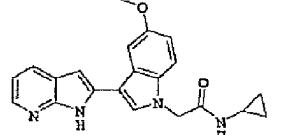
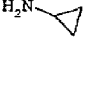
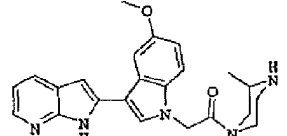
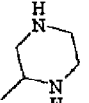
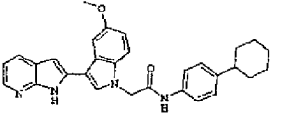
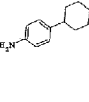
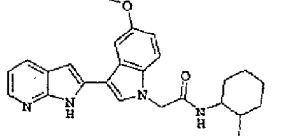
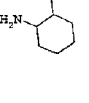
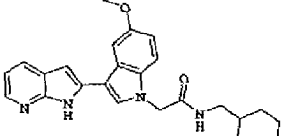
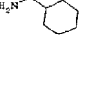
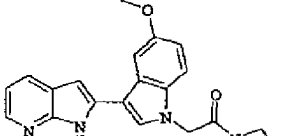
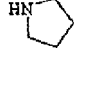
Структура и № примера	ННУ ¹ У ²	Молекулярная формула	ЖХ-МС: Способ С		Номенклатура
			[М+Н] ⁺	R _T (мин)	
Пример 53(а)		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	375	3,37	N-циклобутил-2-[5-метокси-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид

5			C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂	429	2,94	N-(3-имидазол-1-илпропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
10			C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂	373	3,30	1-(2,5-дигидропиррол-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
15			C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂	403	3,55	N-циклогексил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
20			C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389	3,46	N-циклопентил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
25			C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂	406	3,93	N-(3-диметиламинопропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
30			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449	3,20	метиловый эфир 6-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетиламино}гексановой кислоты
35			C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂	472	2,72	1-[1,4']биперидинил-1'-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
40			C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂	405	3,52	N-(3,3-диметилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
45			C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	407	3,07	N-(3-этоксипропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
50			C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂	417	3,52	1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон

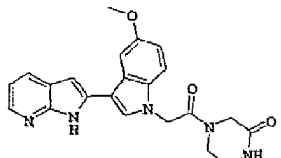
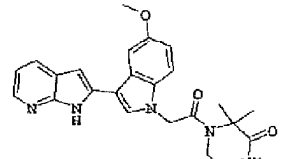
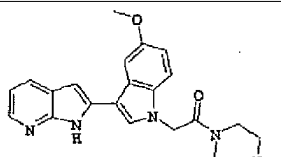
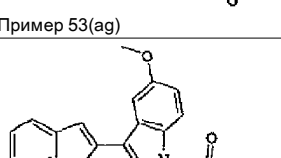
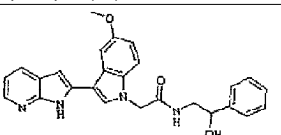
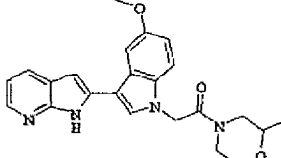
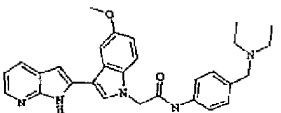
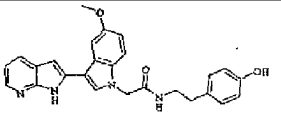
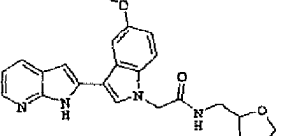
5			$C_{21}H_{19}N_5O_2$	406	2,81	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-оксоизоксазолидин-4-ил)ацетамид
10			$C_{28}H_{26}ClN_5O_2$	500	3,71	1-[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]-2-(5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил)этанон
15			$C_{23}H_{24}N_4O_3$	405	2,83	1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
20			$C_{21}H_{20}N_4O_2S$	393	3,13	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиазолидин-3-илэтанон
25			$C_{31}H_{31}N_5O_2$	506	3,06	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(3-фенилаллил)пиперазин-1-ил]этанон
30			$C_{23}H_{20}N_4O_3$	401	3,18	N-фуран-2-илметил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
35			$C_{25}H_{23}N_5O_2$	426	2,6	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пиридин-4-илэтил)ацетамид
40			$C_{25}H_{28}N_4O_2$	417	3,57	N-циклопропилметил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-пропилацетамид
45			$C_{26}H_{30}N_4O_2$	431	3,64	N-(1-циклогексилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид

50

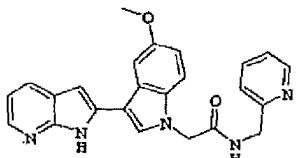
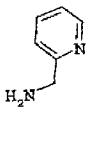
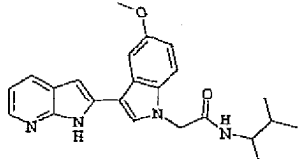
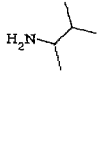
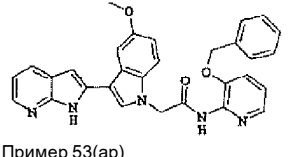
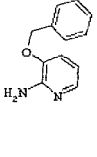
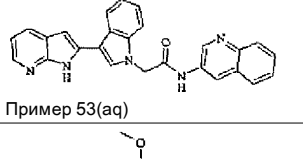
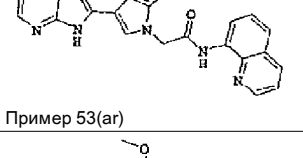
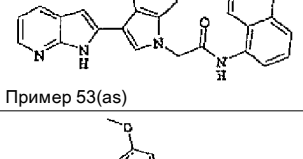
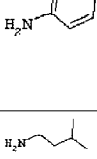
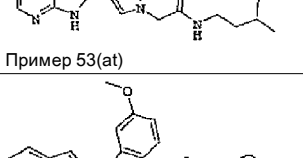
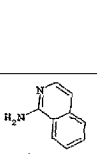
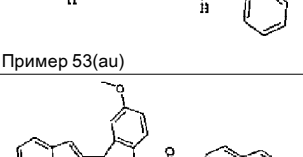
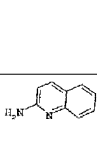
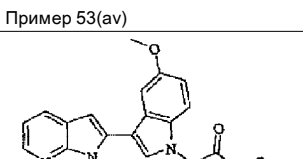
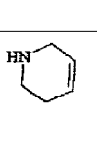
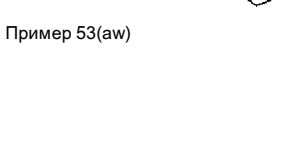
5

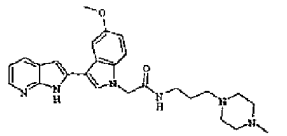
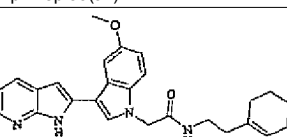
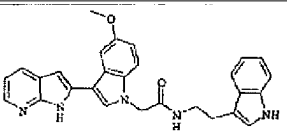
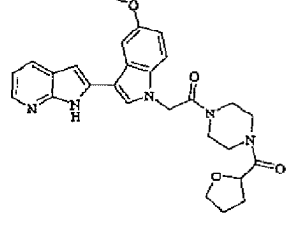
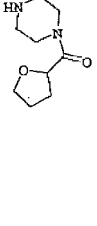
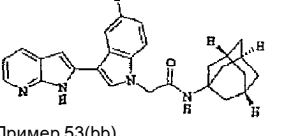
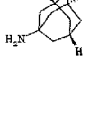
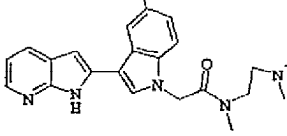
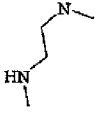
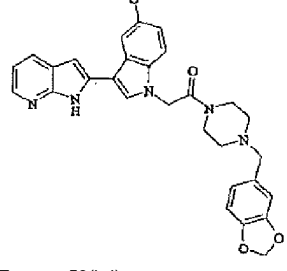
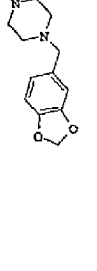
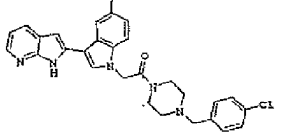
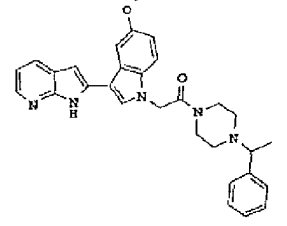
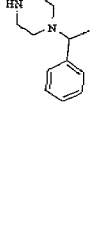
 Пример 53(u)		C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₂	426	2,47	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метил-N-пиридин-3-илметилацетамид
 Пример 53(v)		C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₂	480	3,29	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(4-метатилилпиперазин-1-ил)этанон
 Пример 53(w)		C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	457	3,30	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-фенилсульфанилэтил)ацетамид
 Пример 53(x)		C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₃	482,2	2,67	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(4-морфолин-4-илфенил)ацетамид
 Пример 53(y)		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂	361 и 721 [2M+H] ⁺	2,76	N-циклопропил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(z)		C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	404	2,42	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(3-метилпиперазин-1-ил)этанон
 Пример 53(aa)		C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂	479,3	3,88	N-(4-циклогексилфенил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(ab)		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂	417,3	3,30	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-метилциклогексил)ацетамид
 Пример 53(ac)		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂	417	3,26	N-циклогексилметил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(ad)		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	429	2,41	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-пирролидин-1-илэтанон

5

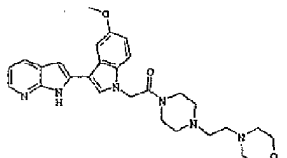
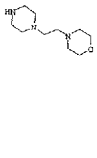
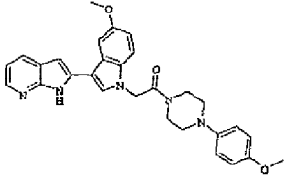
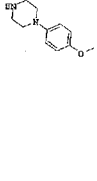
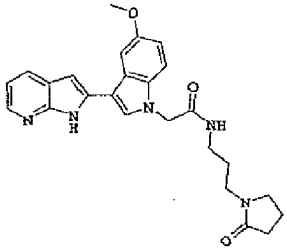
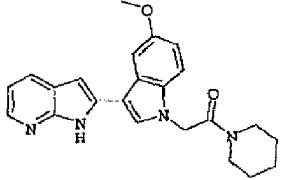
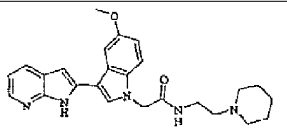
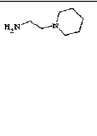
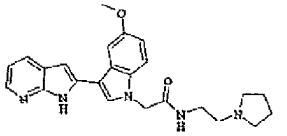
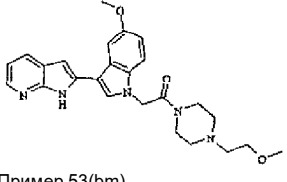
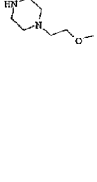
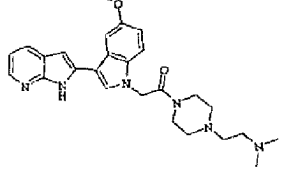
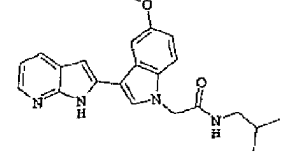
 Пример 53(ae)		$C_{22}H_{21}N_5O_3$	432	2,65	4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}пиперазин-2-он
 Пример 53(af)		$C_{24}H_{25}N_5O_3$	432 и 863 [2M+H] ⁺	2,83	4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}-3,3-диметилпиперазин-2-он
 Пример 53(ag)		$C_{23}H_{23}N_5O_3$	418	2,79	4-{2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетил}-1-метилпиперазин-2-он
 Пример 53(ah)		$C_{22}H_{22}N_4O_2S$	407	3,22	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илэтанон
 Пример 53(ai)		$C_{26}H_{24}N_4O_3$	441	3,13	N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(aj)		$C_{24}H_{26}N_4O_3$	419	3,19	1-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(ak)		$C_{29}H_{31}N_5O_2$	482	2,88	N-(4-диэтиламинометилфенил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(al)		$C_{26}H_{24}N_4O_3$	441	3,08	N-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(am)		$C_{23}H_{24}N_4O_3$	405	3,01	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид

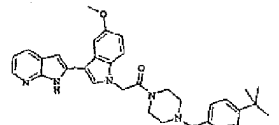
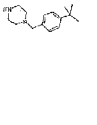
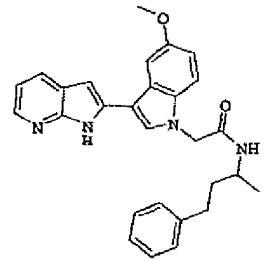
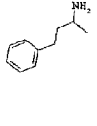
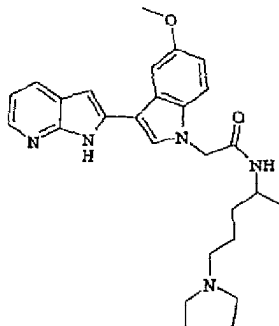
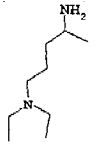
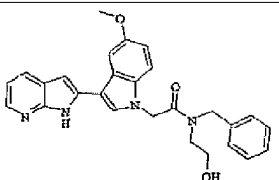
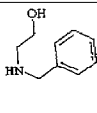
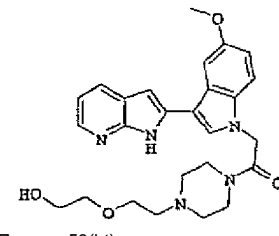
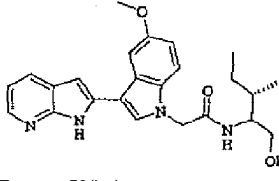
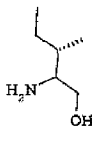
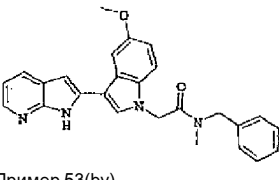
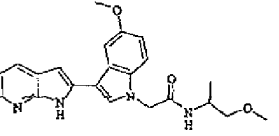
50

5	 Пример 53(an)		$C_{24}H_{21}N_5O_2$	412	2,68	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-пиридин-2-илметилацетамид
10	 Пример 53(ao)		$C_{23}H_{26}N_4O_2$	391	3,36	N-(1,2-диметилпропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
15	 Пример 53(ap)		$C_{30}H_{25}N_5O_3$	504	3,25	N-(3-бензилоксипиридин-2-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
20	 Пример 53(aq)		$C_{27}H_{21}N_5O_2$	448	3,05	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-хинолин-3-илацетамид
25	 Пример 53(ar)		$C_{27}H_{21}N_5O_2$	448	3,49	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-хинолин-8-илацетамид
30	 Пример 53(as)		$C_{27}H_{21}N_5O_2$	448	2,76	N-изохинолин-5-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
35	 Пример 53(at)		$C_{23}H_{26}N_4O_2$	391	3,42	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-метилбутил)ацетамид
40	 Пример 53(au)		$C_{27}H_{21}N_5O_2$	448	2,97	N-изохинолин-1-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
45	 Пример 53(av)		$C_{27}H_{21}N_5O_2$	448	3,29	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-хинолин-2-илацетамид
50	 Пример 53(aw)		$C_{23}H_{22}N_4O_2$	387 и 773 [2M+H] ⁺	3,28	1-(3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон

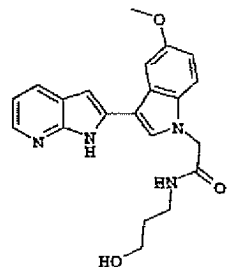
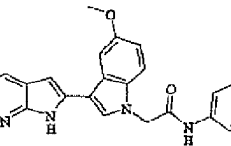
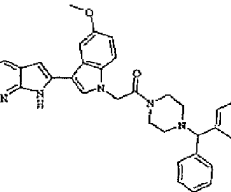
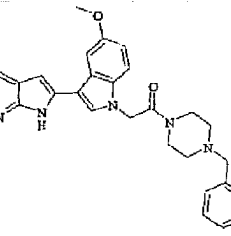
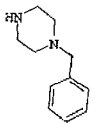
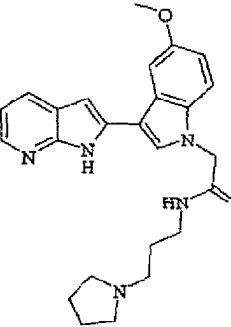
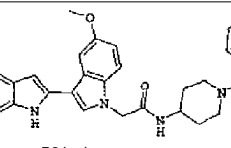
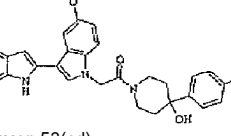
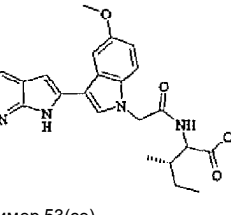
5	 Пример 53(ax)	 $C_{26}H_{32}N_6O_2$	461	2,55	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]ацетамид
10	 Пример 53(ay)	 $C_{26}H_{28}N_4O_2$	429	3,62	N-(2-циклогекс-1-енилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
15	 Пример 53(az)	 $C_{28}H_{25}N_5O_2$	464	3,41	N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
20	 Пример 53(ba)	 $C_{27}H_{29}N_5O_4$	488	2,94	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил]этанон
25	 Пример 53(bb)	 $C_{28}H_{30}N_4O_2$	455	3,84	N-адамантан-1-ил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
30	 Пример 53(bc)	 $C_{23}H_{27}N_5O_2$	406	2,72	N-(2-диметиламиноэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метилацетамид
35	 Пример 53(bd)	 $C_{30}H_{29}N_5O_4$	524	2,92	1-(4-бензо[1,3]диоксол-5-илметилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
40	 Пример 53(be)	 $C_{29}H_{28}ClN_5O_2$	514	3,03	1-[4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
45	 Пример 53(bf)	 $C_{30}H_{31}N_5O_2$	494	2,94	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил]этанон

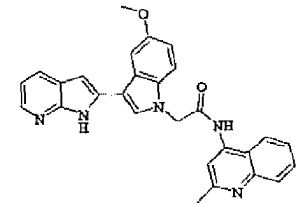
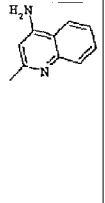
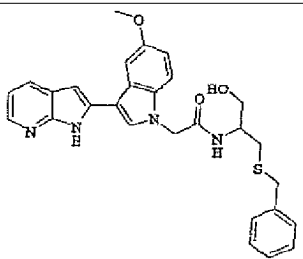
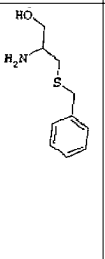
5

 Пример 53(bg)		C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃	503	2,61	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-[4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил]этанон
 Пример 53(bh)		C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₃	496	3,16	1-[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(bi)		C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃	446	3,26	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]ацетамид
 Пример 53(bj)		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	389	3,26	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-пиперидин-1-илэтанон
 Пример 53(bk)		C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂	432	2,71	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пиперидин-1-илэтил)ацетамид
 Пример 53(bl)		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂	418	2,66	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-пирролидин-1-илэтил)ацетамид
 Пример 53(bm)		C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₃	448	2,68	1-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(bn)		C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂	461	2,59	1-[4-(2-диметиламиноэтил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(bo)		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂	377	3,27	N-изобутил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид

5	 Пример 53(bp)	 $C_{33}H_{37}N_5O_2$	536	3,20	1-[4-(4-трет-бутилбензил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метилокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
10	 Пример 53(bq)	 $C_{28}H_{28}N_4O_2$	453	3,63	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(1-метил-3-фенилпропил)ацетамид
15	 Пример 53(br)	 $C_{27}H_{35}N_5O_2$	462	2,74	N-(4-диэтиламино-1-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
25	 Пример 53(bs)	 $C_{27}H_{26}N_4O_3$	455	3,33	N-бензил-N-(2-гидроксиэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
30	 Пример 53(bt)	 $C_{26}H_{31}N_5O_4$	478	2,65	1-[4-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пиперазин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
40	 Пример 53(bu)	 $C_{24}H_{28}N_4O_3$	421	3,19	N-(1-гидроксиметил-2-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
45	 Пример 53(bv)	 $C_{26}H_{24}N_4O_2$	425	3,52	N-бензил-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-метилацетамид
50	 Пример 53(bw)	 $C_{22}H_{24}N_4O_3$	393	3,05	N-(2-метокси-1-метилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид

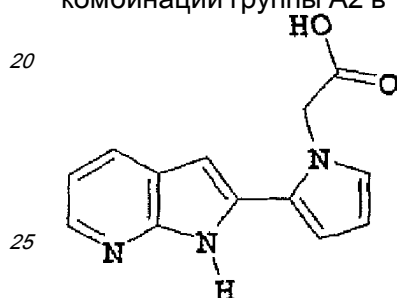
5

 Пример 53(bx)		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379 и 757 [2M+H] ⁺	2,79	N-(3-гидроксипропил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(by)		C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	427	3,45	N-(3-метоксифенил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(bz)		C ₃₅ H ₃₃ N ₅ O ₂	556	3,25	1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(ca)		C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₂	480	2,9	1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(cb)		C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂	432	2,67	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(3-пирролидин-1-илпропил)ацетамид
 Пример 53(cc)		C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₂	494	2,89	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид
 Пример 53(cd)		C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	515	3,50	1-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон
 Пример 53(ce)		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄	449	3,44	метилвый эфир 2-[2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетиламино)-3-метилпентановой кислоты

5	 Пример 53(cf)	 	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₂	462	2,89	2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(2-метилхиолин-4-ил)ацетамид
10	 Пример 53(cg)	 	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S	501	3,40	N-(2-бензилсульфанил-1-гидроксиметилэтил)-2-[5-метокси-3-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]ацетамид

ПРИМЕР 54

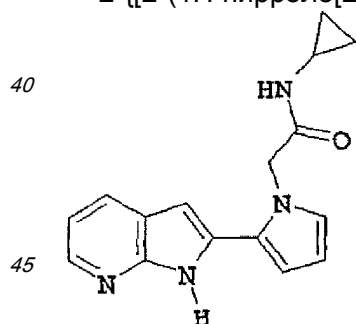
[2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]уксусная кислота, A2-B316, продукт комбинации группы A2 в таблице 1 и B116 в таблице 2:



Суспензию трет-бутилового эфира [2-(1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]уксусной кислоты [400 мг, сравнительный пример 76] в метанольном растворе гидроксида калия (15,4 мл, 100 мг/мл) перемешивают в течение 19 часов при комнатной температуре, затем обрабатывают дихлорметаном (15 мл). Смесь растирают с водной хлористоводородной кислотой (1н.), доводя pH до 2, затем декантируют. Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (15 мл) и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (137 мг). ЖХ-МС: способ C: R_T=2,20 мин, 242,1 [M+H]⁺ и 198,1 (декарбоксилированный фрагмент).

ПРИМЕР 55

2-[[2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-1-циклопропиламино]этанон:

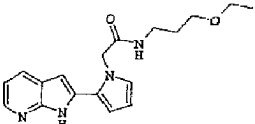
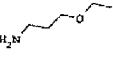
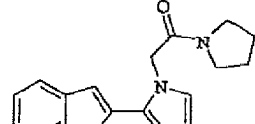
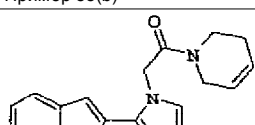
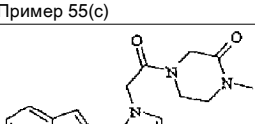
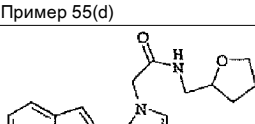
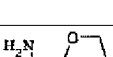
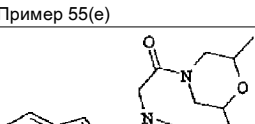
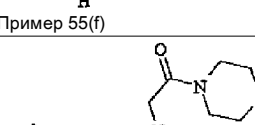
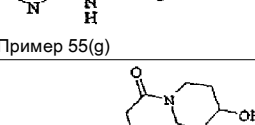


Смесь [2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]уксусной кислоты [10 мг, пример 54] и гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (15,7 мг) в безводном диметилформамиде (0,2 мл) перемешивают в течение 1 часа, затем обрабатывают циклопропиламино (5,68 мкл) и диизопропилэтиламино (7,16 мкл) в безводном диметилформамиде (0,226 мл). После перемешивания в течение еще 15 часов неочищенную смесь подвергают очистке с помощью ЖХ-МС с отсеканием фракций, получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: Способ C: R_T=2,44 мин, 281 [M+H]⁺ и 224

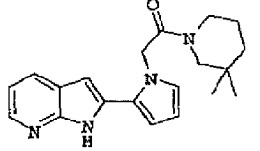
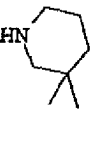
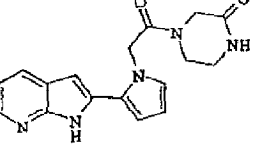
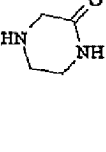
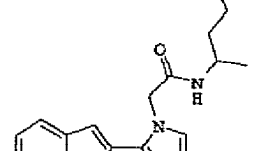
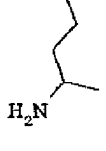
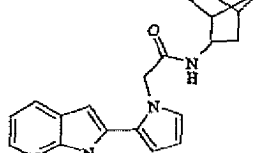
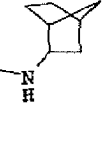
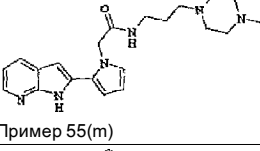
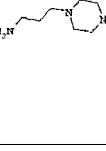
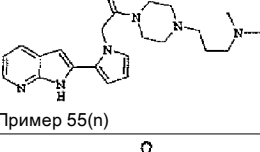
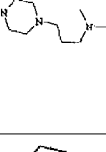
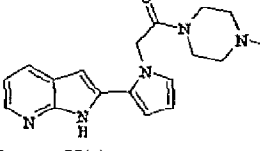
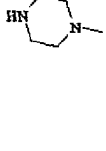
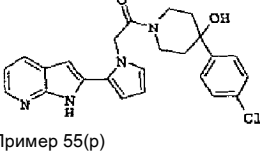
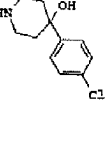
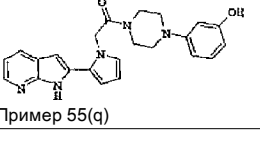
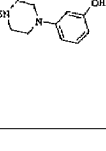
(фрагмент, соответствующий разрыву амидной связи).

По способу примера 55, но заменяя циклопропиламин соответствующим замещенным амином формулы $-NY^1Y^2$, получают соединения примеров 55(a)-55(q) в таблице 5. В спектрах ЖХ-МС примеров 55(a)-55(q) основным ионом является 224 (фрагмент, соответствующий разрыву амидной связи).

Таблица 5

	Структура и № примера	HNY^1Y^2	Молекулярная формула	ЖХ-МС: Способ С		Номенклатура
				$[M+H]^+$	R_T (мин)	
10	 Пример 55(a)		$C_{18}H_{22}N_4O_2$	327	2,44	N-(3-этоксипропил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид
15	 Пример 55(b)		$C_{17}H_{18}N_4O$	295	2,40	1-пирролидин-1-ил-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
20	 Пример 55(c)		$C_{18}H_{18}N_4O$	307	2,56	1-(3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
25	 Пример 55(d)		$C_{18}H_{19}N_5O_2$	338	2,09	1-метил-4-[2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетил}пиперазин-2-он
30	 Пример 55(e)		$C_{18}H_{20}N_4O_2$	325	2,33	2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)ацетамид
35	 Пример 55(f)		$C_{19}H_{22}N_4O_2$	339	2,51	1-(2,6-диметилморфолин-4-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
40	 Пример 55(g)		$C_{17}H_{18}N_4OS$	327	2,52	2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илэтанон
45	 Пример 55(h)		$C_{18}H_{20}N_4O_2$	325	2,10	1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
50						

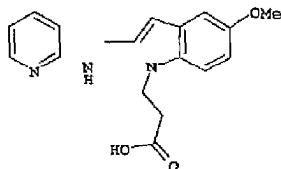
5

 Пример 55(i)		C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O	337	2,94	1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
 Пример 55(j)		C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	324	2,02	4-[2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетил]пиперазин-2-он
 Пример 55(k)		C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O	311	3,00	N-(1-метилбутил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид
 Пример 55(l)		C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O	335	3,11	N-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид
 Пример 55(m)		C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O	381	2,18	N-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]ацетамид
 Пример 55(n)		C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O	395	2,12	1-[4-(3-диметиламинопропил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
 Пример 55(o)		C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	324	2,15	1-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
 Пример 55(p)		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	435	3,19	1-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон
 Пример 55(q)		C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₂	402	2,74	1-[4-(3-гидроксифенил)пиперазин-1-ил]-2-[2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]этанон

ПРИМЕР 56

3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)индол-1-ил]пропионовая кислота:

50

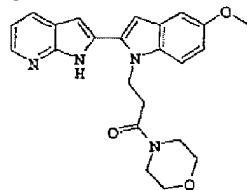


Смесь метилового эфира 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)индол-1-ил]пропионовой кислоты [100 мг, сравнительный пример 77] и гидроксида калия [352 мг] в метаноле (3,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 21,5 часа. Затем реакционную смесь выпаривают, остаток снова суспендируют в дихлорметане (10 мл) и добавляют воду (5 мл). Смесь растирают с 1н. водной хлористоводородной кислотой до pH 2. Полученный остаток отфильтровывают, получая указанное в заголовке соединение (46 мг) в виде кремового твердого вещества. ЖХ-МС: Способ С: $R_T=2,76$ мин, 336,14 $[M+H]^+$ и 224 (фрагмент основной интенсивности, соответствующий разрушению амидной связи).

ПРИМЕР 57

3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-морфолин-4-илпропан-1-

ОН:



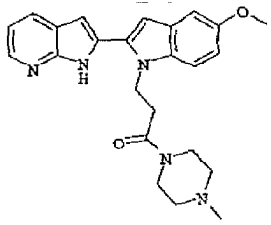
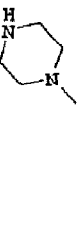
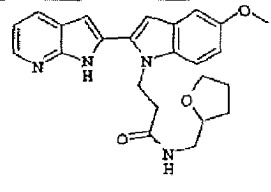
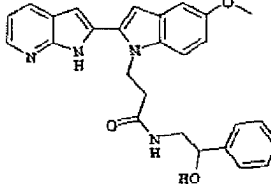
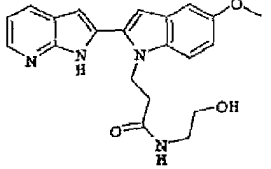
Смесь 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)индол-1-ил]пропионовой кислоты [10 мг, пример 56] и гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (11,2 мг) в безводном диметилформамиде (0,41 л) перемешивают в течение 45 минут, затем обрабатывают раствором морфолина (5,23 мкл) и диизопропилэтиламина (5,24 мкл) в безводном диметилформамиде (0,126 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение еще 15 минут, затем очищают, используя ЖХ-МС с отсеканием фракций, получая указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: способ С: $R_T=2,78$ мин, 405,2 $[M+H]^+$.

По способу примера 57, но заменяя морфолин соответствующим замещенным амином формулы $HN Y^1 Y^2$, получают соединения примеров 57(a)-57(f), которые представлены в таблице 6.

Таблица 6

Структура и № примера	$HN Y^1 Y^2$	Молекулярная формула	ЖХ-МС: Способ С		Номенклатура
			$[M+H]^+$	R_T (мин)	
Пример 57(a)		$C_{25}H_{22}N_4O_2$	411,2	3,18	3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-фенилпропионамид
Пример 57(b)		$C_{23}H_{24}N_4O_2S$	421,2	3,07	3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-тиоморфолин-4-илпропан-1-он

5

 Пример 57(c)		C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂	418,2	2,42	3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
 Пример 57(d)		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	419	3,13	3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]-N-(тетрагидрофуран-2-илметил)пропионамид
 Пример 57(e)		C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃	455	3,13	N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионамид
 Пример 57(f)		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379 и 757 [2M+H] ⁺	2,67	N-(2-гидроксиэтил)-3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионамид

10

15

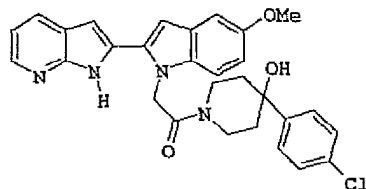
20

25

ПРИМЕР 58

1-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-2-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)индол-1-ил]этанон:

30



35

40

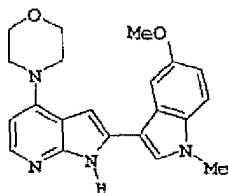
45

50

Раствор трет-бутилового эфира 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)индол-1-ил]уксусной кислоты [22,6 мг, сравнительный пример 78] в метанольном растворе гидроксида калия (742 мкл, 100 мг/мл) перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре и затем выпаривают. Остаток суспендируют в дихлорметане (1 мл), обрабатывают водой и затем водной хлористоводородной кислотой (1н.) до тех пор, пока pH раствора не достигнет 1. Органическую фазу декантируют, затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток суспендируют в безводном диметилформамиде (1,27 мл) и смесь обрабатывают гексафторфосфатом 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия (32 мг). После перемешивания в течение 1 часа смесь обрабатывают 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидином (35,6 мг) и диизопропилэтиламином (14,7 мкл), перемешивают в течение еще 15 часов, затем выпаривают, используя центрифужный испаритель. Остаток суспендируют в диметилсульфоксиде (3 мл) и очищают, используя ЖХ-МС с переключением за 6 инъекций, получая указанное в заголовке соединение (1,5 мг). ЖХ-МС: способ С: R_T=3,28 мин, 515,1 [M+H]⁺ и 304,1 (фрагмент основной интенсивности, соответствующий разрыву амидной связи).

ПРИМЕР 59

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-морфолин-4-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин. A20-B1-C1, продукт комбинации групп A20 в таблице 1, B1 в таблице 2 и C1 в таблице 3:



5

В ампулу, содержащую карбонат цезия (153 мг), добавляют (i) раствор 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин[50 мг, сравнительный пример 13(i)] в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл), (ii) трис(дибензилдифосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (15 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл), (iii) 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (42 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл) и (iv) морфолин (30 мг). Смесь нагревают при перемешивании при 80°C в течение 15 часов, затем фильтруют через слой силикагеля, который затем промывают дихлорметаном и метанолом (1 мл каждый). Объединенный фильтрат плюс промывные фракции выпаривают, используя центрифужный испаритель. Остаток растворяют в диметилсульфоксиде (1 мл) и затем очищают, используя ЖХ-МС с отсеканием фракций (вводы соответствуют до 20 мг неочищенного соединения), получая 4-(морфолин-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, который снова суспендируют в метаноле (2 мл), и добавляют магниевые стружки (89 мг, 15 эквивалентов из массы, определенной после выпаривания хроматографического растворителя). Затем суспензию перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре, затем фильтруют на целите. Фильтрат выпаривают, остаток солибилизируют в диметилсульфоксиде и очищают с помощью ЖХ-МС с переключением, получая соответственно указанное в заголовке соединения. ЖХ-МС: Способ С: $R_T=3,27$ мин, 363,3 $[M+H]^+$.

По способу примера 59, но заменяя морфолин соответствующим замещенным амином формулы $HN\text{Y}^1\text{Y}^2$, получают соединения примеров 59(a)-59(p), которые приведены в таблице 7.

30

35

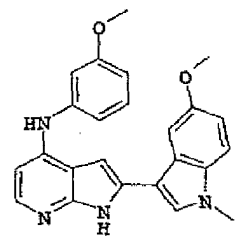
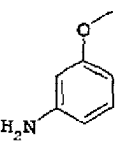
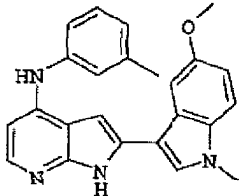
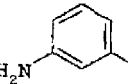
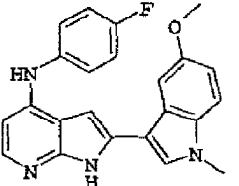
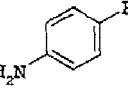
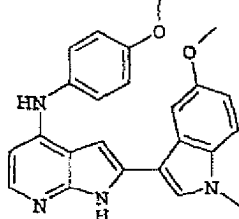
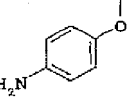
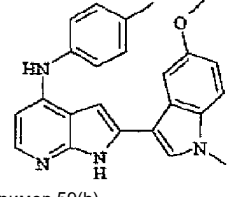
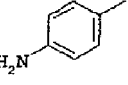
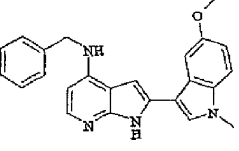
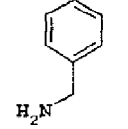
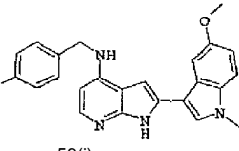
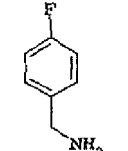
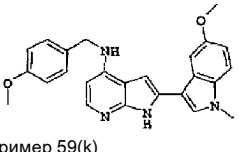
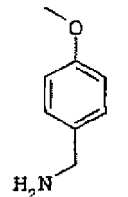
40

45

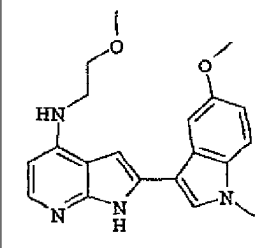
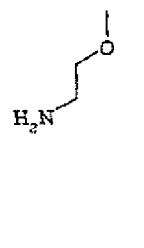
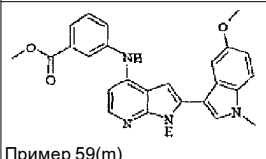
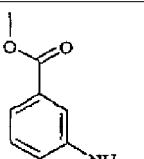
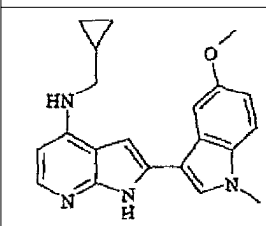
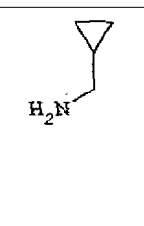
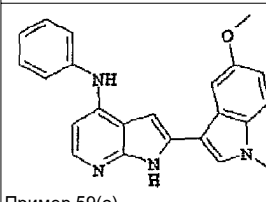
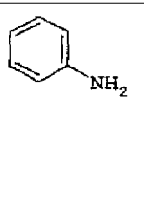
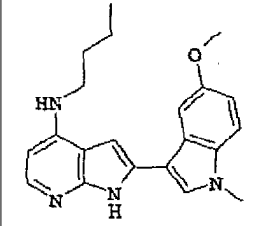
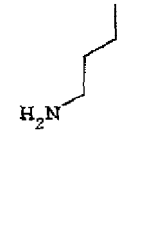
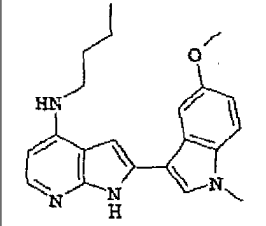
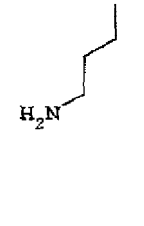
50

Таблица 7					
Структура и № примера	$HN\text{Y}^1\text{Y}^2$	Молекулярная формула	ЖХ-МС: Способ С		Номенклатура
			$[M+H]^+$	R_T (мин)	
 Пример 59(a)		$C_{22}H_{24}N_4O$	361	3,72	2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-пиперидин-1-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин
 Пример 59(b)		$C_{24}H_{22}N_4O_2$	399,3	3,59	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(2-метоксифенил)амин
 Пример 59(c)		$C_{24}H_{22}N_4O$	383,3	3,68	2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-о-толиламин

5

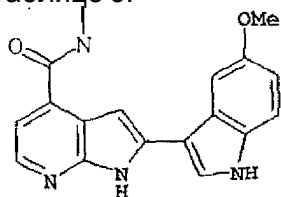
 Пример 59(d)		$C_{24}H_{22}N_4O_2$	399,3	3,64	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(3-метоксифенил)амин
 Пример 59(e)		$C_{24}H_{22}N_4O$	383,2	3,74	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-метатолиламин
 Пример 59(f)		$C_{23}H_{19}FN_4O$	387,2	3,62	(4-фторфенил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
 Пример 59(g)		$C_{24}H_{22}N_4O_2$	399,3	3,60	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(4-метоксифенил)амин
 Пример 59(h)		$C_{24}H_{22}N_4O$	383,3	3,75	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]паратилиламин
 Пример 59(i)		$C_{24}H_{22}N_4O$	383,3	3,63	бензил[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
 Пример 59(j)		$C_{24}H_{21}FN_4O$	401,3	3,68	(4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
 Пример 59(k)		$C_{25}H_{24}N_4O_2$	413,3	3,65	(4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин

50

5			C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂	351,3	3,23	(2-метоксиэтил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
10			C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	427,3	3,59	метилловый эфир 3-[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-иламино]бензойной кислоты
15			C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O	347	3,55	циклопропилметил[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
20			C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	369,2	3,38	[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]фениламин
25			C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O	349,2	3,43	бутил[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин
30			C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O	349,2	3,43	бутил[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]амин

ПРИМЕР 60

Метиламид 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты; A9-B2-C1, продукт комбинации группы A9 в таблице 1, B2 в таблице 2 и C1 в таблице 3:

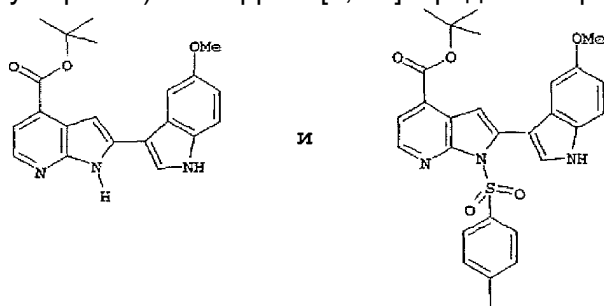


Раствор 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [0,11 г, пример 15(t)] в диметилформамиде (5 мл) при комнатной температуре обрабатывают триэтиламино (0,048 мл), метиламином (0,19 мл) и тетрафторборатом 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи, затем выливают в воду (20 мл) и дважды экстрагируют этилацетатом (20 мл). Объединенные экстракты промывают водой (5 мл), сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью метанола и этилацетата (49:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. МС: 321(MH⁺). ¹H ЯМР [CD₃)₂SO]: δ 12,0 (1H, с); 11,4 (1H, с); 8,4 (1H, д); 8,2 (1H, д); 8,0 (1H,

с); 7,54 (1H, д); 7,40 (1H, с); 7,35 (1H, д); 7,10 (1H, с); 6,85 (1H, д); 3,80 (3H, с); 2,90 (3H, д).

ПРИМЕР 61 и СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 101

Трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты и трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

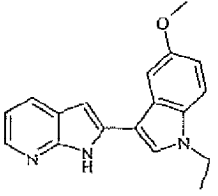
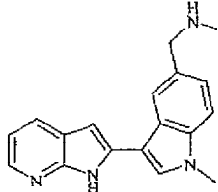
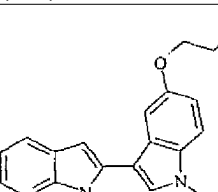
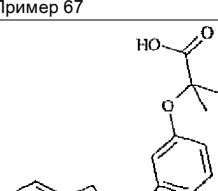
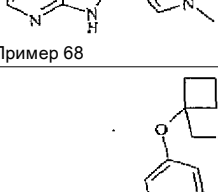
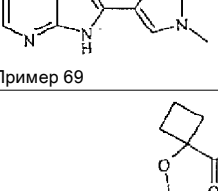
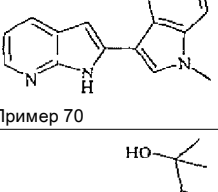
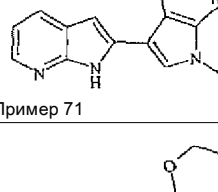


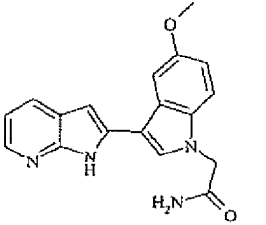
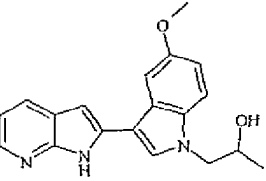
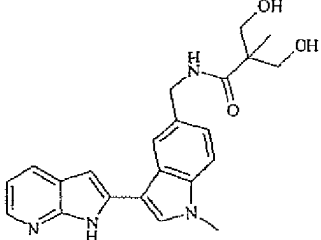
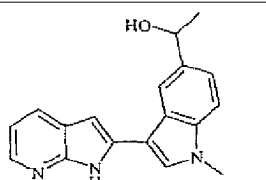
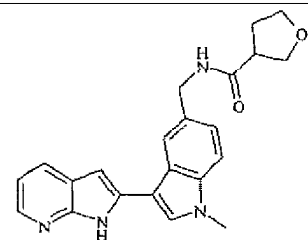
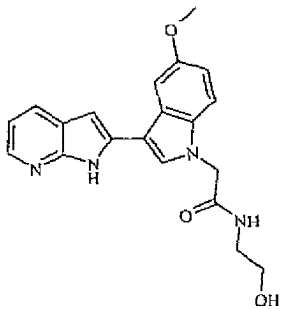
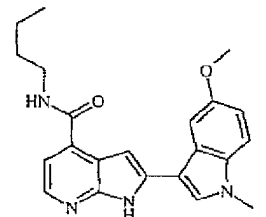
По способу сравнительного примера 67(а), но используя 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-бороновую кислоту [сравнительный пример 74(б)] и трет-бутиловый эфир 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [сравнительный пример 62(е)] и очищая неочищенную смесь на хроматографической колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетата и гептана (3:7, об./об.), получают трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества; МС: 364(МН⁺), и трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (сравнительный пример 101) в виде масла желто-зеленого цвета; МС: 518(МН⁺).

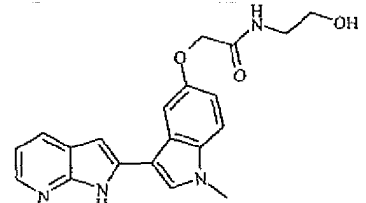
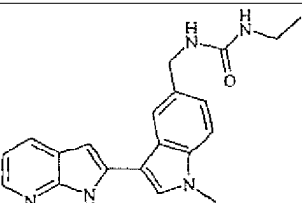
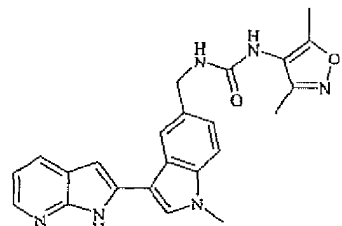
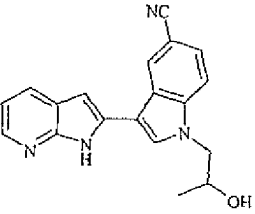
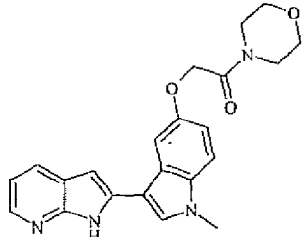
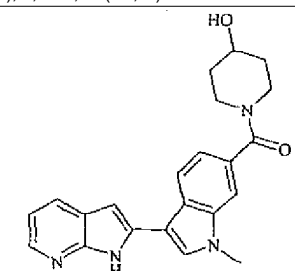
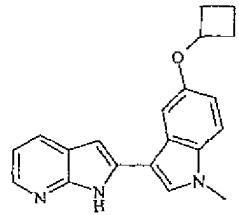
ПРИМЕРЫ 62-126

Способами, описанными в данной заявке получены следующие соединения формулы (I), которые представлены в таблице 8.

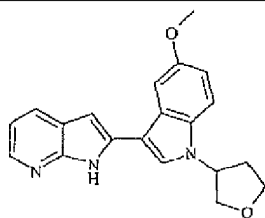
Таблица 8					
Структура и № примера	Т.пл. (°C)	Молекулярная формула	R _F	ЖХ-МС: Способ D	
				[M+H] ⁺	R _T (мин)
 Пример 62		C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂		294	2,35
 Пример 63		C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃		379	2,55
 Пример 64		C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂		361	3,63

5			$C_{18}H_{17}N_3O$	292	3,75	
10	Пример 65					
10		168-170	$C_{18}H_{18}N_4O_2S$	355		
15	Пример 66					
15			$C_{20}H_{20}N_4O_2$	0,15 _a		
20	Пример 67					
25		225-226	$C_{20}H_{17}N_3O_5$		5,86 ВЭЖХ Способ А	
25	Пример 68					
30		98-99	$C_{22}H_{23}N_3O_2$		8,15 ВЭЖХ Способ А	
30	Пример 69					
35		244-245	$C_{23}H_{24}N_4O_3$	0,56 _b		
40	Пример 70					
45			$C_{19}H_{18}N_3$	306		
45	Пример 71					
50		175-176	$C_{22}H_{24}N_4O_4$			C:61,63 H:5,80 N:13,30
50	Пример 72					

5		>299 разл.	$C_{18}H_{16}N_4O_2$	321		
10			$C_{19}H_{19}N_3O_2$	0,15 а	6,44 ВЭЖХ Способ А	
15			$C_{22}H_{24}N_4O_3$	393		
20		225- 227	$C_{18}H_{17}N_3O$	292		
25			$C_{22}H_{22}N_4O_2$	375		
30			$C_{20}H_{20}N_4O_3$			C: 61,30 H: 5,09 N: 14,04
35			$C_{22}H_{24}N_4O_2$	377	4,34	
40						
45						
50						

5	 Пример 80	231-232	$C_{20}H_{20}N_4O_3$	0,61 с			
10	 Пример 81	>297 разл.	$C_{20}H_{21}N_5O$				
15	 Пример 82	239-240	$C_{23}H_{22}N_6O_2$				
20							
25	 Пример 83	266-267	$C_{19}H_{16}N_4O$	317			
30	 Пример 84 1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$: δ 11,80 (1H, с); 8,11 (1H, дд, $J=4,8, 1,4$ Гц); 7,92 (1H, с); 7,82 (1H, дд, $J=8,0, 1,4$ Гц); 7,45 (2H, м); 7,01 (1H, дд, $J=8,0, 4,8$ Гц); 6,94 (1H, дд, $J=8,8, 2,4$ Гц); 6,75 (1H, д, $J=2,0$ Гц); 4,91 (2H, с); 3,83 (3H, с); 3,65-3,47 (8H, м).		$C_{22}H_{22}N_4O_3$				
35							
40	 Пример 85	217-200	$C_{22}H_{22}N_4O_2$	375			
45							
50	 Пример 86	205-206	$C_{20}H_{19}N_3O$				

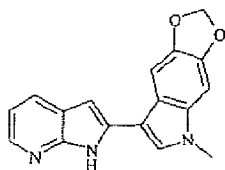
5



Пример 87

199-
200 $C_{20}H_{19}N_3O_2$ 0,12
d

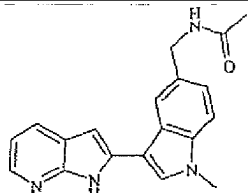
10



Пример 88

 $C_{17}H_{13}N_3O_2$ C:
68,87
H:
4,10
N:
13,82

15

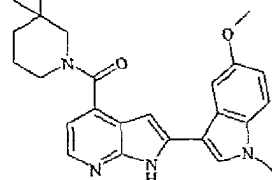


Пример 89

 $C_{19}H_{18}N_4O$

319

20



Пример 90

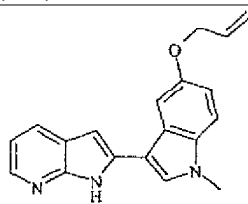
 $C_{24}H_{26}N_4O_3$

419

3,29

25

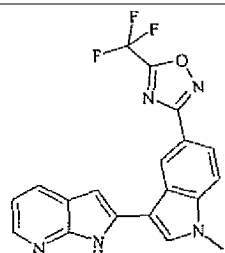
30



Пример 91

189-
190 $C_{19}H_{17}N_3O$ 0,09
a

35



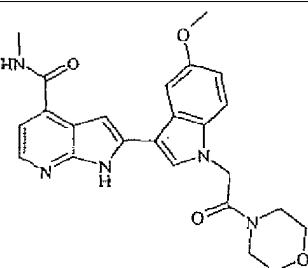
Пример 92

247-
253 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$

384

40

45



Пример 93

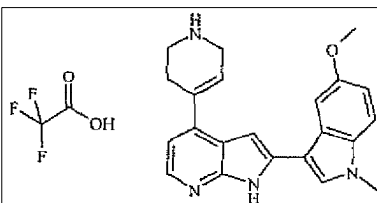
 $C_{24}H_{25}N_5O_4$

448

2,27

50

5



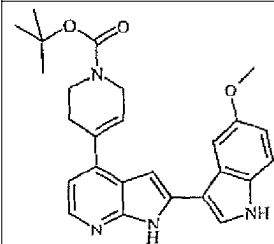
Пример 94

$C_{22}H_{22}N_4O$.
 $C_2HF_3O_2$

359

2,05

10

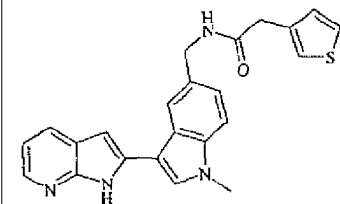


Пример 95

$C_{26}H_{28}N_4O_3$

459

15



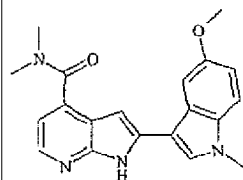
Пример 96

214-
215

$C_{23}H_{20}N_4OS$

20

25

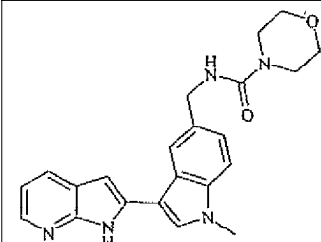


Пример 97

$C_{20}H_{20}N_4O_2$

2,57

30

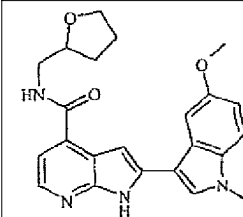


Пример 98

$C_{22}H_{23}N_5O_2$

390

35



Пример 99

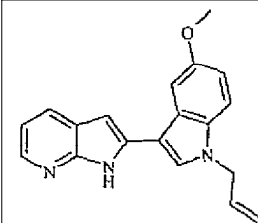
$C_{23}H_{24}N_4O_3$

405

2,72

40

45



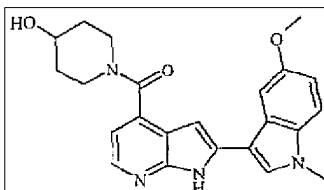
Пример 100

180-
181

$C_{19}H_{17}N_3O$

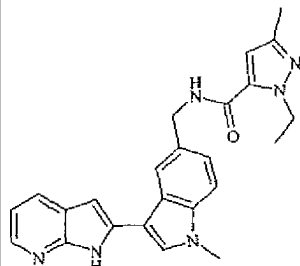
50

5



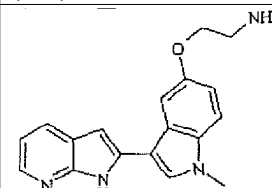
Пример 101

10



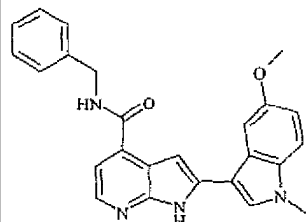
Пример 102

15



Пример 103

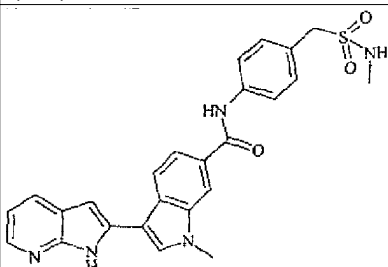
20



Пример 104

25

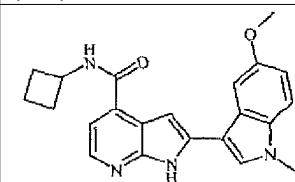
30



Пример 105

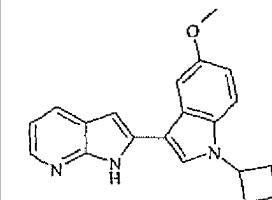
35

40



Пример 106

45



Пример 107

50

¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 11,75 (1H, c); 8,25 (1H, c); 8,11 (1H, дд, J=4,8, 1,4 Гц); 7,85 (1H, дд, J=7,8, 1,4 Гц); 7,46 (1H, д, J=8,8 Гц); 7,42 (1H, д, J=2,4 Гц); 7,01 (1H, дд, J=7,8, 4,8 Гц); 6,87 (1H, дд, J=8,8, 2,4 Гц); 6,78 (1H, д, J=2,4 Гц); 4,99 (1H, квинт, J=8,0 Гц); 3,86 (3H, c); 2,58-2,53 (2H, м), 1,93-1,88 (2H, м).

C₂₃H₂₄N₄O₃

405

2,37

249-
250C₂₄H₂₄N₆O

413

100
разл.C₁₈H₁₈N₄O0,05
еC₂₅H₂₂N₄O₂

411

4,72

298-
300C₂₅H₂₃N₅O₃S

474

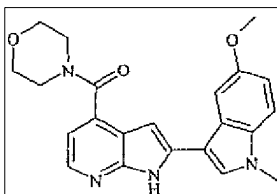
C₂₂H₂₂N₄O₂

375

2,89

C₂₀H₁₉N₃O

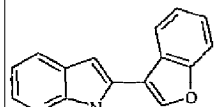
5



Пример 108

259-260	$C_{22}H_{22}N_4O_2$	391		
---------	----------------------	-----	--	--

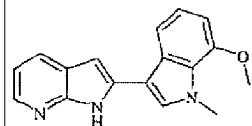
10



Пример 109

208-209	$C_{15}H_{10}N_2O$	235		
---------	--------------------	-----	--	--

15

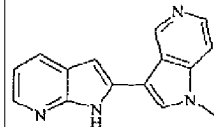


Пример 110

1H ЯМР $[(CD_3)_2SO]$: δ 8,13 (1H, дд); 7,85 (1H, дд); 7,83 (1H, с); 7,57 (1H, дд); 7,08 (1H, т); 7,00 (1H, дд); 6,78 (1H, д); 6,73 (1H, д); 4,08 (3H, с); 3,93 (3H, с).

	$C_{17}H_{15}N_3O$			
--	--------------------	--	--	--

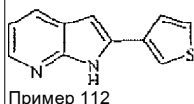
20



Пример 111

290-291	$C_{15}H_{12}N_4$			C: 62,33 H: 5,36 N: 19,27
---------	-------------------	--	--	--

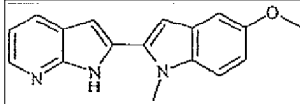
25



Пример 112

224-226	$C_{11}H_8N_2S$	201		
---------	-----------------	-----	--	--

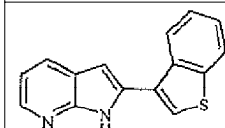
30



Пример 113

234-235	$C_{17}H_{15}N_3O$			C: 73,17 H: 5,42 N: 15,22
---------	--------------------	--	--	--

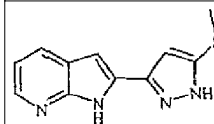
35



Пример 114

	$C_{15}H_{10}N_2S$			
--	--------------------	--	--	--

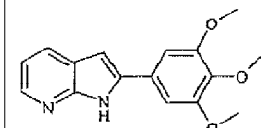
40



Пример 115

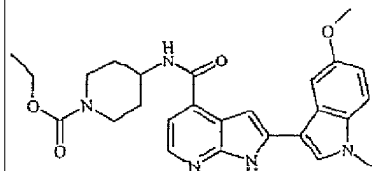
248-250	$C_{11}H_{10}N_4S$			C: 57,71 H: 4,27 N: 23,16S: 13,22
---------	--------------------	--	--	---

45



Пример 116

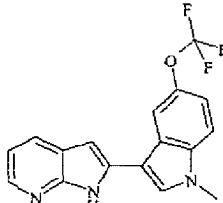
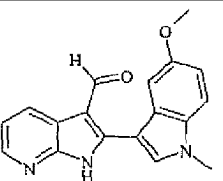
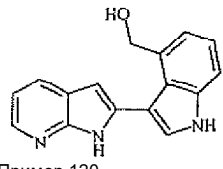
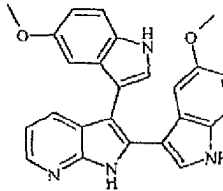
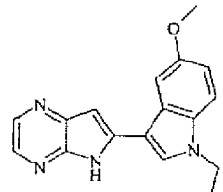
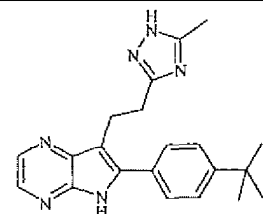
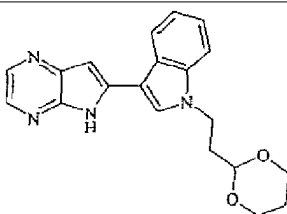
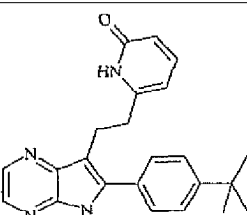
179-182	$C_{16}H_{16}N_2O_3$			
---------	----------------------	--	--	--

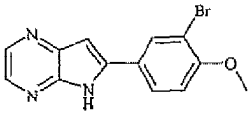


Пример 117

	$C_{26}H_{29}N_5O_4$	476	2,84	
--	----------------------	-----	------	--

50

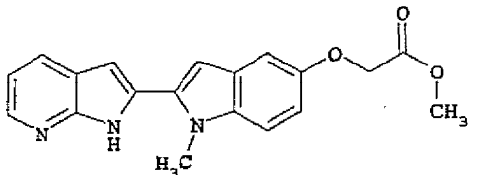
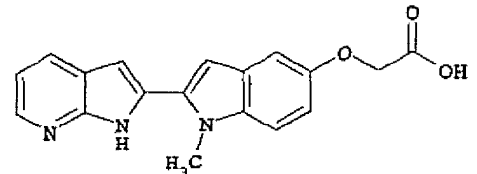
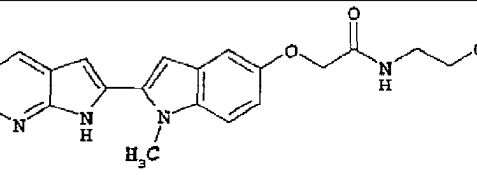
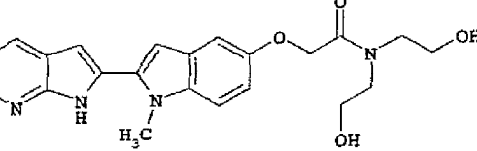
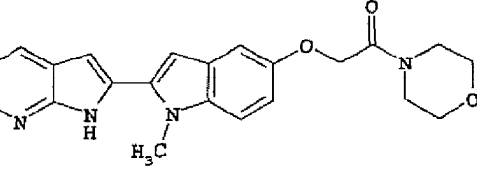
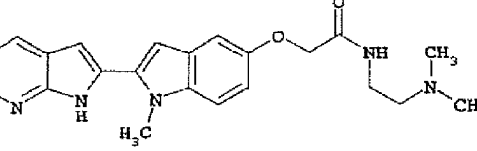
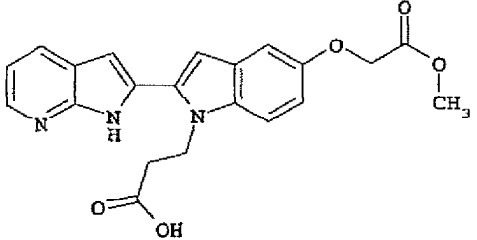
5	 Пример 118	234-235	$C_{17}H_{12}F_3N_3O$				C: 61,77 H: 3,63 N: 12,23F: 16,81
10	 Пример 119		$C_{18}H_{15}N_3O_2$				C: 69,12 H: 4,64 N: 13,29
15	 Пример 120	288-289	$C_{16}H_{13}N_3O$				C: 72,20 H: 4,81 N: 15,73
20	 Пример 121		$C_{25}H_{20}N_4O_2$	409	2,67		
25	 Пример 122		$C_{17}H_{16}N_4O$	293	1,39		
30							
35	 Пример 123		$C_{21}H_{24}N_6$	348	2,47		
40	 Пример 124		$C_{20}H_{20}N_4O_2$	0,1 ^f			C: 65,72 H: 5,51 N: 15,67
45							
50	 Пример 125		$C_{23}H_{24}N_3O$	373,5	5,96	ВЭЖХ Способ А	

		C ₁₃ H ₁₀ BrN ₃ O	303,9 2,37
Пример 126 а этилацетат б метанол/дихлорметан 1:9 об./об. в метанол/этилацетат 1:9 об./об. г пентан/этилацетат 1:2 об./об. д метанол/этилацетат 1:4 об./об. е метанол/этилацетат 1:1 об./об. ф ацетон/этилацетат 1:1 об./об.			

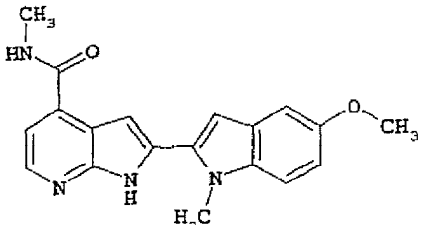
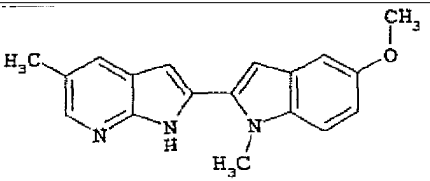
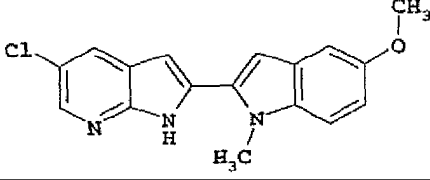
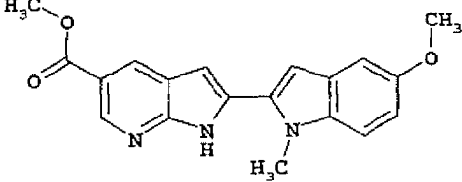
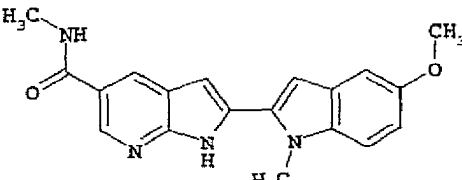
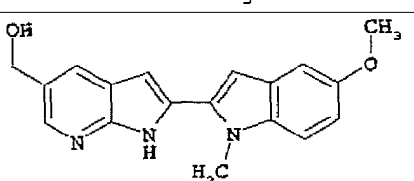
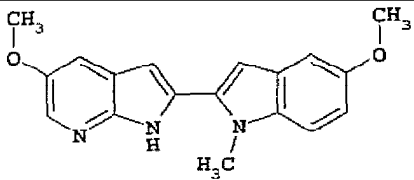
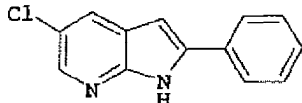
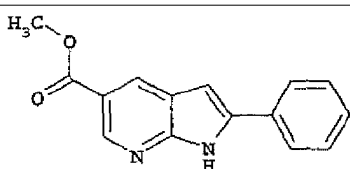
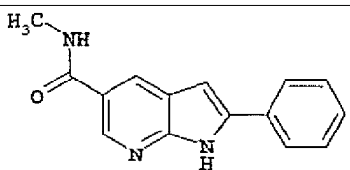
ПРИМЕР 127

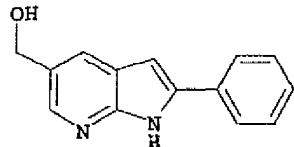
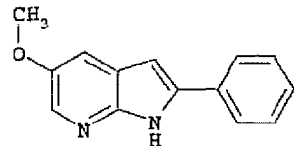
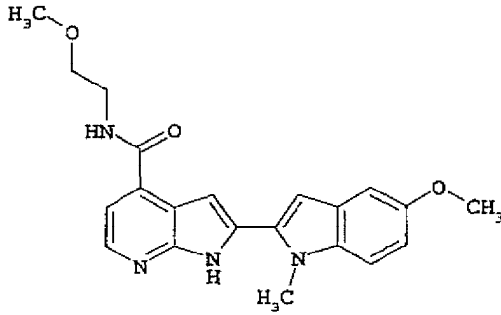
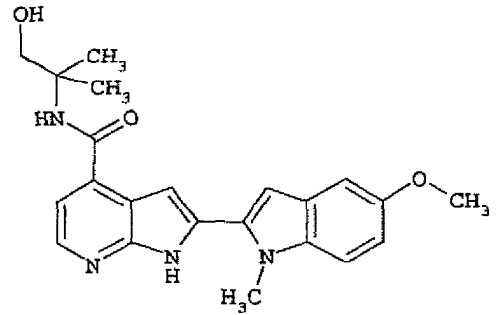
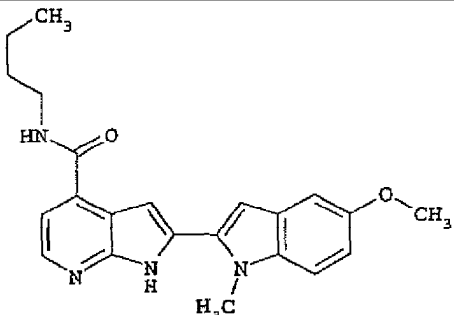
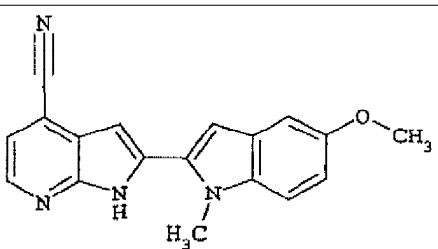
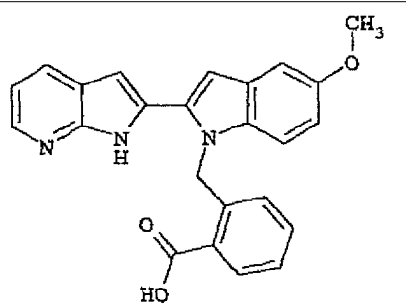
Следующие соединения формулы I в таблице 9 можно получить способами, описанными в рассматриваемой заявке:

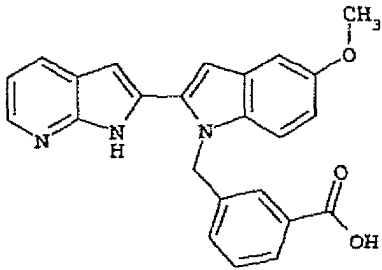
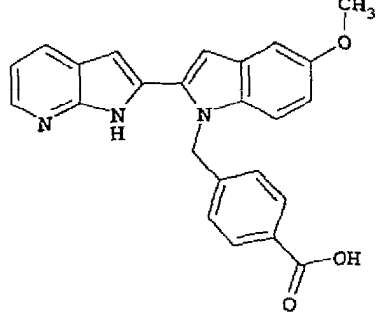
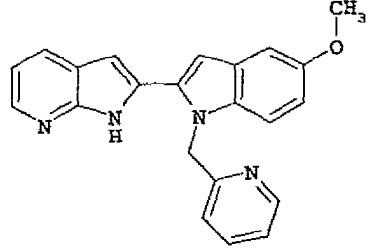
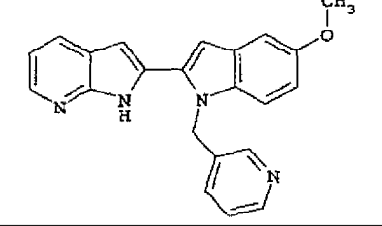
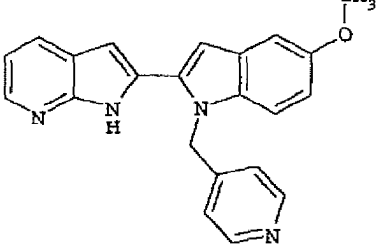
Таблица 9

Структура	Номенклатура
	Метил-эфир [1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси] уксусной кислоты
	[1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]уксусная кислота
	N-(2-гидроксиэтил)-2-[1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]ацетамид
	N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-[1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]ацетамид
	2-[1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]-1-морфолин-4-илэтанон
	N-(2-диметиламиноэтил)-2-[1-метил-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-1H-индол-5-илокси]уксусная кислота
	3-[5-метоксикарбонилметокси-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота

5		3-[5-карбонилметокси-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота
10		3-[5-[(2-гидроксиэтилкарбамоил)метокси]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота
15		3-[5-[(бис-(2-гидроксиэтил)карбамоил)метокси]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота
20		3-[5-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота
25		3-[5-[(2-диметиламиноэтилкарбамоил)метокси]-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-ил]пропионовая кислота
30		4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин
35		2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновая кислота
40		метиловый эфир 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты

5		метиламид 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоновой кислоты
10		2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-5-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
15		5-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
20		метилловый эфир 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты
25		метиламид 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты
30		[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил]метанол
35		5-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
40		5-хлор-2-фенил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
45		метилловый эфир 2-фенил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты
50		метиламид 2-фенил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты

5		(2-фенил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-5-ил)метанол
10		5-метокси-2-фенил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин
15		(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-карбоновой кислоты
20		(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-карбоновой кислоты
30		бутиламид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-карбоновой кислоты
40		2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-карбонитрил
45		2-[5-метокси-2-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-2-ил)индол-1-илметил]бензойная кислота

5		3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-илметил]бензойная кислота
10		4-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)индол-1-илметил]бензойная кислота
20		2-(5-метокси-1-пиридин-2-илметил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
25		2-(5-метокси-1-пиридин-3-илметил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин
35		2-(5-метокси-1-пиридин-4-илметил-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1

(а) 5-метокси-1-метил-1H-индол-3-карбонитрил

5-метокси-1-метил-1H-индол-3-карбоксальдегид [76 г, сравнительный пример 2(а)] и гидрохлорид гидроксиламина (55,9 г) перемешивают вместе в диметилформамиде (900 мл) при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь оставляют охлаждаться, затем выливают в воду и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водой, затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (53 г) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. Т.пл. 100-104°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,17 (1H, с); 7,54 (1H, д, J=9,0 Гц); 7,09 (1H, д, J=2,4 Гц); 6,97 (1H, дд, J=9,0 и 2,4 Гц); 3,82 и 3,84 (6H, с).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 1(а) выше, но используя 1-метил-5-фенилпиразол-3-карбальдегид [сравнительный пример 53(б)] получают 1-метил-3-циано-5-фенилпиразол.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

(а) 5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-карбоксальдегид

Раствор 5-метоксииндол-3-карбоксальдегида (80 г) в диметилформамиде (1 л) в атмосфере азота обрабатывают порциями гидроксида натрия (1 г, 60% дисперсия в минеральном масле) в течение 15 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут смесь обрабатывают по каплям метилиодидом (31,3 мл) более 10 минут и перемешивание затем продолжают еще в течение 2 часов. Реакционную смесь осторожно выливают в воду и затем экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают водой, затем сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток растирают с пентаном, получая указанное в заголовке соединение (76 г) в виде коричневого твердого вещества. Т.пл. 133-134°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 9,86 (1H, c); 8,20 (1H, c); 7,60 (1H, д, $J=2,6$ Гц); 7,50 (1H, д, $J=8,9$ Гц); 6,96 (1H, дд, $J=8,9$ и $2,6$ Гц); 3,86 и 3,80 (6H, c).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя индол-3-карбонитрил, получают 1-метил-1Н-индол-3-карбонитрил в виде бесцветного твердого кристаллического вещества. Т.пл. 61-63°C.

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя индол-5-карбонитрил, получают 1-метил-1Н-индол-5-карбонитрил в виде бесцветного твердого кристаллического вещества. Т.пл. 77-79°C.

(д) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя индол-3-карбонитрил и (3-бромпропокси)трет-бутилдиметилсилан, получают 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1Н-индол-3-карбонитрил в виде прозрачного бесцветного масла. ТСХ: $R_F=0,6$ (дихлорметан). ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 7,70 (1H, д, $J=8$ Гц); 7,56 (1H, c); 7,39 (1H, д, $J=8$ Гц); 7,27 (1H, т, $J=8$ Гц); 7,22 (1H, т, $J=8$ Гц); 4,25 (2H, т, $J=6$ Гц); 3,49 (2H, т, $J=6$ Гц); 1,95 (2H, квинтет, $J=6$ Гц); 0,87 (9H, c); 0,00 (6H, c).

(е) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 1(а)] и (3-бромпропокси)трет-бутилдиметилсилан, получают 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил в виде прозрачного бесцветного масла. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,18 (1H, c); 7,55 (1H, д, $J=9$ Гц); 7,09 (1H, д, $J=2$ Гц); 6,95 (1H, дд, $J=9$ и 2 Гц); 4,27 (2H, т, $J=6$ Гц); 3,82 (3H, c); 3,53 (2H, т, $J=6$ Гц); 1,95 (2H, квинтет, $J=6$ Гц); 0,87 (9H, c); 0,00 (6H, c).

(ф) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя индол-3-карбонитрил и (2-бромэтокси)трет-бутилдиметилсилан, получают 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-1Н-индол-3-карбонитрил в виде прозрачного бесцветного масла. ТСХ: $R_F=0,65$ (дихлорметан).

(г) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 1(а)] и бензилбромид, получают 1-бензил-5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил в виде коричневого твердого вещества, МС: 263,22 (МН⁺). ТСХ: $R_F=0,8$ (дихлорметан/метанол: 19/1).

(х) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 1(а)] и 2-бромэтоксидиметил-трет-бутилсилан, получают 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-5-метокси-1Н-индол-3-карбонитрил в виде бледно-желтого твердого вещества, МС: 331,23 (МН⁺). ТСХ: $R_F=0,6$ (пентан/этилацетат: 8/2).

(и) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 1Н-пиррол-3-карбонитрил (получен по способу, описанному в Tetrahedron Letters, 1972, 52, 5337-5340), получают 1-метил-1Н-пиррол-3-карбонитрил в виде масла коричневого цвета, МС: 107 (МН⁺). ^1H ЯМР $[\text{CDCl}_3]$: δ 7,09 (1H, м); 6,60 (1H, м); 6,40 (1H, м); 3,68 (3H, c).

(j) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 1Н-пиррол-2-карбонитрил, получают 1-метил-1Н-пиррол-2-карбонитрил в виде бесцветной жидкости. МС: 106 (МН⁺). ^1H ЯМР $[\text{CDCl}_3]$: δ 6,80 (1H, м); 6,67 (1H, м); 6,15 (1H, м); 3,79 (3H, c).

(к) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(а) выше, но используя 2-фенил-1Н-пиррол-4-карбонитрил (получен по способу, описанному в Synthetic Communications, 25,

(1995) 6, 795-802), получают 1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-4-карбонитрил в виде кремового твердого вещества. Т.пл. 50-51°C. МС: 183 (МН⁺).

(l) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a), но используя 4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (сравнительный пример 39), получают 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин в виде темного масла. ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=9,49 мин. ТСХ: R_F=0,50 (пентан/этилацетат : 1/1).

(m) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a), но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (сравнительный пример 12(g)) получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,39 (1Н, д, J=4,4 Гц); 7,71 (2Н, д, J=7,2 Гц); 7,63 (3Н, м); 7,52 (2Н, т, J=8,5 Гц); 7,44 (3Н, м); 7,29 (2Н, д, J=7,2 Гц); 6,94 (1Н, с); 6,86 (1Н, д, J=8,5 Гц); 6,82 (1Н, с); 3,86 (3Н, с); 3,71 (3Н, с); 2,29 (3Н, с).

(n) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a), но используя трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [сравнительный пример 67(b)] и метилйодид, получают трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде темного масла, которое используют непосредственно без дополнительной очистки.

(o) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a), но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 67(d)] и метилйодид, получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин в виде масла желто-коричневого цвета, которое используют непосредственно без дополнительной очистки.

(p) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a), но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 70] и метилйодид, получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин.

(q) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-метоксил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [сравнительный пример 12(n)], получают метиловый эфир 3-[4-метоксил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде твердого вещества цвета слоновой кости. ЖХ-МС: СПОСОБ D: R_T=3,26 мин, 490 (МН⁺)

(r) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [сравнительный пример 12(o)], получают метиловый эфир 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС: 494 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=4,88 мин.

(s) Действуя аналогично сравнительному примеру 2(a) выше, но используя индол-3-карбонитрил и (2-бромметоксилэтил)триметилсилан, получают 1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-индол-3-карбонитрил. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,45 (1Н, с); 7,73 (1Н, дд); 7,66 (1Н, дд); 7,38 (1Н, м); 7,30 (1Н, м); 5,64 (2Н, с); 3,47 (2Н, т); 0,9-0,8 (4Н, м); -0,10 (9Н, с).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3

(a) 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1Н-индол-3-ил}-5Н-пирроло[2,3-b]пиазин

Действуя аналогично примеру 1(a), но используя 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-1Н-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 2(d)], получают указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 12,1-12,2 (1Н, шс); 8,27 (1Н, д, J=2,7 Гц); 8,14 (1Н, с); 8,10, 7,59

(каждый 1H, д, J=7,8 Гц); 8,09 (1H, д, J=2,7 Гц); 7,29, 7,23 (каждый 1H, тд, J=7,1 и 1,1 Гц); 6,96 (1H, с); 4,33 (2H, т, J=7,1 Гц); 3,62 (2H, т, J=6,0 Гц); 2,03 (2H, квинтет, J=6,2 Гц); 0,89 (9H, с); 0,00 (6H, с). МС: 407(MH⁺).

(b) Действуя аналогично примеру 1(a), но используя 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 2(e)], получают 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)пропил]-5-метокси-1H-индол-3-ил}-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде твердого вещества, ТСХ: R_F=0,4 (этилацетат/пентан : 1/1). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,27 (1H, д, 4 Гц); 8,08 (2H, м); 7,50 (2H, м); 6,96 (1H, с); 6,91 (1H, дд, 6, 2 Гц); 4,29 (2H, т, 6 Гц); 3,89 (3H, с); 3,61 (2H, т, 6 Гц); 2,00 (2H, м); 0,89 (9H, с); 0,03 (6H, с).

(с) Действуя аналогично примеру 1(a), но используя 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-1H-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 2(f)], получают 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-1H-индол-3-ил}-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде твердого вещества ТСХ: R_F=0,3 (этилацетат/пентан: 1/1). МС: 393 (MH⁺).

(d) Действуя аналогично примеру 1(a), но используя 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-5-метокси-1H-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 2(h)], получают 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-5-метокси-1H-индол-3-ил}-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде коричневого твердого вещества, ТСХ: R_F=0,4 (дихлорметан/метанол: 19/1). МС: 423 (MH⁺).

(e) Действуя аналогично примеру 1(a), но используя трет-бутиловый эфир 4-(4-цианофенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты [сравнительный пример 75] и подвергая продукт реакции хроматографии на силикагеле, используя градиентное элюирование [от смеси этилацетата и гептана (1:1, об./об.) до этилацетата], получают трет-бутиловый эфир 4-[4-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)фенил]пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС: Способ А: R_T=3,42 мин, 380 (MH⁺).

(f) Действуя аналогично примеру 1(a), но используя 1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-индол-3-карбонитрил [сравнительный пример 2(s)], получают 6-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-индол-3-ил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде бледно-желтого твердого вещества. ТСХ R_F=0,20 (этилацетат/пентан, 1:1).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 4

3-[3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-индол-1-ил]пропилбромид

К раствору 3-[3-(5H-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)индол-1-ил]пропан-1-ола [1 г, пример 2(a)] и трехбромистого углерода (1,59 г) в дихлорметане (40 мл) при комнатной температуре добавляют раствор трифенилфосфина (1,1 г) в дихлорметане (10 мл) за 2 минуты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час, затем оставляют на 18 часов и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение, которое используют без дополнительной очистки.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 5

Индолизин-1-карбонитрил

Смесь 2-пиридилацетонитрила (5г) и хлорацетальдегида (4,42 г, 50 вес.% раствор в воде) кипятят с обратным холодильником в 1,4-диоксане (25 мл) в течение 5,5 часа. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры, затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом (100 мл) и хлористоводородной кислотой (100 мл, 1M). Водный слой экстрагируют дважды этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, получая указанное в заголовке соединение (1,83 г) в виде твердого бесцветного вещества. Т.пл. 53-54°C. МС: 143 (MH⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 6

3-метилиндолизин-1-карбонитрил

Раствор пропиональдегида (36 мл) в диэтиловом эфире (200 мл) и 1,4-диоксане (1,7 мл) при 5°C в атмосфере азота обрабатывают по каплям бромом (24,7 мл) в течение 2

часов, при этом температуру поддерживают 5°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают еще 30 мин и затем осторожно промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, затем концентрируют в вакууме при 10°C и затем немедленно добавляют к раствору 2-

- 5 пиридилацетонитрила (8,36 мл) в ацетоне (50 мл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 6 часов, затем оставляют стоять при комнатной температуре в течение ночи и затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом (500 мл) и хлористоводородной кислотой (100 мл, 1М). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и затем выпаривают. Остаток
- 10 подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:4, об./об.) и затем растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (4,0 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 98-100°C. МС: 157 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 7

Натрий-1-формилпиперидин-2-карбоксилат

- 15 К раствору пиперидин-2-карбоновой кислоты (30 г) в муравьиной кислоте (230 мл) добавляют по каплям уксусный ангидрид (147 мл). Возникающее выделение тепла регулируют охлаждением реакционной смеси на бане со смесью лед/вода. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и затем концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют
- 20 в смеси метанола (50 мл) и ацетонитрила (500 мл). Добавляют раствор гидроксида натрия (10М, 23 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов. Полученный осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом и этилацетатом и сушат в вакуумной печи, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества, которое используют немедленно без дополнительной очистки.

- 25 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 8

5,6,7,8-тетрагидроиндолизин-1-карбонитрил

- К раствору натрий-1-формилпиперидин-2-карбоксилата (2,0 г) (сравнительный пример 7) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют паратолуолсульфонилхлорид (2,31 г). После перемешивания в течение 10 мин в смесь по
- 30 каплям добавляют акрилонитрил (0,88 мл) и триэтиламин (1,5 мл) и перемешивание продолжают в течение еще 1 часа, после чего добавляют вторую порцию триэтиламина (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов и дихлорметан удаляют в вакууме. Остаток помещают в воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты выпаривают в вакууме и остаток подвергают флэш-
- 35 хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:4, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,38 г) в виде масла оранжевого цвета. МС: 147 (МН⁺). ¹Н ЯМР [CDCl₃]: δ 6,48 (1Н, д, J=3,1 Гц); 6,36 (1Н, д, J=3,1 Гц); 3,91 (2Н, т, J=6,0 Гц); 2,89 (2Н, т, J=6,0 Гц); 1,98 (2Н, м); 1,88 (2Н, м).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 9

- 40 (a) 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин

- К раствору 7-азаиндола (25г), паратолуолсульфонилхлорида (44,5 г) и каталитического количества тетрабутиламмонийсульфата в безводном толуоле (300 мл) добавляют гидроксид натрия (160 г в 500 мл воды). Двухфазный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем дважды экстрагируют толуолом (100 мл).
- 45 Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, затем концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром, затем сушат при 60°C в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (39,74 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 136-138°C.

- (b) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя 4-нитро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (полученный по способу, описанному A. Ippolito et al., J. Med. Chem. (1982), 25(10), 1258-61), получают 4-нитро-1-(1-толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридин в виде оранжевого твердого вещества. Т.пл. 145-146°C. ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=10,80 мин.

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя 4-хлор-1Н-пирроло

[2,3-b]пиридин (сравнительный пример 64), получают 4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого вещества. МС: 307 (МН⁺). ¹Н ЯМР [CDCl₃]: δ 8,3 (д, 1H), 8,05 (д, 2H), 7,8 (д, 1H), 7,3 (д, 2H), 7,2 (д, 1H), 6,7 (д, 1H), 2,4 (с, 3H).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, получают 5-бром-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого вещества. Т.пл. 138-140°C.

(e) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя 6-фенил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин (сравнительный пример 42), получают 6-фенил-5-(толуол-4-сульфонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин в виде белого твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,44 (1H, д, J=4,5 Гц); 8,04 (2H, д, J=8,2 Гц); 7,98 (1H, д, J=4,5 Гц); 7,69 (2H, д, J=6,8 Гц); 7,57 (тт, J=6,2, 1,8 Гц); 7,51 (1H, тт, J=6,8, 1,8 Гц); 7,44 (2H, д, J=8,2 Гц); 7,42 (1H, д, J=4,5 Гц); 6,92 (1H, д, J=4,5 Гц).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя трет-бутиловый эфир 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [сравнительный пример 68], получают трет-бутиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридинкарбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: 373 (МН⁺).

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a), но используя 4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 67(c)], получают 4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого вещества. Т.пл. 175-176°C МС: 350 (МН⁺).

(h) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a) выше, но используя 3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (полученный по способу, описанному D. Hands et al, Synthesis (1996), (7), 877-882], получают 3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде оранжевого твердого вещества. МС: EI (70 эВ); m/z=286 М⁺ (40%); 221 (100%); 131 (45%); 104 (30%); 91 (60%).

(i) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло(2,3-b]пиридин [сравнительный пример 80], получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,60 (этилацетат/гептан, 1:1). МС: 368 (МН⁺).

(j) Действуя аналогично сравнительному примеру 9(a) выше, но используя метиловый эфир 1H-индол-5-карбоновой кислоты, получают метиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 139-140°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 10

2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

Раствор 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина [54,4г, сравнительный пример 9(a)] в безводном тетрагидрофуране (1200 мл), охлажденном до -75°C, обрабатывают раствором бутиллития в гексанах (2,5М, 92 мл) в течение 20 минут. Температуру раствора поддерживают при -78°C в течение 30 минут, затем добавляют раствор йода (101 г) в тетрагидрофуране (600 мл), до тех пор пока сохраняется окрашивание йодом окраска (примерно 300 мл). Смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом (1000 мл) и водой (500 мл) и водный слой дважды экстрагируют этилацетатом (500 мл). Объединенные органические фракции объединяют, сушат над сульфатом натрия и удаляют при пониженном давлении, получая твердое вещество желтого цвета, которое растирают с диэтиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (79,6 г) в виде бледно-желтого твердого вещества Т.пл. 105-107°C. МС: 399 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 11

(a) трет-бутиловый эфир 3-бром-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты

Раствор 5-метоксииндола (10 г) в безводном диметилформамиде (150 мл) при комнатной температуре обрабатывают по каплям бромом (4 мл), следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 30°C. Смесь обрабатывают немедленно триэтиламино (28 мл) и 4-

диметиламинопиридином (0,5 г), затем раствором ди-трет-бутилдикарбоната (18г) в безводном диметилформамиде (80 мл) и перемешивание продолжают в течение еще 4 часов. Реакционную смесь выпаривают и остаток распределяют между этилацетатом (250 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (100 мл), затем насыщенным раствором соли (100 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью пентана и этилацетата (19/1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (23,4 г) в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 111-112°C.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 11(a) выше, но используя 5-цианоиндол, получают трет-бутиловый эфир 3-бром-5-цианоиндол-1-карбоновой кислоты, в виде серого твердого вещества. Т.пл. 172-174°C. МС: 322 (МН⁺).

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 11(a) выше, но используя 5,6-диметоксииндол, получают трет-бутиловый эфир 3-бром-5,6-диметоксииндол-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества сиреневого цвета. ТСХ: R_F=0,6 (пентан/этилацетат: 19/1).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 11(a) выше, но используя 5-бензилокси-6-метоксииндол [полученный по способу, описанному Benigni, J.D. и Minnis, R.L., J. Heterocycl. Chem., 387, 2, 1965], получают трет-бутиловый эфир 5-бензилокси-3-бром-6-метоксииндол-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. МС: 433 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=13,99 мин.

(e) Действуя аналогично сравнительному примеру 11(a) выше, но используя 5-аминоиндол и избыток ди-трет-бутилдикарбоната получают трет-бутиловый эфир 3-бром-5-трет-бутоксикарбониламиноиндол-1-карбоновой кислоты, в виде масла оранжевого цвета. МС: 412 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,8 (пентан/этилацетат: 9/1).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 11(a) выше, но используя метиловый эфир 1Н-индол-6-карбоновой кислоты, [сравнительный пример 31], получают 6-метиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,6-дикарбоновой кислоты в виде фиолетового твердого вещества. Т.пл. 117-119°C. МС: 355 (МН⁺).

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 11 (a) выше, но используя метиловый эфир 1Н-индол-5-карбоновой кислоты, получают 5-метиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,5-дикарбоновой кислоты в виде твердого вещества. МС: 320 (МН⁺), ВЭЖХ (Способ С): R_T=4,54 мин

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 12

(a) 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин
Перемешиваемый раствор трет-бутилового эфира 3-бром-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты [50 г, сравнительный пример 11(a)] в тетрагидрофуране (800 мл) в атмосфере азота обрабатывают трибутилборатом (49,5 мл), затем охлаждают до -100°C и затем обрабатывают раствором н-бутиллития в гексанах (94 мл, 2,5М), поддерживая при этом температуру ниже -90°C. После завершения добавления смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа и гасят, добавляя лед (10 г). Органическую часть удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом (500 мл) и водой (400 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Полученную бороновую кислоту, твердое вещество кремового цвета (28 г), растворяют в диметилформамиде (600 мл) и раствор обрабатывают 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридином [38,3 г, сравнительный пример 10], затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и затем тетракис(трифенилфосфин)палладием[0] (3 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры, затем концентрируют для удаления диметилформамида. Остаток распределяют между водой (400 мл) и этилацетатом (500 мл) и водный слой дважды экстрагируют этилацетатом (300 мл). Объединенную органическую часть сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают. Оставшуюся смолу коричневого цвета растирают с этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (270 г) в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. МС:

418,43 (МН⁺).

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя трет-бутиловый эфир 3-бром-5-цианоиндол-1-карбоновой кислоты, [сравнительный пример 11(b)], получают 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрил в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 209-214°C. МС: 413 (МН⁺).

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя трет-бутиловый эфир 3-бром-5,6-диметоксииндол-1-карбоновой кислоты [сравнительный пример 11(c)], получают 2-(5,6-диметокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде коричневого твердого вещества. МС: 446 (МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя трет-бутиловый эфир 5-бензилокси-3-бром-6-метоксииндол-1-карбоновой кислоты, [сравнительный пример 11(d)], получают 2-(5-бензилокси-6-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде бесцветного твердого вещества. МС: 524 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=10,09 мин.

(e) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя трет-бутиловый эфир 3-бром-5-трет-бутоксикарбониламиноиндол-1-карбоновой кислоты [сравнительный пример 11(e)], получают трет-бутиловый эфир {3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил}карбаминовой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества. МС: 503 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,62 (пентан/этилацетат: 1/1).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 6-метилловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,6-дикарбоновой кислоты [сравнительный пример 11(f)], получают метиловый эфир 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пирдин-2-ил]-1Н-индол-6-карбоновой кислоты, в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 214-216°C. МС: 446 (МН⁺).

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a), но используя 2-йод-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(d)], получают 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде белого твердого вещества. ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=11,63 мин. МС: 494 (МН⁺).

(h) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a), но используя 4-хлор-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(b)], получают 4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде белого твердого вещества. МС: 452 (МН⁺). ¹Н ЯМР [CDCl₃]: δ 8,4 (д, 1Н); 7,6 (д, 2Н); 7,5 (с, 1Н); 7,35 (д, 1Н); 7,2 (д, 2Н); 6,9 (м, 2Н); 6,7 (с, 1Н); 3,8 (с, 3Н); 2,3 (с, 3Н).

(i) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a), но используя 2-йод-5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(c)], получают 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. МС: 494 (МН⁺).

(j) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a), но используя 4-хлор-2-йод-1-(паратолуолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(b)] и 4-трет-бутилфенилбороновую кислоту, получают 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1-(паратолуолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде белого твердого вещества. МС: 439 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,78 (этилацетат/гептан, 1:1).

(k) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 2-йод-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(g)], получают 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,51 (этилацетат/циклогексан 1:1). МС: EI (70 эВ); m/z=431 М⁺ (45%); 276 (100%); 244 (30%).

(l) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин [сравнительный пример 62(h)] и 5-метиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,5-дикарбоновой кислоты [сравнительный пример 11 (g)], получают метиловый эфир 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты, в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 155-156°C. ТСХ:

$R_F=0,32$ (этилацетат/гептан, 1:1).

(m) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 62(h)] и трет-бутиловый эфир 3-бром-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты, [сравнительный пример 11(a)], получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,26$ (этилацетат/гептан 1:1), МС: 513 (МН⁺).

(n) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 4-(метокси)-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 62(i)] и 5-метилловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,5-дикарбоновой кислоты, [сравнительный пример 11(g)], получают метиловый эфир 3-[4-метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества МС: 476 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): $R_T=4,72$ мин.

(o) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя 4-(хлор)-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 62(b)] и 5-метиловый эфир 1-трет-бутилового эфира 3-броминдол-1,5-дикарбоновой кислоты, [сравнительный пример 11(g)], получают метиловый эфир 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 480 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): $R_T=4,77$ мин.

(p) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a) выше, но используя сложный эфир [1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-2-ил]трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 71] и комплекс метиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты/3-бороновая кислота [сравнительный пример 85], начиная с добавления бороновой кислоты, получают метиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла. ТСХ: $R_F=0,27$ (этилацетат/пентан, 1:1).

(q) Действуя аналогично сравнительному примеру 12(a), но используя трет-бутиловый эфир 6-бензилокси-3-йод-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты [сравнительный пример 82], получают 2-о(6-бензилокси-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 222°C. ТСХ: $R_F=0,33$ (циклогексан/этилацетат, 1/1).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 13

(a) этиловый эфир {5-метокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]индол-1-ил}уксусной кислоты

Раствор 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина [6,6 г, сравнительный пример 12(a)] в диметилформамиде (100 мл), в атмосфере азота обрабатывают гидридом натрия (700 мг, 60% дисперсия в масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут в смесь по каплям добавляют этилхлорацетат (2,0 мл, 23,75 ммоль) и перемешивание продолжают дополнительно в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривают и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (5,77 г) в виде желтого твердого вещества, МС: 504 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=11,88$ мин.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a) выше, но используя метилйодид, получают 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 103-105°C. МС: 432 (МН⁺).

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a) выше, но используя 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил [сравнительный пример 12(b)] и метилйодид, получают 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбонитрил в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 189-191°C. МС: 427 (МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a) выше, но используя 2-(5,6-диметокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

[сравнительный пример 12(с)] и метилйодид, получают 2-(5,6-диметокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде коричневого твердого вещества. МС: 462 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 11,22 (1Н, с); 8,32 (1Н, дд); 7,92 (1Н, дд); 7,55 (2Н, д); 7,45 (1Н, с); 7,28 (1Н, дд); 7,22 (2Н, д); 7,00 (1Н, с); 6,92 (1Н, с); 6,75 (1Н, с); 3,82 (3Н, с); 3,72 (3Н, с); 2,25 (3Н, с).

(е) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 2-(5-бензилокси-6-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(д)] и метилйодид, получают 2-(5-бензилокси-6-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде бесцветного твердого вещества МС: 538 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=11,57 мин.

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя трет-бутиловый эфир {3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил}карбаминовой кислоты [сравнительный пример 12(е)] и метилйодид, получают трет-бутиловый эфир {3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-ил}карбаминовой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества. МС: 517 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,7 (пентан/этилацетат: 1/1).

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя метиловый эфир 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-6-карбоновой кислоты [сравнительный пример 12(f)] и метилйодид, получают метиловый эфир 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-6-карбоновой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества. МС: 460 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,6 (пентан/этилацетат : 1/1).

(h) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил [сравнительный пример 100], получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил в виде желтого масла. ТСХ: R_F=0,40 (этилацетат:гептан, 1:1). МС: 457 (МН⁺).

(i) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(h)] и метилйодид, получают 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 466 (МН⁺). ¹Н ЯМР [CDCl₃]: δ 8,35 (д, 1Н); 7,56 (д, 2Н); 7,39 (с, 1Н); 7,16-7,3 (м, 2Н); 7,05 (д, 2Н); 6,95-7,0 (м, 2Н); 6,6 (с, 1Н); 3,9 (с, 3Н); 3,8 (с, 3Н); 2,3 (с, 3Н).

(j) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(i)] и метилйодид, получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 181-183°C. МС: 508 (МН⁺).

(k) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(k)] и метилйодид, получают 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде желтого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,31 (этилацетат/циклогексан, 4:6). МС: E1 (70 эВ); m/z=445 M⁺(45%); 290 (100%); 258 (25%).

(l) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя 2-(1Н-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 67(g)] и метилйодид, получают 2-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде твердого вещества цвета ржавчины. ТСХ: R_F=0,28 (дихлорметан). МС: E1 (70 эВ); m/z=351 M⁺(45%); 196 (100%).

(m) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(а) выше, но используя метиловый эфир 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [сравнительный пример [12(j)]] и метилйодид, получают метиловый эфир 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты, который используют непосредственно в реакции примера 15(m).

(n) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(k)] и метилиодид, получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде желтого масла, которое используют немедленно без дополнительной очистки. МС: 527 (МН⁺), ТСХ R_F=0,35 (этилацетат/гептан 1:1).

(o) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a) выше, но используя трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты, [сравнительный пример 101] и этилийодид, получают трет-бутиловый эфир 2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде масла коричневого цвета, которое используют непосредственно в реакции примера 41(c). ТСХ: R_F=0,60 (этилацетат/гептан, 1:1).

(р) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a), но используя 2-(6-бензилокси-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(q)] и метилиодид, получают 2-(6-бензилокси-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде не совсем белого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,41 (дихлорметан/этилацетат, 37/3). МС: EI (70 эВ); m/z=537 М⁺ (35%); 446 (100%); 291 (25%).

(q) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a), но используя 2-(5,6-диметокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(c)] и трет-бутилбромацетат, получают трет-бутиловый эфир {5,6-диметокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]индол-1-ил}уксусной кислоты в виде твердого вещества бледно-зеленого цвета. ТСХ: R_F=0,62 (дихлорметан/метанол, 19/1). МС: Cl(NH₃); m/z=562 МН⁺.

(r) Действуя аналогично сравнительному примеру 13(a), но используя 2-(5,6-диметокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(c)], 4-(2-хлорэтил)морфолингидрохлорид и избыток гидрида натрия, получают 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолин-4-илэтил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде пены пурпурного цвета. ТСХ: R_F=0,62 (дихлорметан/метанол, 9/1). МС: EI (70 эВ); m/z=560 М⁺ (50%); 292 (55%); 100 (100%).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 14

(a) 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-ол Краствору 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [24,5 г, сравнительный пример 13(b)] в дихлорметане (500 мл), при 0°C в атмосфере азота добавляют раствор трибромида бора в дихлорметане (60 мл, 1,0М), и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, и перемешивание продолжают в течение 12 часов. К смеси добавляют раствор карбоната натрия (1М, 250 мл) и интенсивное перемешивание продолжают в течение 3 часов. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, промывают дихлорметаном (100 мл) и сушат, получая указанное в заголовке соединение (18,75 г) в виде бесцветного твердого вещества Т.пл. 256-257°C. МС: 418 (МН⁺).

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 14(a) выше, но используя 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 12(a)], получают 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ол в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 188-191°C. МС: 403 (МН⁺).

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 14(a) выше, но используя 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 13(i)] и подвергая продукт реакции хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (91:2, об./об.), получают 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-ол в виде не совсем

белого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ А: $R_T=3,01$ мин, МС: 452,1 (М⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 15

(а) 2-(5-аллилокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

5 Раствор 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ола [2,1 г, сравнительный пример 14(а)] в безводном диметилформамиде (50 мл) обрабатывают трет-бутоксидом калия (620 мг) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 10 мин смесь обрабатывают аллилбромидом (480 мкл) и затем оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. Перемешивание продолжают в течение еще 6 часов, после чего смесь осторожно выливают в воду и водную фазу экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают дважды насыщенным раствором соли (100 мл), затем сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,2

15 г) в виде пены желтого цвета. Т.пл. 257-259°C. МС: 458 (МН⁺).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 15(а) выше, но используя этил 2-хлорацетат, получают этиловый эфир {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,45$ (этилацетат/пентан: 1/1). МС: 504 (МН⁺).

20 (с) Действуя аналогично сравнительному примеру 15(а) выше, но используя этил 2-бромпропионат, получают этиловый эфир 2-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропионовой кислоты в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,47$ (этилацетат/пентан: 1/1). МС: 519 (МН⁺).

(д) Действуя аналогично сравнительному примеру 15(а) выше, но используя этил 1-бромциклобутанкарбоксилат, получают этиловый эфир 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 189-190°C. МС: 544 (МН⁺).

(е) Действуя аналогично сравнительному примеру 15(а) выше, но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пирозин-6-ил)-1Н-индол-5-ол (пример 7) и этил 1-бромциклобутанкарбоксилат, получают этиловый эфир 1-[1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пирозин-6-ил)-1Н-индол-5-илокси]циклобутилкарбоновой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,23$ (дихлорметан/метанол, 19:1). ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=7,71$ мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 16

35 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол

Раствор 2-(5-аллилокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [45,7 мг, сравнительный пример 15(а)] в ацетоне (10 мл) обрабатывают раствором 4-метилморфолин-N-оксида (6 мг) в воде (1 мл). Затем смесь обрабатывают тетраоксидом осмия (2,5 вес. % в трет-бутаноле, 6 капель) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляют водой (75 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции дважды промывают насыщенным раствором соли (75 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (33 мг) в виде бесцветного

45 твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,25$ (этилацетат). МС: 492 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 17

3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропан-1-ол и

50 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропан-2-ол

Раствор 2-(5-аллилокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [91 мг, сравнительный пример 15(а)] в безводном тетрагидрофуране (5 мл) обрабатывают раствором комплекса боран-тетрагидрофуран в тетрагидрофуране (1200

мкл, 1,0М). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 часов реакционную смесь обрабатывают этанолом (9 капель), 5н. гидроксидом калия (4 капли) и пероксидом калия (6 капель) и перемешивание продолжают в течение 12 часов, причем в это время происходит осаждение белого твердого вещества. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и pH смеси доводят до 10, добавляя раствор гидроксида калия (1М) перед тщательным экстрагированием этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:1, об./об.), получая 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропан-1-ол (50 мг) в виде бесцветного твердого вещества [ТСХ: $R_F=0,15$ (этилацетат). МС: 476 (MH^+)] и 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}пропан-2-ол (8 мг) в виде бесцветного твердого вещества [ТСХ: $R_F=0,3$ (этилацетат); МС: 476 (MH^+)].

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 18

(а) сложный 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Суспензию 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ола [398 мг, сравнительный пример 14(а)] в дихлорметане (10 мл) охлаждают до $-78^{\circ}C$ в атмосфере азота, обрабатывают триэтиламино (0,15 мл), затем N-фенилтрифторметансульфонимидом (1,7 г). Полученную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, перемешивание продолжают в течение еще 12 часов, затем добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Органическую фазу отделяют и водную фазу дважды экстрагируют дихлорметаном (20 мл).

Объединенные органические фракции сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (380 мг) в виде бесцветного твердого вещества. МС: 492 (MH^+). ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=2,02$ мин.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил)-1Н-индол-5-ол (пример 7), получают сложный 1-метил-3-[5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-6-ил]-1Н-индол-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде твердого вещества пурпурного цвета. ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=8,12$ мин. 1H ЯМР [$(CD_3)_2SO$]: δ 12,30 (1H, c); 8,32 (1H, c); 8,27 (1H, д, $J=3,5$ Гц); 8,23 (1H, c); 7,97 (1H, s); 7,76 (1H, д, $J=8,6$ Гц); 7,08 (1H, c); 3,96 (3H, c).

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 4-гидрокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, получают сложный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС: 267 (MH^+).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 3-[6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид [пример 40(d)], получают 3-[6-(4-трифторметансульфонил-окси-фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил]-N-метилпропионамид в виде белого твердого вещества. МС: 429,1 (MH^+).

(е) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 6-(4-гидроксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин [пример 1(ао)], получают 6-(4-трифторметансульфонил-окси-фенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин в виде кремового твердого вещества. МС: 344 (MH^+).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-ол [сравнительный пример 14(с)] получают сложный 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде пены белого цвета. ЖХ-МС: Способ А: $R_T=4,20$ мин, 584,1 (M^+).

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 18(а), но используя 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ол [сравнительный пример 86] со смесью дихлорметана и диметилформамида (10:4, об./об.) в качестве растворителя, подвергая неочищенный продукт флэш-хроматографии, элюируя смесью этилацетата и гептана (1:2, v:v), получают сложный 1Н-

пирроло[2,3-b]пиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС: 267 (МН⁺), ТСХ: R_F=0,46 (этилацетат/гептан, 1:1).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 19

(а) метиловый эфир 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты

Раствор сложного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илового эфира трифторметансульфоновой кислоты [300 мг, сравнительный пример 18(а)] в смеси безводного диметилформамида (10 мл), метанола (6 мл) и триэтиламина (2 мл) обрабатывают ацетатом палладия (24 мг) и 1,3-

бис(дифенилфосфино)пропаном и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Монооксид углерода вводят в реактор через перегородку с равномерной скоростью и смесь нагревают при 90°C до тех пор, пока по данным ТСХ

(этилацетат/пентан: 2/3) больше не останется исходного вещества. Затем смесь концентрируют в вакууме и остаток распределяют между дихлорметаном и водой.

Органическую фазу промывают насыщенным раствором литийхлорида, затем сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (200 мг) в виде бесцветного твердого вещества. МС: 460 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=10,23 мин.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 19(а), но используя сложный 1-метил-3-[5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил]-1Н-индол-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 18(b)], получают метиловый эфир 1-метил-3-(5Н-пирроло[2,3-b]пиазин-6-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. МС: 307 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=6,64 мин.

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 19(а), но используя сложный 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 18(с)], получают метиловый эфир 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС: 177(МН⁺). ТСХ: R_F=0,4 (этилацетат: гептан, 1:1, об./об.).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 19(а), но используя сложный 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 18(f)], получают метиловый эфир 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты в виде пены белого цвета. ЖХ-МС: Способ А: R_T=3,95 мин, 494 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 20

2-[1-метил-5-(1-триметилстаннанил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин

Раствор 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила [100 мг, сравнительный пример 13(с)] в толуоле (10 мл) обрабатывают азидом триметилолова (56 мг, 0,28 ммоль), затем кипятят с обратным холодильником в течение 14 часов. Белый осадок отфильтровывают, промывают толуолом (10 мл) и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (125 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 240-243°C (с разложением). МС: 633 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 21

2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин и

2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин

Метилиодид (2,5 мл) добавляют к раствору 2-[1-метил-5-(1-триметилстаннанил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина [620 мг, сравнительный пример 20] при комнатной температуре. Смесь затем оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов, затем выливают в воду и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают насыщенным

раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (1:1, об./об.), получая 2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (191 мг) в виде

- 5 бесцветного твердого вещества, [МС: 506 (MNa⁺)]. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,39 (дд, 1Н, J= 4,8 и 1,6 Гц); 7,97 (м, 1Н); 7,96 (д, 1Н, J=4,0 Гц); 7,90 (с, 1Н); 7,80 (дд, 1Н, J= 8,7 и 0,6 Гц); 7,70 (дд, 1Н, J=8,7 и 1,8 Hz); 7,56 (м, 2Н); 7,30 (дд, 1Н, J=7,7 и 4,8 Гц); 7,22 (м, 2Н); 6,82 (с, 1Н); 4,19 (с, 3Н); 4,0 (с, 3Н); 2,23 (с, 3Н)]; и 2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло
10 [2,3-б]пиридин (77 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Т.пл. 215-218°C, [МС: 506 (MNa⁺)].

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 22

1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил} этанон

- 15 К безводному дегазированному диметилформамиду (110 мл) в атмосфере азота, при комнатной температуре последовательно добавляют сложный 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-иловыйэфир трифторметансульфоновой кислоты [2,2 г, сравнительный пример 18], триэтиламин (1,15 мл), н-бутилвиниловый эфир (2,87 мл), 1,3-бис(дифенилфосфинопропан) (413 мг) и ацетат
20 палладия (232 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и затем добавляют к хлористоводородной кислоте (90 мл, 1М). Смесь экстрагируют дихлорметаном (200 мл). Органический экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток
25 подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 177-178°C. МС: 444 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 23

(а) 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин

- 30 Раствор 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ола [1,17 г, сравнительный пример 14(а)] в безводном диметилформамиде (50 мл) обрабатывают карбонатом цезия (1,1 г) и бисульфатом тетрабутиламмония (40 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь обрабатывают (R)-(+)-
35 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметилпаратолуолсульфонатом (0,96 г), затем нагревают при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток дважды распределяют между дихлорметаном (100 мл) и водой (50 мл), водные слои экстрагируют дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фазы дважды промывают насыщенным раствором соли (150 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем
40 выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (199:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,04 г) в виде желтого масла, МС: 532 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 1,30 (3Н, с); 1,37 (3Н, с); 2,29 (3Н, с); 3,76 (1Н, дд, J=8,3 и 6,5 Гц); 3,90 (3Н, с); 3,94-3,98 (2Н, м); 4,10 (1Н, дд, J=8,20 и 6,5 Гц); 4,41 (1Н, м); 6,74 (1Н, с); 6,91 (1Н, дд, J=8,8 и 2,3
45 Гц); 6,98 (1Н, д, J=2,4 Гц); 7,25 (2Н, д, J=7,9 Гц); 7,29 (1Н, дд, J=7,8 и 4,9 Гц); 7,44 (1Н, д, J=8,8 Гц); 7,56 (1Н, д, J=8,3 Гц); 7,63 (1Н, с); 7,81 (2Н, д, J=8,0 Гц); 7,92 (1Н, дд, J=7,7 и 1,6 Гц); 8,33, (1Н, дд, J=4,9 и 1,7 Гц).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 23(а) выше, но используя (S)-(-)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-илметилпаратолуолсульфонат, получают 2-[5-({R}-(-)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде желтого масла МС: 532 (МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 1,33
50 (3Н, с); 1,37 (3Н, с); 2,29 (3Н, с); 3,77 (1Н, дд, J=8,3 и 6,5 Гц); 3,88 (3Н, с); 3,97-3,99 (2Н, м); 4,11 (1Н, дд, J=8,3 и 6,6 Гц); 4,41 (1Н, м); 6,74 (1Н, с); 6,94

(1H, дд, J=8,8 и 2,3 Гц); 6,97 (1H, д, J=2,3 Гц); 7,25 (2H, д, J=8, J Гц); 7,29 (1H, дд, J=7,8 и 4,9 Гц); 7,44 (1H, д, J=8,8 Гц); 7,57 (2H, д, J=8,4 Гц); 7,63 (1H, с); 7,95 (1H, дд, J=7,81 и 1,7 Гц); 8,33 (1H, дд, J=4,88 и 1,7 Гц).

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 23(а) выше, но используя 2-(5-гидрокси-6-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 28(а)], получают 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-6-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде кремового твердого вещества. МС: 548 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=11,60 мин.

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 23(а) выше, но используя 3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-ол [сравнительный пример 14(б)] и этил 1-бромциклобутанкарбоксилат, получают этиловый эфир 1-{1-(этиловый эфир циклобутанкарбоновой кислоты)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты в виде кремового твердого вещества. МС: 657(МН⁺). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,35 (1H, дд, J=4,8 и 1,6 Гц); 7,9 (2H, м); 7,48 (3H, м); 7,28 (1H, дд, J=7,7 и 4,8 Гц); 7,24 (2H, д, J=8,4 Гц); 6,71 (1H, дд, J=8,9 и 2,4 Гц); 6,68 (1H, с); 6,64 (1H, д, J=2,4 Гц); 5,12 (1H, дд, J=8,8 и 8,8 Hz); 4,13-4,03 (4H, м); 3,66 (1H, дд, J=9,4 и 9,4 Гц); 2,64-1,82 (13H, м); 1,15 (3H, т, J=7,1 Гц); 0,94 (3H, т, J=1,1 Гц).

(е) 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-2-он

Действуя аналогично сравнительному примеру 23(а) выше, но используя 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-ол [сравнительный пример 14(а)] и хлорацетон, получают 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-2-он в виде пены бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,35 (1H, дд); 7,93 (1H, дд); 7,62 (1H, с); 7,55 (2H, д); 7,48 (1H, д); 7,28 (3H, м); 6,92 (2H, м); 6,72 (1H, с); 4,70 (2H, с); 3,90 (3H, с); 2,28 (3H, с); 2,15 (3H, с).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 24

(а) (R)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол

Раствор 2-[5-({R}-(-)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина [1,04 г, сравнительный пример 23(б)] в метаноле (20 мл) обрабатывают хлористоводородной кислотой (20 мл, 1M), затем кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (380 мг) в виде прозрачного масла. ТСХ: R_F=0,2 (пентан/этилацетат: 1/2). МС: 492 (МН⁺).

(б) Действуя аналогично примеру 24(а), но используя 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 23(а)], получают (S)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,33 (1H, дд, 4,9, J=1,7 Гц); 7,92 (1H, дд, J=7,8 и 1,7 Гц); 7,62 (1H, с); 7,56 (2H, д, J=8,8 Гц); 7,45 (1H, д, J=8,8 Гц); 7,29 (1H, дд, J=7,8 и 4,8 Гц); 7,25 (2H, д, J=8,1 Гц); 6,96 (1H, д, J=2,3 Гц); 6,92 (1H, дд, J=8,8 и 2,3 Гц); 6,75 (1H, с); 4,93 (1H, с); 4,66 (1H, с); 5,13 (1H, д, J=5,13 Гц); 3,88 (3H, с); 3,80 (2H, д, J=5,9 Гц); 3,46 (2H, с); 2,23 (3H, с).

(с) Действуя аналогично примеру 24(а) выше, но используя 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]диоксолан-4-илметокси)-6-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 23(с)] получают (S)-3-{6-метокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-1,2-диол в виде кремового твердого вещества. МС: 522 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=8,15 мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 25

2-[5-(2-метокси-1-метилэтокси)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Раствор трифенилфосфина (470 мг) и диизопропилдiazодикарбоксилата (350 мкл) в безводном толуоле (15 мл) обрабатывают 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-олом [150 мг, сравнительный пример 14(а)], затем 1-метокси-2-пропанолом (150 мкл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов, затем охлаждают и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (50 мг) в виде прозрачного масла. ТСХ: $R_F=0,65$ (пентан/этилацетат: 1/1). МС: 480 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 26

Н-гидрокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоксамидин

Раствор 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила [2,11 г, сравнительный пример 13(с)] в этаноле (150 мл) при комнатной температуре обрабатывают гидрохлоридом гидроксиламина (1,72 г) и карбонатом калия (3,43 г). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 15 часов, затем фильтруют. Фильтрат выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (2,8 г) в виде твердого вещества темно зеленого цвета. МС: 460 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_F=6$, 19 мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 27

2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К суспензии N-гидрокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоксамидина [0,7 г, сравнительный пример 26] в толуоле (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляют уксусный ангидрид (0,467 г). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 часа, затем фильтруют. Фильтрат выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (0,32 г) в виде масла темно-красного цвета, которое используют немедленно без дополнительной очистки.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 28

2-(5-гидрокси-6-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Раствор 2-(5-бензилокси-6-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [6,26 г, сравнительный пример 13(е)] в ацетонитриле (500 мл) обрабатывают йодидом натрия (4,38 г), затем триметилсилилхлоридом (3,17 мл). Смесь перемешивают при 40°C в течение 3 часов, затем обрабатывают дополнительными порциями йодида натрия (4,38 г) и триметилсилилхлорида (3,17 мл). После перемешивания при 40°C в течение еще 12 часов реакционную смесь выпаривают. Остаток обрабатывают водой (200 мл) и смесь трижды экстрагируют этилацетатом (200 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, затем выпаривают. Оставшуюся пену коричневого цвета растирают с этилацетатом и диизопропиловым эфиром, получая указанное в заголовке соединение (3,04 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. Т.пл. 211-214°C. ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=9,30$ мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 29

Этиловый эфир 1-{6-метокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илокси}циклобутанкарбоновой кислоты

Гидрид натрия (43 мг, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляют к перемешиваемому раствору 2-(5-гидрокси-6-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [400 мг, сравнительный пример 28(а)] в безводном диметилформамиде (20 мл), в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь оставляют перемешиваться на 1 час, затем обрабатывают этил-1-бромциклобутанкарбоксилатом (216 мкл) и перемешивание продолжают в течение ночи.

Затем добавляют дополнительные порции гидрида натрия (43 мг, 60% дисперсия в минеральном масле) и этил 1-бромциклобутанкарбоксилата (216 мкл), затем смесь нагревают при 50°C в течение 5 часов. Охлажденную реакционную смесь выпаривают и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток желтого цвета подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (2:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (266 мг) в виде желтого масла. МС: 576 (МН⁺). ВЭЖХ (СПОСОБ А): R_T=11,07 мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 30

Трет-бутиловый эфир [1-метил-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-5-ил] карбаминовой кислоты

Раствор трет-бутилового эфира {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил}карбаминовой кислоты, [0,3 г, сравнительный пример 13(f)] в метаноле (15 мл) обрабатывают раствором гидроксида калия (5 н., 2 мл), затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь выпаривают и остаток растирают с водой, получая указанное в заголовке соединение (0,2 г) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС: 263 (МН⁺). ТСХ: R_F=0,3 (этилацетат).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 31

Метилловый эфир 1Н-индол-6-карбоновой кислоты

Раствор 1Н-индол-6-карбоновой кислоты (10 г) в метаноле (300 мл) обрабатывают концентрированной серной кислотой (0,5 мл), затем нагревают на паровой бане в течение 10 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и дихлорметаном (150 мл). Водный слой затем экстрагируют дважды дихлорметаном (150 мл). Объединенные органические фракции сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (7:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (7,4 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 79-81°C. МС: 176 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 32

Диметил(6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-илметил)амин

Раствор диметиламина в тетрагидрофуране (0,5 мл, 2,0М) при 0°C обрабатывают ледяной уксусной кислотой (15 мкл), затем формальдегидом (75 мкл, 40% раствор). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин смесь обрабатывают 6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразином [0,195 г, пример 2(c)] и затем тетрагидрофураном (3 мл), чтобы обеспечить полное растворение. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивают в течение ночи, затем разбавляют этилацетатом (5 мл) и затем трижды экстрагируют хлористоводородной кислотой (5 мл, 1 н.). pH объединенных кислотных экстрактов доводят до 6-7, добавляя раствор гидроксида калия (5 н.). Полученное твердое вещество бледно-желтого цвета отфильтровывают, затем промывают водой и сушат, получая указанное в заголовке соединение (0,16 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. Т.пл. 191-192°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 33

Триметил(6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-илметил)аммониййодид

Раствор диметил(6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-илметил)амин [5,1 г, сравнительный пример 32] в этилацетате (100 мл) при 0°C обрабатывают раствором йодметана (40 мл) в этаноле (150 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Твердый осадок отфильтровывают, затем промывают этилацетатом (10 мл) и затем диэтиловым эфиром (20 мл), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (4,5 г). Т.пл. 224-225°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 34

(6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)ацетонитрил

Раствор цианида калия (0,84 г) в воде (20 мл) быстро добавляют к перемешиваемому раствору триметил(6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-илметил)аммониййодида [1,1 г,

сравнительный пример 33] в диметилформамиде (20 мл) и смесь нагревают при 75°C в течение 6 часов. Охлажденный раствор разбавляют водой (100 мл) и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 247-248°C.

5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 35

(6-Фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)уксусная кислота

Раствор (6-фенил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-7-ил)ацетонитрила [70 мг, сравнительный пример 34] в гидроксиде калия (10М, 5 мл) нагревают при 100°C в течение 1,5 часа.

Реакционную смесь оставляют охлаждаться, затем разбавляют водой (25 мл), затем

10 подкисляют до pH 1, добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту.

Полученное твердое вещество бледно-желтого цвета отфильтровывают, затем промывают водой и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (40 мг) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 276-277°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 36

15 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбальдегид.

Краствору 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила [500 мг, сравнительный пример 13(с)] в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляют диизобутилалюминийгидрид (12 мл, 1м в тетрагидрофуране) в

20 атмосфере азота. Полученный раствор оставляют затем нагреваться до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем выливают в водный раствор 1н. холодной хлористоводородной кислоты (20 мл).

Через 1 час смесь подщелачивают насыщенным водным раствором гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом (40 мл). Органический слой выделяют и водный слой далее

25 экстрагируют этилацетатом (2x20 мл). Органические экстракты объединяют, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (221 мг) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 188-189°C. МС: 430 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 37

Этиловый эфир 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил]акриловой кислоты

30 Триэтилфосфоноацетат (60 мл) добавляют при 0°C к суспензии гидроксида натрия (22,4 мг, 60% дисперсия в минеральном масле) в диметоксиэтаноле (3 мл). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляют 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбальдегид [120 мг, сравнительный пример 36] в диметоксиэтаноле (2 мл) и перемешивание продолжают в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают затем в воду и дважды экстрагируют этилацетатом (30 мл). Затем объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, перед тем как сушат над сульфатом магния, и затем концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (126 мг) в виде

40 желтого твердого вещества. Т.пл. 159-162°C. МС: 500 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 38

(а) Этиловый эфир 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил}пропионовой кислоты

45 К суспензии этилового эфира 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-ил}акриловой кислоты [100 мг, сравнительный пример 37] в техническом метилированном спирте (25 мл) добавляют палладий (15,7 мг, 10% на активированном угле). Затем полученную суспензию перемешивают в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь затем фильтруют через слой целита и фильтрат выпаривают в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с водой, фильтруют и сушат, получая указанное в заголовке соединение (92 мг) в виде белого твердого

50 вещества. Т.пл. 280-282°C. МС: 502 (МН⁺).

(b) Действуя аналогично примеру 38(а) выше, но используя этил 3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]проп-2-енонат (сравнительный пример 47),

получают этил 3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-6-ил)фенил]пропионат в виде смолистого оранжевого вещества, которое используют непосредственно в следующей реакции. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,33 (1Н, с); 8,17 (1Н, с); 7,94 (1Н, с); 7,82 (1Н, д, $J=8,4$ Гц); 7,20 (1Н, д, $J=8,4$ Гц); 7,03 (1Н, с); 4,07 (2Н, кв, $J=7,6$ Гц); 3,38 (2Н, т, $J=7,1$ Гц); 3,00 (2Н, т, $J=7,1$ Гц); 2,70 (6Н, с); 1,19 (3Н, т, $J=7,1$ Гц).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 39

4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Действуя аналогично примеру 18, но используя 2-(1-*N*-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-4-метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (сравнительный пример 40), получают указанное в заголовке соединение в виде желто-коричневого твердого вещества. ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=8,49$ мин. МС:448 (MH^+).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 40

2-(1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-4-метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Перемешиваемый раствор диизопропиламина (0,21 мл) в тетрагидрофуране (5 мл), при -70°C и в атмосфере азота обрабатывают раствором *n*-бутиллития в гексанах (0,6 мл, 2,5М) в течение 5 мин, поддерживая при этом температуру ниже -65°C . После перемешивания в течение 1 часа смесь добавляют при -30°C к раствору 4-метокси-1-(1-толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (сравнительный пример 41, 280 мг) в тетрагидрофуране (10 мл), поддерживая при этом температуру ниже -25°C . В течение 1 часа раствору дают нагреться до -15°C , после чего добавляют раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (2,8 мл, 0,5М), поддерживая температуру ниже -10°C . Через 30 мин реакционную смесь обрабатывают тетракис(трифенилфосфин)палладием [0] (54 мг) и трет-бутиловым сложным эфиром 3-бром-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты (сравнительный пример 11(а), 152 мг) и перемешивают при 60°C в течение 16 часов, затем обрабатывают водой (30 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3х25 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли (2х15 мл), сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (45 мг) в виде пены белого цвета. ТСХ $R_F=0,34$ (этилацетат/пентан : 1/1). ВЭЖХ (СПОСОБ А): $R_T=9,72$ мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 41

4-Метокси-1-(1-толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Способ А: Смесь 4-нитро-1-(1-толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [сравнительный пример 9(б), 0,77 г] и безводного диметилформамида (25 мл) обрабатывают метоксидом натрия (0,17 г) и перемешивают при 50°C в течение 16 часов. Затем добавляют дополнительную порцию метоксида натрия (0,085 г) и перемешивание продолжают в течение 8 часов, затем диметилформамид удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают смесью вода/насыщенный раствор соли (1/1, 60 мл). Органическую часть сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и получая указанное в заголовке соединение в виде кремового твердого вещества. ВЭЖХ: $R_T=9,73$ мин. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,22 (1Н, д, $J=8,2$ Гц); 7,96 (2Н, д, $J=9,4$ Гц); 7,71 (1Н, д, $J=3,5$ Гц); 7,39 (2Н, д, $J=9,4$ Гц); 6,89 (1Н, д, $J=8,2$ Гц); 6,72 (1Н, д, $J=3,5$ Гц); 3,93 (3Н, с); 2,30 (3Н, с).

Способ В: К 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пирдину [2,3 г, сравнительный пример 64] в автоклаве из нержавеющей стали добавляют гидроксид натрия (2 г) и метанол (40 мл). Автоклав герметизируют и нагревают при 170°C в течение 8 часов. После охлаждения добавляют воду (100 мл) и смесь нейтрализуют, добавляя избыток таблеток твердого диоксида углерода (30 г). После концентрирования до суспензии и фильтрования остаток промывают дважды водой (5 мл), получая 4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде твердого вещества. К смеси 4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (5,85 г) в толуоле

(150 мл) и воды (150 мл) добавляют таблетки гидроксида калия (2,5 г), 4-метилбензолсульфонилхлорид (7,53 г) и гидросульфат тетра-н-бутиламмония (0,02 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов, затем четыре раза экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты концентрируют и затем подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (35:65, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 42

4-Фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин

Суспензию тетрафторбората 1-(2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-он)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридиния (сравнительный пример 43, 1 г) в тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывают раствором фенилмагнийбромида в тетрагидрофуране (9,6 мл, 1М), перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов перед добавлением воды (100 мл) и тетрагидрофуран удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют хлороформом (3x100 мл) и объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (99:1 об./об.), получая указанное в заголовке соединение (83 мг) в виде белого твердого вещества. МС: 195(МН⁺). ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,27 (1Н, д, J=4,1 Гц); 7,78 (2Н, д, J=8,2 Гц); 7,57 (3Н, м); 7,48 (1Н, т, J=8,2 Гц); 7,19 (1Н, д, J=3,5 Гц); 6,60 (1Н, с).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 43

Тетрафторборат 1-(2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-он)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридиния Смесь этил О-2,4,6-триметилсульфонилацетогидроксамата (28,5 г) в перхлоркислоте (160 мл, 70%) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляют дихлорметан (30 мл). Смесь выливают на смесь лед/вода (1 литр) и быстро экстрагируют трижды дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фракции дважды промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над сульфатом натрия. Затем органическую часть медленно добавляют к раствору 1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (11,8 г) в дихлорметане (100 мл). После фильтрования получают 2,4,6-триметилфенилсульфонат 1-амино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридиния, который используют непосредственно на следующей стадии.

Смесь 2,4,6-триметилфенилсульфоната 1-амино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридиния (16,6 г) и 3-ацетил-6-метил-2Н-пиран-2,4(3Н)диона (8,8 г) в концентрированной хлористоводородной кислоте (40 мл) перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов, затем охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этаноле (30 мл), разбавляют раствором тетрафторборной кислоты в диэтиловом эфире (54% об./об., 30 мл) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. После фильтрования получают указанное в заголовке соединение (15,0 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 247-248°C. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 9,24 (1Н, д, J=7,5 Гц); 9,13 (1Н, д, J=7,5 Гц); 8,08 (1Н, д, J=4,2 Гц); 7,93 (1Н, т, J=7,5 Гц); 7,22 (1Н, д, J=4,2 Гц); 6,83 (2Н, с); 1,96 (6Н, с).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 44

(а) диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)пропионовой 1,1-дикислоты

К раствору диметилмалоната (1,3 г) в N-метилпирролидиноне (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют гидрид натрия (0,39 г). Через 10 мин добавляют раствор [6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-7-ил)метилтриметиламмониййодида [1,12 г, сравнительный пример 45(а)], реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в воду (200 мл) и трижды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фракции сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (0,5 г) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 9,48 (1Н, с); 8,42 (1Н, с); 8,16 (1Н, с); 7,64 (2Н, д, J=9,0 Гц); 7,58 (2Н, д, J=9,0 Гц); 4,45 (1Н, т, J=8,2 Гц); 3,63 (2Н, д, J=8,2 Гц); 3,58 (6Н, с); 1,40 (9Н, с).

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 44(а) выше, но используя [6-(4-(1-

метил)этоксифенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид [сравнительный пример 45(b)], получают диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-(1-метил)этоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты в виде бежевого твердого вещества. МС: 398 (МН⁺). ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 10,1 (шс, 1Н); 8,41 (д, 1Н, J=2,3 Гц); 8,16 (д, 1Н, J=2,3 Гц); 7,62 (д, 2Н, J=8,21 Гц); 7,03 (д, 2Н, J=8,20 Гц); 4,64 (м, 1Н); 4,45 (т, 1Н); 3,78 (д, 1Н); 3,60 (с, 6Н); 1,41 (д, 6Н, J=4,41 Гц).

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 44(а) выше, но используя [6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид [сравнительный пример 45(с)], получают диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты в виде не совсем белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО 12,2 (с, 1Н); 8,4 (д, 1Н); 8,2 (д, 1Н); 7,8 (д, 2Н); 7,4 (д, 2Н); 4,4 (т, 1Н); 3,7 (с, 6Н); 3,6 (д, 2Н). МС: 357(МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 44(а) выше, но используя [6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид [сравнительный пример 45(d)], получают диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]пропионовой 1,1-дикислоты в виде не совсем белого твердого вещества МС: 369 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 45

(а)[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид К раствору [6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламина [0,8 г, сравнительный пример 46(а)] в тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при 40°С добавляют метилйодид (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов и растворитель выпаривают. Остаток растирают с толуолом (30 мл) и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества, которое используют немедленно без дополнительной очистки в следующей реакции.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 45(а) выше, но используя 6-(4-(1-метил)этоксифенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин [сравнительный пример 46(b)], получают [6-(4-(1-метил)этоксифенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид в виде бежевого твердого вещества, который используют немедленно без дополнительной очистки.

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 45(а) выше, но используя [6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин [сравнительный пример 46(с)], получают 6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 13,0 (с, 1Н); 8,5 (д, 1Н); 8,4 (д, 1Н); 7,7 (д, 2Н); 7,6 (д, 2Н); 3,1 (д, 2Н); 2,9 (с, 9Н). МС: 285 (МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 45(а) выше, но используя [6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин [сравнительный пример 46(d)], получают 6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилтриметиламмониййодид в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 297 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 46

(а)[6-(4-трет-бутилфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин К раствору диметиламина (15 мл 2М раствора в тетрагидрофуране) и уксусной кислоты (0,45 мл) при 0°С добавляют формальдегид (2,25 мл, 40% водный раствор). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют раствор 6-(4-трет-бутилфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [6,9 г, пример 1(w)] в тетрагидрофуране (400 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывают раствором гидроксида натрия, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью тетрагидрофурана и метанола (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (0,8 г) в виде желтого твердого вещества. МС: 309 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ А): R_T=1,93 мин.

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 46(а) выше, но используя 6-[4-(1-

метил)этоксифенил]-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [пример 1(аа)], получают 6-(4-(1-метил)этокси)фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин в виде бежевого твердого вещества.

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 46(а) выше, но используя 6-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [пример 1(ае)], получают [6-(4-фторфенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12,0 (с, 1Н); 8,5 (д, 1Н); 8,2 (д, 1Н); 7,7 (д, 2Н); 7,6 (д, 2Н); 3,9 (д, 2Н); 2,9 (с, 6Н). МС: 270(МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 46(а) выше, но используя 6-(4-метоксифенил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин [пример 1(аf)], получают [6-(4-метоксифенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-7-ил]метилдиметиламин в виде не совсем белого твердого вещества. МС: 282 (МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 47

Этил3-[2-диметиламино-5-(5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-6-ил)фенил]проп-2-енонат
 К раствору 6-(3-бром-4-диметиламино)фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазина [0,1 г, сравнительный пример 48] в безводном диметилформамиде (10 мл) в реактор Шленка добавляют этилакрилат (0,25 мл), ацетат палладия (II) (0,05 г), три-(2-метилфенил)фосфин (0,07 г) и трибутиламин (0,8 г). Реактор герметизируют и нагревают при 95°C в течение 24 часов, затем оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение еще 24 часов. Реакционную смесь гасят водой (150 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом магния. После концентрирования в вакууме полученную смолу оранжевого цвета растирают с толуолом, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,04 г). ТСХ: $R_F=0,46$ (этилацетат). ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 12,40 (1Н, с); 8,38 (1Н, с); 8,34 (1Н, с); 8,02 (1Н, д, $J=8,6$ Гц); 7,89 (1Н, д, $J=16,5$ Гц); 7,22 (1Н, д, $J=8,6$ Гц); 7,19 (1Н, с); 6,81 (1Н, д, $J=16,5$ Гц); 4,23 (2Н, кв, $J=7,1$ Гц); 2,78 (6Н, с); 1,30 (3Н, т, $J=7,1$ Гц).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 48

6-(3-бром-4-диметиламино)фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин
 К перемешиваемому раствору 4-(диметиламино)бензонитрила (2,19 г) в хлороформе (15 мл) добавляют пиридин (1,2 мл) и по каплям в течение 45 минут раствор брома (0,75 мл) в хлороформе (15 мл). После завершения добавления смесь перемешивают в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, промывают водой, насыщенным раствором соли и выпаривают, получая 3-бром-4-диметиламинобензонитрил в виде желтого масла, которое растворяют в тетрагидрофуране (25 мл). Тем временем перемешиваемый раствор диизопропиламина (2,7 мл) в тетрагидрофуране (50 мл) при -15°C и в атмосфере азота обрабатывают раствором н-бутиллития в гексанах (7,70 мл, 2,5М) в течение 30 мин, поддерживая при этом температуру ниже -10°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь обрабатывают метилпиазином (1,21 г) в течение 15 мин, затем перемешивают в течение 1 часа. В течение 1 часа добавляют раствор 3-бром-4-(диметиламино)бензонитрила, поддерживая температуру ниже -10°C. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов, затем оставляют выстаиваться в течение ночи, затем обрабатывают водой (10 мл). Тетрагидрофуран удаляют в вакууме, полученную смесь обрабатывают смесью воды и этилацетата (1:1 об./об.) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Полученный осадок отфильтровывают и промывают смесью вода/этилацетат (1:1 об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,0 г). ТСХ: $R_F=0,41$ (этилацетат).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 49

6-(3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метокси)фенил-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин
 Перемешиваемый раствор диизопропиламина (3,6 мл) в тетрагидрофуране (133 мл) при -15°C и в атмосфере азота, обрабатывают раствором н-бутиллития в гексанах (11,21 мл, 2,5М) в течение 30 мин, поддерживая при этом температуру ниже -10°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь обрабатывают метилпиазином (2,04 г) в

течение 15 мин, затем перемешивают в течение 1 часа и затем обрабатывают раствором 3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензонитрила (5,7 г, сравнительный пример 50) в тетрагидрофуране (20 мл) в течение 1 часа, поддерживая температуру ниже -10°C.

Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов, затем оставляют выстаиваться в течение ночи, затем обрабатывают водой (10 мл).

Тетрагидрофуран удаляют в вакууме и полученную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Два слоя разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фракции сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (32:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,62 г) в виде желто-коричневого твердого вещества, которое используют непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 8,12 (1H, c); 7,96 (1H, c); 7,44 (1H, д, J=8,2 Гц); 7,33 (1H, c); 6,93 (1H, д, J=8,2 Гц); 6,84 (1H, c); 3,63 (3H, c); 0,82 (9H, c); 0,01 (6H, c).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 50

3-трет-бутилдиметилсилилокси-4-метоксибензонитрил

Раствор изованилина (10,0 г) в диметилформамиде (100 мл) обрабатывают гидроксиламингидрохлоридом (9,14 г) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Диметилформамид удаляют при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом и водой. Водную фракцию экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фракции сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме, получая твердое вещество коричневого цвета, которое растворяют в тетрагидрофуране (200 мл). После обработки гидридом натрия (2,8 г) реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (10,9 г) в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь перемешивают в атмосфере азота в течение ночи. Смесь распределяют между водой и диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью пентана и дихлорметана (1:3, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (14,7 г) в виде бесцветного масла, которое используют немедленно в следующей реакции. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 7,30 (1H, д, J=8,0 Гц); 7,11 (1H, c); 7,01 (1H, c); 3,70 (3H, c); 0,81 (9H, c); 0,01 (6H, c).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 51

4-(1-метил)этоксibenзонитрил

Раствор 4-цианобензола (1 г) в гексаметилентетраамине (10 мл) перемешивают при комнатной температуре до растворения. Затем добавляют 25% водный гидроксид натрия (2,7 мл) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. По каплям добавляют 1-метилэтилийодид (5,71 г) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, затем выливают в воду (30 мл). Смесь экстрагируют трижды этилацетатом (30 мл) и объединенные органические экстракты промывают водой, затем насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,2 г) в виде белого твердого вещества. МС: 162 (МН⁺). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 7,58 (д, 2H, J=8,12 Гц); 6,84 (д, 2H, J=8,12 Гц); 4,62 (м, 1H); 1,38 (д, 6H, J=5,4 Гц).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 52

1H-5-циано-1-метил-2-(метилтио)имидазол

Раствор 1H-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-карбоксальдегида (0,76 г) [сравнительный пример 53(a)] в диметилформамиде (15 мл) обрабатывают гидроксиламингидрохлоридом (0,68 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Добавляют этилацетат и органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (0,47 г) в виде бежевого твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки. Т.пл. 115°C. МС: 154

(МН⁺).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 53

(а) 1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-карбоксальдегид

Перемешиваемый раствор 1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-илметанола (8,1 г)

5 [сравнительный пример 54] и диоксид марганца (28,97 г) в дихлорметане (160 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Дихлорметан выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (6,61 г) в виде желтого твердого вещества, которое используют немедленно в следующей реакции.

10 (б) Действуя аналогично сравнительному примеру 53(а) выше, но используя 1-метил-5-фенилпиразол-3-илметанол [сравнительный пример 66], получают 1-метил-5-фенилпиразол-3-карбальдегид. Т.пл. 106-108°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 54

1Н-1-метил-2-(метилтио)имидазол-5-илметанол

15 К перемешиваемой суспензии 1Н-1-метил-2-(тио)имидазол-5-илметанола (5 г) [сравнительный пример 55] в метаноле (500 мл) по каплям добавляют раствор гидроксида натрия (36 мл) при комнатной температуре. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. По каплям добавляют йодметан и перемешивание продолжают в течение 12 часов. После выпаривания метанола остаток растворяют в
20 дихлорметане и добавляют воду. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток кристаллизуют из эфира, получая указанное в заголовке соединение (4,3 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 51°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 55

25 1Н-1-метил-2-(тио)имидазол-5-илметанол

Смесь 12,8 г димера дигидроксиацетона, 20,7 г тиоцианата калия и 12,4 г метиламина добавляют к раствору 16 мл уксусной кислоты и 100 мл бутанола. Полученную смесь белого цвета перемешивают в течение 70 часов, после чего ее суспендируют в 50 мл воды и фильтруют. Твердую часть промывают водой (60 мл), затем диэтиловым эфиром (60 мл)
30 и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (16 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 204°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 56

(а) 3-циано-1-метил-1Н-индазол

Гидрид натрия (0,37 г, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляют к раствору 3-
35 циано-1Н-индазола (1,20 г, сравнительный пример 57) в безводном диметилформамиде (30 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь оставляют перемешиваться в течение 1 часа, затем обрабатывают метилйодидом (0,85 мл) и перемешивание продолжают в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают затем в смесь лед/вода (15 мл). Выпавшую в осадок твердую часть отфильтровывают, затем промывают водой и затем
40 сушат, получая указанное в заголовке соединение (0,80 г) в виде бежевого твердого вещества. Т.пл. 73°C. ¹Н ЯМР [(CD₃)₂SO]: δ 7,91 (м, 2Н); 7,60 (т, 1Н); 7,42 (т, 1Н); 4,21 (с, 3Н).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 56(а) выше, но используя 3-циано-4-фенил-1Н-пиррол [сравнительный пример 58], получают 3-циано-1-метил-4-фенил-1Н-
45 пиррол.

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 56(а) выше, но используя 2-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [полученный по способу, описанному I.A. Benages et al., J. Org. Chem. (1978), 43(22), 4273-6], получают 1-метил-2-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил в виде масла розового цвета. ТСХ: R_F=0,86 (этилацетат/дихлорметан, 1:1).

50 (д) Действуя аналогично сравнительному примеру 56(а) выше, но используя 5-метил-1Н-пиррол-3-карбонитрил [полученный по способу, описанному A. Padwa et al., J. Am. Chem. Soc. (1986), 108(21), 6739-46], получают 1,5-диметил-1Н-пиррол-3-карбонитрил в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 54°C. ТСХ: R_F=0,50 (этилацетат/циклогексан, 1:1).

(е) Действуя аналогично сравнительному примеру 56(а), но используя 4-метил-1Н-

пиррол-3-карбонитрил [полученный по способу, описанному A. R. Katritzky et al, Heterocycles (1997), 44, 67-70], получают 1,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбонитрил в виде желтого масла. ТСХ: $R_F=0,64$ (этилацетат/циклогексан, 1:1).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 57

3-циано-1Н-индазол

Раствор о-аминобензилцианида (0,5 г) в 1н. водной хлористоводородной кислоте (9,6 мл) обрабатывают 1н. водным раствором нитрита натрия (3,85 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин реакционную смесь фильтруют. Твердую часть перекристаллизовывают из этанола, получая указанное в заголовке соединение (0,4 г) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 138-140°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 7,89 (д, 1Н, $J=7,7$ Гц); 7,76 (д, 1Н, $J=7,9$ Гц); 7,48 (т, 1Н); 7,41 (т, Н).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 58

3-циано-4-фенил-1Н-пиррол

Раствор циннамонитрила (16,53 г) и (паратолуолсульфонил)метилизоцианида (25 г) в смеси эфира и диметилсульфоксида (450 мл, 2:1) добавляют по каплям к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (6,14 г, 60% дисперсия в минеральном масле) в эфире (50 мл). Происходит экзотермическая реакция. Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляют водой (500 мл) и смесь трижды экстрагируют эфиром (250 мл). Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают хроматографии на фильтре на слое диоксида кремния, элюируя смесью этилацетата и пентана (1 л, 1:4, об./об.), а затем смесью этилацетата и пентана (2 л, 2:3, об./об.). Фракции, содержащие нужное вещество, выпаривают и остаток суспендируют в пентане (500 мл) при перемешивании, затем фильтруют, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. Т.пл. 120-122°C. МС: 167 (MH^+).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 59

4-Пиразинил-1-бутен

Раствор литийдиизопропиламина [полученный из раствора бутиллития в гексанах (100 мл, 2,5М) и диизопропиламина (25,3 г) при -35°C] обрабатывают раствором 2-метилпиразина (23,5 г) в безводном тетрагидрофуране (300 мл) при -20°C. Смесь перемешивают при -20°C в течение 1 часа, затем охлаждают до -78°C и обрабатывают раствором аллилбромид (30,8 г) в безводном тетрагидрофуране (300 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение 2 часов, затем оставляют на ночь и затем обрабатывают насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), затем водой (200 мл). Затем смесь дважды экстрагируют эфиром (200 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, затем выпаривают. Остаток перегоняют, получая указанное в заголовке соединение (22 г) в виде бесцветного масла. Т. кипения 70°C/1 мм рт.ст.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 60

2-[5-(пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин

Смесь 2-[5-(1-бензилоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил]-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (1,7 г, сравнительный пример 61), этанола (53 мл) и палладия-на-углероде (0,35 г) перемешивают в присутствии водорода в течение 4 часов, затем оставляют выстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Через день добавляют дополнительное количество палладия-на-углероде (0,18 г, 10%) и перемешивание продолжают в присутствии водорода в течение еще 8 часов. После стояния при комнатной температуре в течение 4 дней реакционную смесь фильтруют через NuFlo и фильтровальную лепешку хорошо промывают этанолом.

Объединенные фильтрат и промывные фракции обрабатывают, используя палладий-на-углероде (0,35 г), и смесь перемешивают в присутствии водорода. Смесь фильтруют через NuFlo и осадок на фильтре хорошо промывают этанолом. Объединенные фильтрат и промывные фракции выпаривают и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (4:1, об./об.), получая указанное в

заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества. Т.пл. 82-85°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 61

2-[5-(1-бензилоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил]-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

Смесь бензил 1-[3,6-дигидро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) (2Н)пиридинкарбоксилата (2 г, получен по способу, описанному Р. Eastwood, Tetrahedron Letters, 2000, 41, pages 3705-3708), дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия [II] (0,25 г) и карбоната калия (2,42 г) в атмосфере азота обрабатывают раствором сложного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илового эфира трифторметансульфоновой кислоты [1,6 г, сравнительный пример 18(а)] в диметилформамиде (76 мл). Смесь нагревают при 80°C в течение 4 часов (по данным ТСХ исходное вещество все еще присутствует), затем обрабатывают дополнительным количеством сложного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илового эфира трифторметансульфоновой кислоты (0,15 г), затем нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 4 часов и затем оставляют при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют дополнительное количество сложного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-илового эфира трифторметансульфоновой кислоты [0,15 г, сравнительный пример 18(а)] и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение еще 4 часов, затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом и водой и водный слой трижды экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде вязкой жидкости светло-коричневого цвета, которую используют без дополнительной очистки.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 62

(а) 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил

Перемешиваемый раствор диизопропиламина (0,38 мл) в тетрагидрофуране (7 мл), при -70°C и в атмосфере азота, обрабатывают раствором *n*-бутиллития в гексанах (1,06 мл, 2,5М) в течение 5 мин, поддерживая при этом температуру ниже -65°C. После перемешивания в течение 20 мин смесь при -70°C добавляют к раствору 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрила (0,65 г, сравнительный пример 63) в тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивают при -70°C в течение 45 мин. Затем добавляют раствор йода (0,9 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при -70°C. Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа и перемешивают в течение 18 часов, затем обрабатывают водой (10 мл). Реакционную смесь выпаривают в вакууме и остаток распределяют между этилацетатом (75 мл) и водой (50 мл). Нерастворимое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (0,45 г) в виде белого твердого вещества. Фильтрат отделяют и органическую часть промывают последовательно насыщенным раствором тиосульфата натрия (2x30 мл), водой (30 мл) и насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток растирают с диэтиловым эфиром, получая дополнительное количество указанного в заголовке соединения (0,25 г) в виде кремового твердого вещества. ТСХ $R_F=0,43$ (этилацетат/гептан 1:1). МС: 424 (МН⁺).

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(а), но используя 4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 9(с)], получают 4-хлор-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде не совсем белой пены. МС: 432 (МН⁺). ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,25 (д, 1Н), 8,05 (д, 2Н), 7,3 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,1 (с, 1Н), 2,4 (с, 3Н).

(с) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(а), но используя 5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин [сравнительный пример 67], получают 2-йод-5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин в виде светло-коричневого

твердого вещества.

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a), но используя 4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 9(e)], получают 2-йод-4-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого
 5 вещества. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,43 (1H, д, $J=4,5$ Гц); 8,04 (2H, д, $J=8,2$ Hz); 7,98 (1H, д, $J=4,5$ Гц); 7,69 (2H, дд, $J=7,2, 1,9$ Гц); 7,56 (2H, тт, $J=7,2, 1,9$ Гц); 7,44 (2H, д, $J=8,2$ Гц); 7,42 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 6,92 (1H, д, $J=4,0$ Гц), которое используют без дополнительной очистки.

(e) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a), но используя трет-бутиловый
 10 эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [сравнительный пример 9(f)], подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (1:4, об./об.), получают трет-бутиловый эфир 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты, в виде темного масла. МС: 499 (MH^+).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a), но используя 4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 9(g)], получают 2-йод-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желто-коричневого твердого вещества, которое используют без дополнительной очистки.

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a) выше, но используя 3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 9(h)], получают 2-йод-3-метил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде бежевого твердого
 20 вещества. Т.пл. 175°C . ТСХ: $R_F=0,69$ (этилацетат/циклогексан, 1:1).

(h) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a) выше, но используя 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный
 25 пример 9(i)], получают 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого вещества. Т.пл. $166-167^\circ\text{C}$. МС: 494 (MH^+).

(i) Действуя аналогично сравнительному примеру 62(a) выше, но используя 4-метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 41], получают 2-йод-4-метокси-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде белого твердого
 30 вещества. МС: 429 (MH^+). ВЭЖХ (Способ С) $R_T=4,74$ мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 63

1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил

Смесь тетрафторбората 1-(2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-4-он)-1H-пирроло[2,3-b]пиридиния (сравнительный пример 43, 5,0 г) и воды (80 мл) обрабатывают насыщенным
 35 водным раствором цианида калия (25 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляют раствор толуол-4-сульфонилхлорида (2,9 г) в толуоле (100 мл), раствор гидроксида натрия (4,0 г) в воде (10 мл) и гидросульфата тетрабутиламмония (0,05 г) и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь фильтруют через целит и разделяют. Водный слой трижды экстрагируют этилацетатом (50 мл) и объединенные органические фракции промывают водой (50 мл),
 40 насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (3/7, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г) в виде белого твердого вещества. ТСХ: $R_F=0,60$ (этилацетат/гептан, 3:7); ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 8,54 (1H, д, $J=4,7$ Гц); 8,08 (2H, д, $J=8,2$ Гц); 7,95 (1H, д, $J=3,6$ Гц); 7,44 (1H, д, $J=4,3$ Гц); 7,31 (2H, д, $J=8,2$ Гц); 6,82 (1H, д, $J=3,3$ Гц); 2,39 (3H, с);
 45 и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил (0,13 г) в виде белого твердого вещества. ТСХ $R_F=0,24$ (этилацетат/гептан 3:7); ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: δ 10,19 (1H, с); 8,44 (1H, д, $J=4,6$ Гц); 7,59 (1H, м); 7,40 (1H, д, $J=4,6$ Гц); 6,78 (1H, м).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 64

4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

1H-пирроло[2,3-b]пиридин-N-оксид (10,0 г, сравнительный пример 65) в оксихлорида фосфора (75 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов. Избыток

оксихлорида фосфора выпаривают и остаток помещают в воду, pH раствора доводят до 8-9. Полученный осадок отфильтровывают и сушат на воздухе, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (10,2 г). МС: 152 (МН⁺). ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8,2 (д, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,2 (д, 2H); 6,6 (д, 2H).

5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 65

1H-пирроло[2,3-b]пиридин-N-оксид

Раствор 3-хлорпербензойной кислоты (224,3 г) в дихлорметане (1500 мл) охлаждают до 0°C. К раствору по каплям добавляют 1H-пирроло[2,3-b]пиридин (59,1 г) в дихлорметане (500 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при 10 комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрируют, разбавляют метанолом (1500 мл) и обрабатывают 10% раствором карбоната калия в воде (300 мл). Суспензию фильтруют и фильтрат упаривают досуха. Остаток очищают хроматографически на нейтральном оксиде алюминия, используя 20% метанол в дихлорметане, получая указанное в заголовке соединение в виде желто-коричневого твердого вещества (47,0 г). 15 МС: 135 (МН⁺). ¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 13,1 (с, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,4 (д, 1H); 7,0 (м, 1H); 6,55 (д, 1H).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 66

1-метил-5-фенилпиразол-3-илметанол

Перемешиваемую суспензию боргидрида натрия (1,28 г) в безводном тетрагидрофуране 20 (80 мл) обрабатывают хлоридом кальция (1,88 г). Смесь перемешивают в течение 1 часа, затем обрабатывают раствором этил 1-метил-5-фенилпиразол-3-илкарбоксилата (5,2 г, полученного по способу, описанному Martins et al., J. Heterocycl. Chem. (1999), 36(1), 217-220) в безводном тетрагидрофуране (40 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 дней и при температуре кипения с обратным 25 холодильником в течение 8 часов смесь обрабатывают раствором гидроксида натрия (50 мл, 1 н.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выпаривают для удаления органических растворителей и затем трижды экстрагируют дихлорметаном (140 мл). Объединенные экстракты промывают водой, затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде 30 белого твердого вещества. Т.пл. 95-99°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 67

(а) 5-фенил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

Смесь фенилбороновой кислоты (1,74 г), 5-бром-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5 г, сравнительный пример 9(d)), (тетракис)трифенилфосфинпалладия[0] 35 (0,49 г) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (133 мл) и диметилформамида (266 мл) в атмосфере азота нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через Hyflo и затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом (50 мл) и водой (25 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (25 мл). Объединенные органические фазы 40 промывают водой (25 мл), затем насыщенным раствором соли (20 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью пентана и эфира (1;1, об./об.), получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Т.пл. 151-152°C. МС: 335 (МН⁺).

(b) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используют 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-бороновую кислоту [сравнительный пример 74(b)] и трет-бутиловый эфир 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [сравнительный пример 62(e)] и подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и гептана (3:7, об./об.), получают трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b] 50 пиридин-4-карбоновой кислоты в виде желтого масла. МС: 518 (МН⁺).

(c) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используя пиридин-3-бороновую кислоту и сложный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 18(c)], получают 4-(пиридин-3-

ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 162-163°C. МС: 196 (МН⁺).

(d) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используя 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-бороновую кислоту [сравнительный пример 74(b)] и 2-йод-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 62(f)] и подвергая неочищенный продукт хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получают 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде желтого масла. МС: 495 (МН⁺).

(e) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используя 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-бороновую кислоту [сравнительный пример 74(b)] и 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил [сравнительный пример 62(a)] и подвергая неочищенный продукт хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, получают 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил в виде твердого вещества зелено-коричневого цвета. МС: 443 (МН⁺).

(f) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используя смесь 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-бороновой кислоты и 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-2-бороновой кислоты [сравнительный пример 74(a)] и сложный 1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-иловыйэфир трифторметансульфоновой кислоты [сравнительный пример 71], получают смесь 2-(1-N-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина и 2-(1-N-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.

(g) Действуя аналогично сравнительному примеру 67(a), но используя 2-йод-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [сравнительный пример 10(a)] и 1-трет-бутилоксикарбонил-1H-пиррол-2-бороновой кислоты, получают 2-(1H-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде коричневого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,25 (дихлорметан). МС: EI (70 эВ); m/z 337 M⁺ (80%); 182(100%); 155 (20%).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 68

Трет-бутиловый эфир 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты

Перемешиваемую суспензию 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (0,2 г, сравнительный пример 69) в безводном диметилформамиде (5 мл), в атмосфере азота, обрабатывают 1,1'-карбонилдиимидазолом (0,2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа полученный раствор желто-коричневого цвета обрабатывают трет-бутанолом (260 мкл) и DBU (203 мкл). Смесь перемешивают при 40°C в течение ночи, затем выпаривают. Остаток распределяют между водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл) и затем водный слой дважды экстрагируют этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фракции дважды промывают насыщенным раствором соли (10 мл), затем сушат над сульфатом натрия и выпаривают, получая указанное в заголовке соединение (0,21 г) в виде желтого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 69

1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновая кислота

Раствор метилового эфира 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты [1,8 г, сравнительный пример 19(c)] в метаноле (60 мл) обрабатывают раствором гидроксида натрия (25 мл, 2 н.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем выпаривают. Остаток обрабатывают водой (50 мл) и pH смеси доводят до 3-4, добавляя хлористоводородную кислоту. Полученное твердое вещество желтого цвета фильтруют, затем хорошо промывают водой и затем сушат, получая указанное в заголовке соединение (1,1 г) в виде желтого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 70

2-(5-метокси-1H-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

Перемешиваемый раствор 2-(1-N-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин [2,2 г, сравнительный пример 67(f)] в

дихлорметане (150 мл) обрабатывают трифторуксусной кислотой (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь выливают в воду (300 мл) и смесь нейтрализуют, добавляя бикарбонат натрия. Водную фазу отделяют и экстрагируют дихлорметаном (100 мл). Объединенную органическую фазу и экстракт промывают насыщенным раствором соли (100 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток растирают с пентаном, получая твердое вещество желто-коричневого цвета (1,7 г), которое нагревают с этилацетатом (50 мл). Нерастворившееся вещество хорошо промывают этилацетатом, получая указанное в заголовке соединение (0,8 г). Т.пл. 226-227°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 71

Сложный 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Раствор 2,3-дигидро-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-она (11,7 г, сравнительный пример 72) и диизопропилэтиламина (8,5 мл) в дихлорметане (500 мл) охлаждают до 0°C и в атмосфере азота обрабатывают по каплям трифторметансульфовым ангидридом (6,4 мл). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, затем обрабатывают водой (300 мл). Водную фазу нейтрализуют, добавляя бикарбонат натрия, затем экстрагируют дважды дихлорметаном (200 мл). Объединенные экстракты и органическую фазу из реакционной массы сушат над сульфатом магния, затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана (1:4, об./об.), получая после растирания с пентаном и петролейным эфиром указанное в заголовке соединение (9,08 г) в виде белого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 72

2,3-дигидро-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он

Раствор 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбальдегида (24,3 г, сравнительный пример 73) в дихлорметане (700 мл) в атмосфере азота и при 5°C обрабатывают 3-хлорпербензойной кислотой (26,7 г, 70%). После перемешивания при 5°C в течение 16 часов добавляют дополнительную аликвоту 3-хлорпербензойной кислоты (15 г, 70%) и перемешивание продолжают в течение еще 6 часов при 5°C. Реакционную смесь затем обрабатывают раствором сульфита натрия (1 л, 10%). Органическую фазу отделяют и водную фазу дважды экстрагируют дихлорметаном (200 мл). Объединенную органическую фазу и экстракты промывают водой (400 мл), сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя вначале смесью этилацетата и пентана (1:3, об./об.), а затем смесью дихлорметана и метанола (95:5, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (11,7 г) в виде оранжевого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 73

1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбальдегид

Раствор литийдиизопропиламина {получен обработкой раствора диизопропиламина (33,6 мл) в тетрагидрофуране (250 мл) бутиллитием в гексанах (70,4 мл, 2,5М) при -35°C}, обрабатывают по каплям раствором 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [40 г, сравнительный пример 9(а)] в безводном тетрагидрофуране (250 мл) при -75°C, поддерживая при этом температуру реакции ниже -60°C. После перемешивания при -75°C в течение 3 часов, реакционную смесь оставляют нагреваться до 5°C в течение 2 часов, затем снова охлаждают до -75°C и затем обрабатывают диметилформамидом (62 мл). Реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа, затем выливают в хлористоводородную кислоту (800 мл, 1%) и затем выпаривают для удаления тетрагидрофурана. Полученную суспензию фильтруют, твердую часть промывают водой, сушат и затем подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, получая указанное в заголовке соединение (24,37 г) в виде белого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 74

(а) 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-3-бороновая кислота и 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-2-бороновая кислота

Раствор 1-трет-бутилоксикарбонил-3-бром-5-метокси-1Н-индол [6 г, сравнительный пример 11(а)] в безводном тетрагидрофуране (100 мл) охлаждают до -80°C и в атмосфере азота обрабатывают раствором трет-бутиллития в пентане (22,6 мл, 1,5М). После перемешивания при -80°C в течение 2 мин смесь затем обрабатывают трибутилборатом (5,9 мл) и перемешивание продолжают при -80°C в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляют затем нагреваться до 0°C , затем осторожно обрабатывают хлористоводородной кислотой (50 мл, 1М), затем дважды экстрагируют этилацетатом (75 мл). Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), затем сушат над сульфатом магния и выпаривают, получая смесь 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-3-бороновой кислоты и 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-2-бороновой кислоты (6,2 г) в виде масла коричневого цвета. МС: 291 (M^+). Это вещество используют непосредственно без дополнительной очистки.

(б) Действуя аналогично сравнительному примеру 74(а), но осуществляя реакцию при -100°C , получают 1-трет-бутилоксикарбонил-5-метокси-1Н-индол-3-бороновую кислоту в виде масла коричневого цвета. МС: 291 (M^+). Это вещество используют непосредственно без дополнительной очистки.

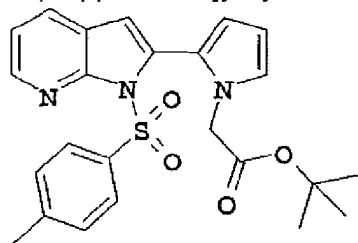
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 75

Трет-бутиловый эфир 4-(4-цианофенилпиперазин-1-карбоновой кислоты

Смесь 4-фторбензонитрила (3,6 г) и N-трет-бутилоксикарбонилпиперазина (5,58 г) в ацетонитриле (60 мл) нагревают при 80°C в течение 72 часов. Реакционную смесь охлаждают комнатной температуры и затем обрабатывают смесью бикарбоната натрия и этилацетата (300 мл, 1:1, об./об.). Органическую фазу отделяют и затем выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептана и этилацетата (с 3:7 до 1:1, об./об.) получая указанное в заголовке соединение (2 г) в виде белого твердого вещества.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 76

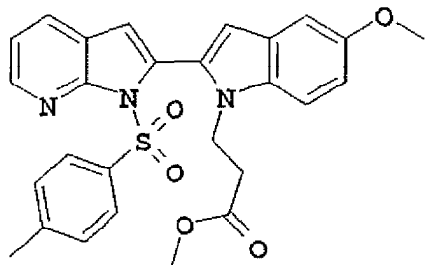
Трет-бутиловый эфир [2-(1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиррол-1-ил]уксусной кислоты



Раствор 2-(1Н-пиррол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [1,15 г, сравнительный пример 67(г)] в безводном тетрагидрофуране (40 мл) в атмосфере аргона и при комнатной температуре обрабатывают гидридом натрия (163 мг, 60% дисперсия в масле), затем по каплям раствором трет-бутилбромацетата (1,33 г) в безводном тетрагидрофуране (4 мл). Смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре, затем обрабатывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл) и затем экстрагируют этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывают водой (15 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают. Остаток растирают с эфиром и фильтруют, получая указанное в заголовке соединение (1,19 г) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС; Способ С: $R_T=4,31$ мин, 452,18 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 77

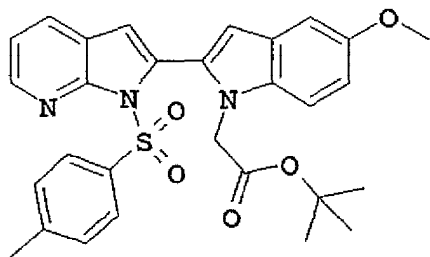
Метилловый эфир 3-[5-метокси-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)индол-1-ил]пропионовой кислоты



Раствор 2-(5-метокси-1H-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]
 пиридина [582 мг, сравнительный пример 70] в безводном диметилформамиде (40 мл)
 обрабатывают метил 3-бромпропионатом (610 мкл) и карбонатом калия (387 мг).
 Реакционную смесь нагревают при перемешивании при 92°C в течение 48 часов, затем
 обрабатывают дополнительными аликвотами метил 3-бромпропионата (458 мкл) и
 карбоната калия (580 мг), затем нагревают при перемешивании в течение дополнительного
 периода в 24 часа, затем обрабатывают дополнительными аликвотами метил 3-
 бромпропионата (153 мкл) и карбоната калия (193 мг) и затем нагревают при
 перемешивании в течение дополнительных 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до
 комнатной температуры и затем выпаривают. Остаток распределяют между этилацетатом
 и водой. Органическую фазу промывают водным раствором хлористоводородной кислоты
 (1 н.), затем водным раствором гидроксида натрия (1 н.), затем сушат над сульфатом
 магния и выпаривают, получая масло коричневого цвета (700 мг), которое очищают,
 используя ЖХ-МС с отсеканием фракций (за 34 ввода), получая указанное в заголовке
 соединения (433 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ С: $R_T=4,16$ мин,
 $504,07 [M+H]^+$.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 78

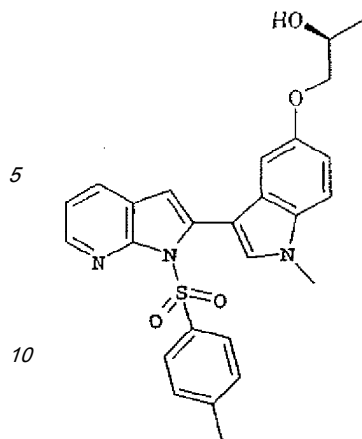
Трет-бутиловый эфир 3-[5-метокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-(толуол-4-
 сульфонил)индол-1-ил]уксусной кислоты



Раствор 2-(5-метокси-1H-индол-2-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]
 пиридина [20 мг, сравнительный пример 70] в безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) в
 атмосфере аргона обрабатывают гидридом натрия (3 мг, 60% дисперсия в масле), затем
 смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем обрабатывают
 трет-бутилбромацетатом (14 мкл) и смесь перемешивают в течение 3 дней при комнатной
 температуре. Реакционную смесь обрабатывают этилацетатом (2 мл) и несколькими
 каплями насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органическую фазу затем сушат
 над сульфатом магния, затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединения (22
 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: Способ С: $R_T=4,44$ мин, $532,1 [M+H]^+$.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 79

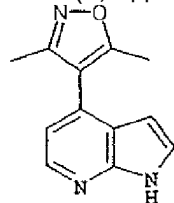
1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-
 илокси}пропан-2-ол



К раствору 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-илокси}пропан-2-она [0,2 г, сравнительный пример 23(e)] в безводном тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляют (-)диизопинокамфеилборонхлорид (0,3 г). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при -78°C и затем при -20°C в течение еще 5 часов. Реакционную смесь выливают в воду (40 мл), обрабатывают твердым бикарбонатом натрия (1,0 г) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, перед экстрагированием этилацетатом (2x25 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (30 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), затем сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом и пентаном (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла. ТСХ: $R_f=0,22$ (этилацетат/пентан 1:1).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 80

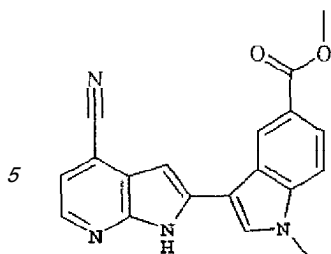
4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



К раствору сложного 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-илового эфира трифторметансульфоновой кислоты [4,05 г, сравнительный пример 18(g)] и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (2,31 г) в диметилформамиде (100 мл) добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий[0] (0,1 г) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют через целит. Фильтрат выпаривают досуха и остаток распределяют между этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фракции дважды промывают насыщенным раствором соли (30 мл), затем сушат над сульфатом магния и затем выпаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде масла оранжевого цвета, которое используют немедленно без дополнительной очистки при получении соединения сравнительного примера 9(i).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 81

Метилловый эфир 3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислот



Смесь метилового эфира 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты, [0,4 г, сравнительный пример 2(r)], порошка цинка (0,05 г), цианида цинка (0,117 г), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (каталитич.) и N,N-диметилацетамидом (8 мл) нагревают при 130-150°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют и осадок промывают диметилформамидом (2 мл). Фильтрат разбавляют этилацетатом (120 мл) и раствор экстрагируют водой (2x20 мл). Объединенные органические слои выпаривают и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептана и этилацетата (7:3 об./об.) с переходом к чистому этилацетату, получая указанное в заголовке соединение (0,12 г) в виде твердого вещества ярко желтого цвета. МС: 331 (МН⁺). ВЭЖХ (Способ С): R_T=4,01 мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 82

Трет-бутиловый эфир 6-бензилокси-3-йод-5-метоксииндол-1-карбоновой кислоты
Раствор 6-бензилокси-5-метоксииндола (1,90 г, полученный по способу, описанному Benigni, J.D. and Minnis, R.L., J. Heterocycl. Chem. 1965, 2, 387 and Sinhababu, A.K. and Borchardt, R.T., J. Org. Chem. 1983, 48, 3347) в безводном диметилформамиде (37,5 мл) обрабатывают измельченным гидроксидом калия (1,24 г) и раствором йода (1,96 г) в безводном диметилформамиде (37,5 мл), который добавляют по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывают 4-диметиламинопиридином (69 мг), затем раствором ди-трет-бутилдикарбоната (2,05 г) в безводном диметилформамиде и перемешивание продолжают в течение еще 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор сульфита натрия (0,2%). Водную фазу трижды экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (100 мл), затем насыщенным раствором соли (100 мл), затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана и этилацетата (1:9, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (3,35 г) в виде белого твердого вещества. ТСХ: R_F=0,58 (дихлорметан). МС: EI (70 эВ); m/z=479 M⁺ (45%); 423 (100%); 332 (75%).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 83

2-(6-гидроксид-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин

Раствор 2-(6-бензилокси-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [1,24 г, сравнительный пример 13(p)] в ацетонитриле (100 мл) обрабатывают йодтриметилсиланом (820 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают водой (40 мл) и смесь трижды экстрагируют дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (40 мл), затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана и этилацетата (1:1, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (686 мг) в виде пены белого цвета. ТСХ: R_F=0,27 (циклогексан/этилацетат: 1/1). МС: EI(70 эВ); m/z=447 M⁺ (45%); 292 (100%).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 84

2-(6-изопропокси-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин

Карбонат калия (70 мг) добавляют к раствору 2-(6-гидрокси-5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина [112 мг, сравнительный

пример 83] в безводном диметилформамиде (5 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Смесь оставляют перемешиваться в течение 10 мин, затем обрабатывают 2-бромпропаном (66 мкл) и нагревают при 70°C в течение 3 часов. Затем добавляют дополнительные порции карбоната калия (70 мг) и 2-бромпропана (66 мкл) и смесь перемешивают и нагревают при 70°C в течение 4 часов. Охлажденную реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и трижды экстрагируют этилацетатом (40 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20 мл), затем сушат над сульфатом магния и выпаривают. Остаток коричневого цвета подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексана и этилацетата (3:2, об./об.), получая указанное в заголовке соединение (56 мг) в виде не совсем белой пены. ТСХ: $R_f=0,47$ (циклогексан/этилацетат, 1/1). МС: $Cl(NH_3)$; $m/z=490$ MH^+ .

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 85

Комплекс метил 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-индол-5-карбоксилат/3-бороновая кислота К раствору ацетата ртути (0,72 г) в ледяной уксусной кислоте (25 мл) при комнатной температуре добавляют метиловый эфир 1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты [0,75 г, сравнительный пример 9(j)] и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов и оставляют выстаиваться в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и перемешивают в течение еще трех часов. Полученное твердое вещество белого цвета отфильтровывают, промывают водой (2x10 мл) и сушат, получая метил 3-ацетомеркурио-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-индол-5-карбоксилат (1,1 г). К раствору производного ацетата ртути (1,1 г) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) в атмосфере азота добавляют комплекс боран/тетрагидрофуран (15 мл 1,0М раствор в тетрагидрофуране). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часа перед тем, как осторожно добавляют воду (5 мл), при этом охлаждая на водяной бане. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют до 25 мл перед разбавлением этилацетатом (75 мл). Органическую фракцию промывают водой (30 мл) и насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом магния и упаривают до 10 мл. Продукт осаждают, добавляя небольшое количество пентана. Полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают пентаном, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,5 г). Т.пл.: 188-190°C.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 86

1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ол

4-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин [80 г, сравнительный пример 64] обрабатывают 10% водным раствором гидроксида натрия (330 г) и нагревают до 180°C в течение 8 часов в аппарате Парра с магнитной мешалкой. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и избыток гидроксида натрия нейтрализуют большим избытком таблеток твердого диоксида углерода. Нерастворившееся исходное вещество удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток экстрагируют горячим метанолом (3x1000 мл). Объединенные метанольные экстракты концентрируют и остаток подвергают флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметана и метанола (9:1 об./об. до 4:1 об./об.), получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (63 г). ТСХ: $R_f=0,32$ (дихлорметан/метанол 4/1).

МЕТОДИКИ АНАЛИЗОВ IN VITRO

А. МЕТОДИКИ АНАЛИЗОВ IN VITRO ДЛЯ SYK

1. Ингибирующее действие соединений на Syk киназу

Ингибирующее действие соединений на Syk киназу определяют, используя флуоресцентный анализ с разрешением во времени.

Каталитический домен Syk киназы (остатки A340-N635) экспрессируется как гибридный белок в дрожжевых клетках, и его очищают до гомогенности. Активность киназы определяют в 50 мМ Tris-HCl буфере pH 7,0, содержащем 50 мМ NaCl, 5 мМ $MgCl_2$, 5 мМ $MnCl_2$, 1 мкМ аденозинтрифосфата и 10 мкМ синтетического пептида

Биотин-(β -аланин)₃-DEEDYEIPP-NH₂. Ферментативную реакцию заканчивают, добавляя буфер, содержащий 0,4М KF, 133 мМ EDTA, pH 7,0, содержащий конъюгат стрептавидин-

XL665 и моноклональное фосфоспецифическое антитело, конъюгированное с криптопептидом европия (Eu-K). Характеристики двух флуорофоров, XL-665 и Eu-K представлены у G.Mathis et al., *Anticancer Research*, 1997, 17, pages 3011-3014. Специфический долговременный сигнал XL-665, возникающий только в том случае, когда синтетический пептид фосфорилируется Syk, регистрируют с помощью анализатора Packard Discovery Microplate или с помощью считывающего устройства для микропланшетов LJI Biosystems Analyst AD. Ингибирование syk активности соединениями настоящего изобретения выражают как процент ингибирования контрольной активности, проявленной в отсутствие тестовых соединений.

Конкретные соединения настоящего изобретения ингибируют syk активность при значениях IC_{50} в интервале концентраций от 100 микромолей до 3 наномолей. Предпочтительные соединения настоящего изобретения ингибируют syk активность при IC_{50} в интервале концентраций от 100 наномолей до 3 наномолей. Особенно предпочтительные соединения настоящего изобретения ингибируют syk активность при IC_{50} в интервале концентраций от 10 наномолей до 3 наномолей.

2. Антиген-индуцированная дегрануляция клеток Rat Basophilic лейкемии (RBL) по данным выделения $[^3H]$ 5-гидрокситриптамина (серотонина)

2.1 Клеточная культура, введение меток в RBL-2H3 клетки и осуществление анализа.

Метод А: Для каждого из рабочих 24-луночных культуральных планшетов, 6×10^6 клеток RBL-2H3 клеток промывают и снова суспендируют в 15 мл DMEM-10, содержащей 25 мкл 1 мКи/мл $[^3H]$ -серотонина (0,5 мКи/мл конечная концентрация) и 1 мкг/мл (15 мл) анти-DNP IgE. В каждую лунку 24-луночного планшета добавляют 0,5 мл клеточной суспензии. Клетки инкубируют в течение 2 дней при 37°C, до тех пор пока они не достигают конfluence. Среду осторожно отсасывают из каждой лунки и затем клетки промывают аналитическим буфером. Затем в каждую из трех повторяющихся лунок добавляют конечный объем 200 мл аналитического буфера (+ или - тестовые соединения в соответствующих концентрациях). Затем во все лунки добавляют по 100 нг/мл DNP (антиген) (исключая негативные контрольные лунки, т.е. для определения спонтанного выделения $[^3H]$ -серотонина в отсутствие перекрестного взаимодействия рецепторов). Клетки инкубируют в течение 30 минут при 37°C и реакцию останавливают, перенося 100 мкл надосадочной жидкости из каждого из образцов в жидкостной сцинтилляционный микротитровальный планшет, который хранят на льду. Затем в каждую лунку микротитровального планшета добавляют 200 мкл сцинтиллянта-40 и значения считывают с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Topcount Liquid Scintillation Counter.

Метод В: RBL-2H3 клетки содержат в T75 колбах при 37°C и 5% CO_2 и осуществляют пассирование каждые 3-4 дня. Для сбора клеток используют 5 мл трипсин-EDTA для однократной промывки колбы, затем 5 мл трипсина добавляют в каждую колбу и инкубируют при комнатной температуре в течение 2 минут. Затем клетки переносят в ампулу, содержащую 14 мл среды, осаждают при 1100 об/мин при комнатной температуре в течение 5 минут и снова суспендируют в 2×10^5 /мл. Клетки сенсibilизируют, добавляя 1 мкл DNP-специфического IgE на каждые 10 мл клеток. В каждую из лунок плоскодонного 96-луночного планшета добавляют 200 мкл клеток (40000 клеток/лунка) и планшет инкубируют в течение ночи при 37°C и 5% CO_2 . На следующий день соединения приготавливают в 100% ДМСО при 10 мМ. Затем каждое соединение разводят в отношении 1:100 в аналитическом буфере и затем разводят далее в 1% ДМСО-аналитическом буфере до достижения конечной концентрации 0,03-30 мМ. В каждую лунку добавляют по 80 мкл аналитического буфера, а затем 10 мкл разбавленного соединения. Инкубирование осуществляют в течение 5 минут. В каждую лунку добавляют 10 мкл DNP-HSA (100 нг/мл) и инкубируют при 37°C (без CO_2) в течение 30 минут. В качестве одного контроля один 1% ДМСО (без соединения) добавляют в набор лунок для определения полного выделения. В качестве другого контроля вместо DNP-HAS добавляют буфер для определения аналитического фона. После 30 минут инкубирования надосадочные жидкости переносят в новый 96-луночный планшет. В каждую лунку аналитического планшета добавляют 50 мкл

надосадочной жидкости. В каждую лунку аналитического планшета добавляют 100 мкл раствора субстрата и инкубируют при 37°C в течение 90 минут. Для остановки реакции добавляют 50 мкл 0,4М раствора глицина и результаты считывают при 405 нм, используя считывающее устройство Molecular Devices SpectraMax 250.

5 2.2 Обработка результатов

Метод А

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ s.e.m. для каждого набора трех повторяющихся лунок.

(ii) Максимальную реакцию дают лунки с позитивным контролем, содержащие антиген (10 нг/мл), но без соединения,

10 (iii) Минимальную реакцию дают контрольные лунки, которые не содержат ни антигена, ни соединения,

(iv) Используя эти значения как максимальную (100%) и минимальную (0%) величины соответственно, результаты нормируют, получая процент от максимальной реакции,

(v) Строят кривую зависимости реакции от дозы и рассчитывают величину ИК₅₀ для

15 соединения.

Метод В

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ SD для каждого набора трех повторяющихся лунок,

(ii) Максимальную реакцию дают лунки с позитивным контролем, содержащие антиген (100 нг/мл) но без соединения,

20 (iii) Минимальную реакцию дают контрольные лунки, содержащие буфер (без антигена) и без соединения,

(iv) Используя эти значения как максимальную (100%) и минимальную (0%) величины соответственно, экспериментальные результаты рассчитывают, получая процент от максимальной реакции (обозначаемый как % от контроля),

25 (v) Строят кривую зависимости реакции от дозы и рассчитывают величину ИК₅₀ для соединения, используя программное обеспечение Prism GraphPad и нелинейный регрессионный анализ методом наименьших квадратов.

Соединения настоящего изобретения ингибируют антиген-индуцируемую дегрануляцию клеток лейкемии Rat Basophilic (RBL) при ИК₅₀ в интервале значений от 100 микромолей до

30 0,01 микромоля.

В. МЕТОДИКА АНАЛИЗА IN VITRO ДЛЯ KDR

1. Ингибирующие действия соединений на KDR

Ингибирующие действия соединений на анализ фосфорилирования KDR-субстрата определяют, используя флэш-планшетный анализ (96-луночные планшеты, New England Nuclear).

35 Цитоплазмический домен фермента человека был клонирован в виде гибрида глутатион S-трансферазы (GST) в В бакуловирусный вектор экспрессии pFastBac, меченый GST (считывающая рамка). Белок был экспрессирован в SF21 клетки и очищен до примерно 60% гомогенности.

40 Активность киназы определяют в 20 мМ натриевой соли 4-морфолинпропансульфоновой кислоты, 10 мМ MgCl₂, 10 мМ MnCl₂, 1 мМ дитиотреитола, 2,5 мМ этиленгликольбис(бета-аминоэтилэфир)-N,N'-тетрауксусной кислоты, 10 мМ β-глицерофосфата, pH 7,2, содержащего 10 мМ MgCl₂, 100 мкМ Na₃VO₄, 1 мМ NaF. 10 мкл соединения добавляют к 70 мкл киназного буфера, содержащего 100 нг фермента рецептора домена киназы (KDR) при 4°C. Реакцию начинают, добавляя 20 мкл раствора, содержащего 2 мкг

45 субстрата (SH2-SH3 фрагмент PLCγ, экспрессированный как GST гибридный белок), 2 мкКюри γ -³²P[ATP] и 2 мкМ холодного ATP. После одного часа инкубирования при 37°C реакцию останавливают, добавляя 1 объем (100 мкл) 200 мМ EDTA. Затем аналитический буфер сливают и лунки трижды промывают 300 мкл забуференного фосфатом солевого

50 раствора. Радиоактивность определяют в каждой лунке, используя прибор Packard Model Top Count NXT.

Фоновый сигнал определяют из радиоактивностей четырех повторяющихся лунок, содержащих радиоактивный ATP и один субстрат в киназном буфере.

Контрольную активность определяют, измеряя радиоактивность четырех повторяющихся

лунок, содержащих полный аналитический коктейль ($\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP], KDR и PLC γ субстрат) при отсутствии тестового соединения. Ингибирование KDR активности соединением настоящего изобретения выражают как процент ингибирования контрольной активности, которая проявляется в отсутствие тестового соединения.

5 SU5614 1 мкМ (Calbiochem) включен в каждый планшет в четырех экземплярах в качестве контроля ингибирования. ИК₅₀ рассчитывают для соединений настоящего изобретения, строя кривую зависимости доза-ответ. ИК₅₀ соответствует концентрации соединения настоящего изобретения, которая вызывает 50% ингибирование активности киназы.

10 Конкретные соединения настоящего изобретения ингибируют KDR активность при значениях ИК₅₀ в интервале от 100 микромолей до 0,3 микромолей.

2. Клеточная активность на эндотелиальных клетках

2.1 Ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток микрососудов кожи человека (HDMEC), зависящих от факторов роста эндотелия сосудов (VEGF).

15 Активность анти-KDR молекул настоящего изобретения оценивают по захвату [^{14}C]-тимидина на HDMEC (эндотелиальные клетки микрососудов эндотелия человека) в ответ на VEGF. HDMEC (Promocell, пассажи 5-7) высевает в 100 мкл при концентрации 5000 клеток/лунка в Cytostar 96-луночные планшеты (Amersham) предварительно покрытые фактором присоединения (AF, Cascad Biologies) при 37°C, 5% CO₂, в день 1. В день 2
20 полную клеточную среду (базальная среда, дополненная 5% фетальной телячьей сывороткой (FCS) и коктейлем факторов роста) заменяют минимальной средой (базальная среда, дополненная 5% FCS) и клетки инкубируют в течение еще 24 часов. На 3 день среду заменяют 200 мкл свежей минимальной среды, дополненной или не дополненной 100 нг/мл VEGF (R&D System) и содержащей или не содержащей соединения настоящего
25 изобретения и 0,1 мкКюри [^{14}C]-тимидина. Клетки инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 дней. Затем количественно определяют захват [^{14}C]-тимидина, подсчитывая радиоактивность. Анализ осуществляют в трех повторяющихся лунках.

Конечная концентрация ДМСО в анализе составляет 0,1%. % ингибирования рассчитывают как

30
$$\left[\frac{\text{имп/мин}_{(+\text{VEGF})} - \text{имп/мин}_{(+\text{VEGF} + \text{cpd})}}{\text{имп/мин}_{(+\text{VEGF})} - \text{имп/мин}_{(\text{BM}5\% \text{FCS})}} \right] \times 100.$$

2.2 Влияние молекул на VEGF-независимый рост HDMEC:

HDMEC (5000 клеток на лунку) высевает в полной среде (CM) в 96-мультилуночные планшеты Cytostar (Amersham), предварительно покрытые фактором присоединения (Attachment factor=AF, Cascad Biologies) при 37°C, 5% CO₂ в день 1. Затем полную среду

35 удаляют и клетки инкубируют в 200 мкл полной среды, содержащей молекулы соединений настоящего изобретения и [^{14}C]-тимидин (0,1 мкКюри). Захват [^{14}C]-тимидина определяют количественно, используя Wallac бетапланшет после 3 дней инкубирования. % ингибирования рассчитывают как

$$\left[\frac{\text{имп/мин}_{(\text{CM})} - \text{имп/мин}_{(\text{CM} + \text{cpd})}}{\text{имп/мин}_{(\text{CM})}} \right] \times 100.$$

40 С. МЕТОДИКА АНАЛИЗА IN VITRO ДЛЯ AURORA2

1. Ингибирующее действие соединений на Aurora2 киназу

Ингибирующее действие соединений на Aurora2 киназу определяют, используя радиоактивный анализ с использованием хелатированных никелем флэш-планшетов.

45 His-меченную по N-концу полной длины рекомбинантную aurora2 экспрессируют в E.coli и очищают почти до гомогенности.

С-терминальный фрагмент (Q1687-H2101) His-меченный по N-концу NuMA (ядерный белок, который ассоциирован с митотическим аппаратом) экспрессируют в E.coli, очищают, используя хелатированную никелем хроматографию, и используют в качестве субстрата в анализе Aurora2 киназы. Для определения активности киназы NuMA свежий
50 субстрат уравнивают в киназном буфере (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂), дополненном 10% (об./об.) глицерином и 0,05% (вес./об.) NP40, используя хроматографию на колонке Pharmacia PD 10.

Активность киназы Aurora2 определяют, используя хелатированные никелем флэш-планшеты (New England Nuclear, model SMP107). Каждая лунка содержит 100 мкл

следующего раствора: 0,02 мкМ Aurora2; 0,5 мкМ NuMA субстрата; 1 мкМ АТР, дополненного 0,5 мкКюри [γ - ^{33}P]-АТР. Растворы инкубируют в течение 30 минут при 37°C. Затем аналитический буфер удаляют и лунки дважды промывают 300 мкл киназного буфера. Радиоактивность измеряют в каждой из лунок, используя прибор Packard Model
 5 Top Count NXT.

Фоновый сигнал вычисляют из измерений радиоактивности в дублированных лунках, содержащих только радиоактивный АТР в киназном буфере обработкой по способу других примеров.

Контрольную активность определяют, используя измерения радиоактивности в
 10 дублированных лунках, содержащих полный аналитический коктейль (АТР, Aurora2 и NuMA субстрат) в отсутствие тестового соединения.

Ингибирование активности Aurora2 соединением настоящего изобретения выражают как процент ингибирования контрольной активности, демонстрируемой в отсутствие тестового соединения. В качестве контроля за ингибированием в каждый планшет включают
 15 ставроспорин (Staurosporin).

ИК₅₀ рассчитывают для соединений настоящего изобретения, построив кривую зависимости доза-ответ. ИК₅₀ соответствует концентрации соединения настоящего изобретения, которое вызывает 50% ингибирование активности киназы.

Конкретные соединения настоящего изобретения ингибируют активность Aurora2 с ИК₅₀
 20 в интервале значений концентраций от 100 микромолей до 0,1 микромоля.

Предпочтительные соединения настоящего изобретения ингибируют активность Aurora2 с ИК₅₀ в интервале значений концентраций от 100 наномолей до 10 наномолей.

D. МЕТОДИКА АНАЛИЗА IN VITRO ДЛЯ FAK

1. Ингибирующие действия соединений на FAK

Ингибирующие действия соединений на FAK киназу - анализ аутофосфорилирования -
 25 определяют, используя флуоресцентный анализ с разрешением во времени.

Фермент полной длины кДНК человека клонируют в вектор экспрессии бакуловируса рFastBac HTc. Белок был экспрессирован и очищен до примерно 70% гомогенности.

Активность киназы определяют в 50 мМ Hepes pH 7,2, содержащем 10 мМ MgCl₂, 100
 30 мкМ Na₃VO₄, 15 мкМ аденозинтрифосфата. Ферментативную реакцию заканчивают, добавляя Enzyme Hepes буфер pH 7,0, содержащий 0,4М KF, 133 мМ EDTA, BSA 0,1%, содержащий анти-6His антитело, меченное XL665 (FAK мечен His) и моноклональное тирозинфосфоспецифическое антитело, конъюгированное с криплатом европия (Eu-K). Отличительные особенности флуорофоров, XL-665 и Eu-K представлены у G.Mathis et al.,
 35 Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Специфический долговременный сигнал XL-665, возникающий только в том случае, если FAK фермент аутофосфорилирован, измеряют с помощью анализатора Packard Discovery Microplate. Ингибирование FAK активности соединениями настоящего изобретения выражают как процент ингибирования контрольной активности, проявляющейся в отсутствие испытуемого соединения.

2. Пролиферация/жизнеспособность клеток меланомы человека SK-Mel-28 по данным захвата [^{14}C]тимидина

2.1 Клеточная культура, введение меток в SK-Mel-28 и осуществление анализа.

SK-Mel-28 высевают в количестве 5000 клеток на лунку в Cytostar 96-мультилуночные
 45 планшеты (Amersham) при 37°C, 5% CO₂, в день 1. В день 2, клеточную среду заменяют свежей минимально необходимой средой Игла (MEM), культуральной средой, дополненной 10% FCS, 1% не заменимыми аминокислотами, 1% пируватом натрия и содержащий 0,1 мкКюри [^{14}C]-тимидин плюс возрастающие концентрации соединений в конечном объеме 200 мкл. Клетки инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов. Захват [^{14}C]-тимидина определяют количественно, измеряя радиоактивность через 48 часов после начала
 50 обработки. Анализ ведут в трех повторяющихся лунках.

2.2 Обработка результатов

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ s.e.m. для каждого набора из трех повторяющихся лунок.

(ii) Максимальной оказалась реакция для позитивных контрольных лунок, содержащих клетки, но не содержащих соединения.

(iii) Минимальной оказалась реакция для контрольных лунок, не содержащих клетки и не содержащих соединения.

(iv) Используя эти значения в качестве максимальных (100%) и минимальных (0%) значений соответственно, результаты нормируют, получая процент от максимальной реакции.

(v) Строят кривую зависимости доза-ответ и рассчитывают величину ИК₅₀ (концентрация лекарства, которая вызывает 50% уменьшение захвата [¹⁴C]-тимидина) для соединения.

3. Миграция клеток меланомы SK-Mel-28 человека на матрице фибронектина.

3.1 Клеточная культура и осуществление анализа.

SK-Mel-28 (250000 клеток) предварительно обрабатывают возрастающими концентрациями соединений в течение 15 мин при 37°C, 5% CO₂. Затем их помещают в присутствии соединения на верхнюю часть 12 мкм 12-мультилуночных хемотаксисных камер Boyden (Becton Dickinson) и оставляют для миграции в нижнюю камеру, содержащую фибриноген (10 мкг/мл) в качестве хемоаттрактанта в базальной RPMI культуральной среде на 24 часа при 37°C, 5% CO₂. Затем клетки фиксируют и окрашивают Diff-Quick (Diff-Quick Fix, I и II растворы, Dade Behring) и клетки из верхней части камеры удаляют. Пятна солюбилизируют с нижней стороны прилипших клеток и миграцию клеток оценивают количественно, используя измерение оптической плотности. Анализ осуществляют для двух повторяющихся лунок.

3.2 Обработка результатов

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ s.e.m. для каждого набора повторяющихся лунок.

(ii) Максимальной оказалась реакция для позитивных контрольных лунок, содержащих клетки, но не содержащих соединения и с предоставлением возможности мигрировать на фибронектин.

(iii) Минимальной оказалась реакция для контрольных лунок, содержащих клетки и не содержащих соединения с предоставлением возможности мигрировать на базальную культуральную среду без хемоаттрактанта.

(iv) Используя эти значения в качестве максимальных (100%) и минимальных (0%) значений соответственно, результаты нормируют, получая процент от максимальной реакции.

(v) Строят кривую зависимости доза-ответ и рассчитывают величину ИК₅₀ (концентрация лекарства, которая вызывает 50% уменьшение миграции клеток) для соединения.

Конкретные соединения настоящего изобретения ингибируют FAK активность с ИК₅₀ в интервале значений концентраций от 100 микромолей до 0,3 микромоля.

Е. МЕТОДИКА АНАЛИЗА IN VITRO ДЛЯ IGF1R

1. Ингибирующие действия соединений на IGF1R

Ингибирующие действия соединений на IGF1R - анализ активности фосфорилирования - определяют, используя флуоресцентный анализ с разрешением во времени.

Цитоплазмический домен человеческого IGF1R был клонирован в виде гибрида глутатион S-трансферазы (GST) в бакуловирусный вектор экспрессии pFastBac с меткой GST. Белок был экспрессирован в SF21 клетки и очищен до примерно 80% гомогенности.

Активность киназы определяют в 50 mM Hepes pH 7,5, содержащем 5 mM MnCl₂, 50 mM NaCl, 13% глицерина, 0,025% Tween 20, 120 мкМ аденозинтрифосфата. Ферментативные реакции заканчивают, добавляя 100 mM Hepes буфера pH 7,0, содержащего 0,4M KF, 133 mM EDTA, BSA 0,1%, содержащего в качестве анти-GST антитела, меченное XL665, и анти-фосфотирозинное антитело, конъюгированное с криплатом европия (Eu-K).

Отличительные особенности двух флуорофоров, XL-665 и Eu-K, представлены G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014. Специфический долговременный сигнал XL-665, возникающий только в том случае, если IGF1R фермент аутофосфорилирован, измеряют с помощью Victor анализатора (Perkin-Elmer).

Ингибирование активности IGF1R киназы соединениями настоящего изобретения выражают как процент от контрольной активности, демонстрируемой в отсутствие соединений.

2. Пролиферация/жизнеспособность клеток карциномы молочной железы человека MCF-

7 по данным захвата [^{14}C]тимидина.

2.1 Клеточная культура, меченная клетками MCF-7, и осуществление анализа.

Противопролиферативное действие молекул на MCF-7 клетки оценивают по захвату [^{14}C]тимидина в течение 72 часов после индуцированной IGF1 клеточной пролиферации.

MCF-7 клетки высевают в количестве 25000 клеток на лунку в Cytostar 96-мультилуночные планшеты (Amersham) при 37°C, 5% CO₂, в день 1 и оставляют на ночь в EMEM среде, дополненной 10% FCS, чтобы обеспечить прилипание клеток. В день 2 культуральную среду заменяют EMEM/HamF12 50/50, чтобы удалить клетки на 24 часа. На 3 день клеточную среду заменяют свежей EMEM средой, дополненной 1% пируватом натрия, пенициллином, стрептамицином и 50 нг/мл конечной концентрации IGF1. Затем добавляют 0,1 мкКюри [^{14}C]тимидина и 3 мкл соединений в 213 мкл конечного объема. Клетки инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 72 часов. Захват [^{14}C]тимидина определяют количественно, подсчитывая радиоактивность через 72 часа после пролиферации, вызванной IGF1 (Microbeta triluX счетчик, Perkin-Elmer). Определения ИК₅₀ дублированы для 10 возрастающих концентраций.

2.2 Обработка результатов

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ s.e.m. для каждого набора повторяющихся лунок.

(ii) Максимальным оказался сигнал реакции для позитивных контрольных лунок, содержащих клетки, стимулированные IGF1, но не содержащих соединения.

(iii) Минимальным оказался сигнал реакции для контрольных лунок, содержащих нестимулированные IGF1 клетки и не содержащих соединения.

(iv) Используя эти значения в качестве максимальных (100%) и минимальных (0%) значений соответственно, результаты нормализуют, получая процент от максимальной реакции.

(v) Строят кривую зависимости доза-ответ по 10 точкам и рассчитывают величину ИК₅₀ (концентрация лекарства, которая вызывает 50% снижение специфического сигнала), используя нелинейный регрессионный анализ.

3. IGF1R аутофосфорилирование в клеточной линии MCF7 после стимуляции IGF1

3.1 Клеточная культура и осуществление анализа.

IGF1-индуцированное IGF1R аутофосфорилирование в клетках оценивают, используя технику ELISA.

MCF-7 клетки высевают в концентрации 600000 клеток на лунку в 6-мультилуночные планшеты, оставляют в течение ночи в 10% сыворотке, а затем лишают сыворотки на 24 часа. Соединения добавляют к среде за 1 час до стимуляции IGF1. Через 10 минут после IGF1 стимуляции осуществляют клеточный лизис, используя Neres 50 mM pH 7,6, Triton X100 1%, ортованадат 2 mM, ингибиторы протеазы. Клеточные лизаты инкубируют в 96-мультилуночных планшетах, предварительно покрытых анти-IGF1R антителами, затем инкубируют с анти-фосфотирозиновым антителом, присоединенным к ферменту пероксидазы. Уровень активности пероксидазы (измеренный по оптической плотности с использованием люминесцентного субстрата) отражает состояние фосфорилирования рецепторов.

3.2 Обработка результатов

(i) Рассчитывают среднее $\pm$ s.e.m. для каждого набора повторяющихся лунок.

(ii) Максимальное значение сигнала реакции рассчитывают для позитивных контрольных лунок, содержащих лизаты клеток, стимулированных IGF1, но не содержащих соединения.

(iii) Минимальное значение сигнала реакции рассчитывают для контрольных лунок, содержащих лизаты нестимулированных клеток и не содержащих соединения.

(iv) Используя эти величины как максимальное (100%) и минимальное (0%) значения соответственно, результаты нормируют, получая процент от максимальной реакции.

(v) Строят кривую зависимости доза-ответ и рассчитывают ИК₅₀ (концентрация лекарства, которая вызывает 50% снижение результатов измерения оптической плотности) для соединений.

Конкретные соединения настоящего изобретения ингибируют IGF1R активность при

значениях ИК₅₀ в интервале от 100 микромолей до 60 наномолей. Предпочтительные соединения настоящего изобретения ингибируют IGF1R активность при значениях ИК₅₀ в интервале от 100 наномолей до 60 наномолей.

МЕТОДИКА АНАЛИЗА IN VIVO ДЛЯ ИНГИБИТОРОВ SYK

1. Ингибирование искусственно вызванного антигеном воспаления дыхательных путей - однократные и многократные исследования перорального введения доз.

Соединения настоящего изобретения оценивают, используя аллергичных крыс Brown Norway. Используемые в этих in vivo исследованиях модели имитируют соответствующие патологические особенности аллергических заболеваний дыхательных путей. Данные исследования демонстрируют, что соединения настоящего изобретения ингибируют накопление воспалительных клеток в дыхательных путях аллергиков через 24 часа после ингаляции антигеном. В конце эксперимента количественно определяют появление воспалительных лейкоцитов в бронхоальвеолярной промывочной жидкости (BALF), легочном дайджете и в тканях по результатам гистопатологического анализа.

Протокол сенсibilизации и стимуляции

Brown Norway крыс сенсibilизируют в дни 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг внутрибрюшинно), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг, внутрибрюшинно). На 30 день крыс экспонируют 1% аэрозолю яичного альбумина в течение 30 минут. Затем животных возвращают в помещение содержания.

Протокол для дозирования

Тестируемое лекарство вводят перорально за 1 час до начала ингаляционного заражения антигеном. Четыре часа спустя после ингаляционного заражения антигеном перорально вводят вторую дозу лекарства. Дозы соединения вводят в полулогарифмическом делении между 3 и 100 мкг/кг.

В отдельных исследованиях лекарство вводят дважды в день в течение 4 дней до ингаляции антигеном. Конечная доза соединения в этих исследованиях также вводилась через 4 часа после стимуляции антигеном.

Протокол для выделения бронхоальвеолярного лаважа (BAL)

Через 24 часа после ингаляционного заражения антигеном клетки выделяют из просвета дыхательных путей, осуществляют бронхоальвеолярный лаваж после умерщвления животных и промывают легкие тремя аликвотами по 5 мл RPMI/FCS. Промывочную жидкость каждый раз оставляют в легких на 30 секунд, перед тем как ее осторожно удаляют. Три образца объединяют и полное и дифференциальное количество белых кровяных телец определяют на BAL образцах. Для оценки полного и дифференциального количества клеток используют систему ARGOS, используя световую микроскопию Wright-Giemsa окрашенных цитоцентрифужных препаратов.

Протокол для гистопатологии легких

Сразу после BAL в легкие нагнетают 10% нейтральный забуференный формалин (NBF) при давлении 30 см вод. ст. Легкие удаляют и помещают в сосуды с 10% NBF. После фиксации 10% NBF минимум в течение 24 часов, легкие обрабатывают фракционированным спиртом и покрывают воском. Легкие разрезают продольно и один 2 мм продольный срез для каждого из животных вырезают на уровне основного бронха. Затем срезы окрашивают гематоксилином и эозином. Проводят патологические оценки и оценивают состояния бронхиального эпителия и суб-мукозы.

Протокол для легочной ферментации

В некоторых исследованиях сами легкие были ферментированы для выделения воспалительных клеток, локализованных внутри тканей.

В этих исследованиях клетки получают в результате перфузии левого легкого RPMI/FCS для удаления клеток крови немедленно после BAL. В этих исследованиях в правую сторону легкого вводили и фиксировали забуференным формалином для гистопатологического исследования. Легкое, которое подлежало ферментации, стандартизовали по животным, беря 300 мг срезы легочной ткани и подвергая их ферментации коллагеназой. Это освобождает клетки в легочной ткани и позволяет их выделить. Для этих выделенных клеток осуществляют полный и дифференциальный подсчет клеток.

Результаты

(i) После ингаляции антигеном наблюдается значительное увеличение количества эозинофилов и нейтрофилов у групп животных, не обработанных лекарством.

Свидетельством тому является значительное увеличение у BAL и тканевых переваров

5 числа эозинофилов и нейтрофилов, так же как и гистопатологическая оценка легких.

(ii) Никаких изменений не наблюдалось в количестве BAL макрофаг/моноцит клеток при заражении антигеном или при любом лечении лекарствами.

10 (iii) Соединения способны заметно ингибировать инфильтрацию нейтрофилов и эозинофилов в течение 24 часов после стимуляции антигеном по сравнению с не обработанными лекарством контрольными животными при оценке всеми тремя указанными выше методами. Эффективный дозовый интервал составил от 3 до 100 мг/кг перорально.

(iv) В многодневных исследованиях введения лекарств наблюдается количественно сходное ингибирование клеточного притока с тем, который наблюдается в однодневных исследованиях.

15 Эти результаты свидетельствуют о том, что соединения настоящего изобретения демонстрируют противовоспалительную активность при профилактическом введении антигена моделям крыс, вызывающего инфильтрацию лейкоцитов.

2. Ингибирование вызванного антигеном воспаления дыхательных путей - однодневные исследования величины доз

20 Протокол для сенсibilизации и стимуляции

Brown Norway крыс сенсibilизируют в дни 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг внутрибрюшинно), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг, внутрибрюшинно). На 30 день крыс экспонируют 1% аэрозолю яичного альбумина в течение 30 минут. Затем животных возвращают в помещение содержания.

25 Протокол для дозирования

Тестируемое лекарство вводят не перорально, а четыре раза внутрибрюшинно. Схема введения доз: за 30 минут до заражения и через 2, 4 и 8 часов после ингаляционного заражения аллергеном.

Протокол для выделения бронхоальвеолярного лаважа (BAL)

30 Через двадцать четыре часа после ингаляционного заражения антигеном клетки выделяют из просвета дыхательных путей, осуществляют бронхоальвеолярный лаваж после умерщвления животных и промывают легкие тремя аликвотами по 5 мл RPMI/FCS. Промывочную жидкость каждый раз оставляют в легких на 30 секунд, перед тем как ее осторожно удаляют. Три образца объединяют, и полное и дифференциальное количество белых кровяных телец определяют на BAL образцах. Для оценки полного и

35 дифференциального количества клеток используют систему ARGOS, используя световую микроскопию Wright-Giemsa окрашенных цитоцентрифужных препаратов.

Протокол для гистопатологии легких

40 Сразу после BAL в легкие нагнетают 10% нейтральный буферированный формалин (NBF) при давлении воды 30 см. Легкие удаляют и помещают в сосуды с 10% NBF. После фиксации 10% NBF минимум в течение 24 часов легкие обрабатывают фракционированным спиртом и покрывают воском. Легкие разрезают продольно и один 2 мкм продольный срез для каждого из животных вырезают на уровне основного бронха. Затем срезы окрашивают гематоксилином и эозином. Проводят патологические оценки и оценивают состояния бронхолярного эпителия и суб-мукозы.

45 Протокол для легочной ферментации

В некоторых исследованиях сами легкие были ферментированы для выделения воспалительных клеток, локализованных внутри тканей.

50 В этих исследованиях клетки получают в результате перфузии левого легкого RPMI/FCS для удаления клеток крови немедленно после BAL. В этих исследованиях в правую сторону легкого вводили и его фиксировали забуференным формалином для гистопатологического исследования. Легкое, которое подлежало ферментации, стандартизовали по животным, беря срезы по 300 мг легочной ткани и подвергая их ферментации коллагеназой. Это освобождает клетки в легочной ткани и позволяет их выделить. Для этих выделенных

клеток осуществляют полный и дифференциальный подсчет клеток.

Результаты

(i) После ингаляции антигеном наблюдается значительное увеличение количества эозинофилов и нейтрофилов у групп животных, не обработанных лекарством.

5 Свидетельством тому является значительное увеличение у BAL и тканевых переваров числа эозинофилов и нейтрофилов, так же как и гистопатологическая оценка легких.

(ii) Соединения настоящего изобретения способны заметно ингибировать инфильтрацию нейтрофилов и эозинофилов в течение 24 часов после стимуляции антигеном по сравнению с не обработанными лекарством контрольными животными, что было оценено всеми тремя
10 указанными выше методами. Эффективный дозовый интервал составляет от 3 до 100 мг/кг при пероральном введении.

Эти результаты свидетельствуют о том, что соединения настоящего изобретения демонстрируют противовоспалительную активность при профилактическом введении моделям крыс (либо перорально, либо внутрибрюшинно) антигена, вызывающего
15 инфильтрацию лейкоцитов.

3. Ингибирование острого бронхоспазма, вызванного антигеном у аллергичных крыс

Протокол для сенсибилизации и стимуляции

Brown Norway крыс сенсибилизируют в день 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг, внутрибрюшинно), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг,
20 внутрибрюшинно). В день исследования проводят хирургическую подготовку крыс для измерения легочной механики и механически вентилируют. После пятиминутного периода установления равновесия, животным вводят болюс яичного альбумина (1 мг на крысу). Затем за животными следят в течение 15 минут и пиковые изменения от базовой линии сопротивления регистрируют как реакцию на стимуляцию антигеном.

Протокол для определения дозы

25 Тестируемое лекарство вводят либо перорально, либо внутрибрюшинно за 24 и за 2 часа до внутривенной болюсной инъекции яичного альбумина. Количество соединения, вводимого при этих исследованиях, составляет от 1 до 100 мг/кг перорально.

Результаты

30 После стимуляции антигеном не получивших лекарство и обработанных для контроля будесонидом (budesonide) животных наблюдается значительное увеличение сопротивления в дыхательных путях по сравнению с базовой линией. Напротив, соединения настоящего изобретения существенно ингибируют бронхоспазм, вызываемый антигеном.

Эти результаты показывают, что соединения настоящего изобретения ингибируют бронхоспазм, вызываемый антигеном.

35 4. Ингибирование отека легких у крыс, вызванного Sephadex, и экспрессия гена цитокина у аллергичных крыс.

Протокол для введения Sephadex

40 Самцам крыс штамма Sprague-Dawley (400 г), вводят через трахею либо носитель (физиологический раствор) либо Sephadex (5 мг/кг) в дозовом объеме 1 мл/кг под галотановой анестезией (4% в кислороде в течение 3 минут).

Протокол для определения дозы

Лекарство вводят перорально за 1 час до и через 5 часов после введения Sephadex через трахею в дозовом объеме 1 мл/кг.

Протокол для оценки отека как конечной точки

45 Через двадцать четыре часа после введения Sephadex животных умерщвляют, используя Euthatal (1 мл/кг внутрибрюшинно), сердце и легкие удаляют совместно. В качестве показателя отека используют увеличение влажной массы. Определяют влажный вес и нормируют на 100 г начальной массы тела.

Протокол для RT-PCR (определение экспрессии гена цитокина)

50 Из тканей легких выделяют РНК, применяя методику экстрагирования с использованием тиоцианатфенолхлороформгуанидия. Осуществляют обратную транскрипцию РНК до кДНК, используя обратную транскриптазу AMV. кДНК для IL-5, IL-4, эотаксина (eotaxin) и GAPDH (контрольный ген) амплифицируют с помощью PCR, используя олигонуклеотидную

последовательность, синтезированную (Gibco) из опубликованных последовательностей.

PCR реагенты покрывают минеральным маслом и амплификацию осуществляют за 25-35 циклов денатурирования при 95°C в течение 1 минуты, отжига при 55-65°C в течение 1 минуты и удлинения при 72°C в течение 7 минут. Продукты PCR, окрашенные

5 этидиумбромидом, подвергают электрофорезу на 2% агарозных гелях для визуализации кДНК полос.

Полосы каждого фрагмента мишени визуализируют, используя трансиллюминацию ультрафиолетом, и фотографируют. Фотографии сканируют, используя денситометр, и рассчитывают интегральные оптические плотности (ОП x мм) для каждой полосы, используя
10 программное обеспечение для анализа изображений (Imagemaster, Pharmacia). Для каждого из животных количество каждого цитокинного продукта PCR нормализуют по количеству GAPDH PCR продукта.

Результаты

(i) Введение одного только Sephadex вызывает значительный отек порядка 32%.

15 (ii) Соединения настоящего изобретения ингибируют отек зависящим от дозы образом при дозах 10, 30 и 100 мг/кг

(iii) Sephadex вызывает повышенную экспрессию Th-2 цитокинов IL-4 и IL-5 вместе с СС хемокин эотаксином в легких через 24 часа после стимуляции. Наблюдается тенденция в направлении увеличения экспрессии IL-5 и мРНК эотаксина.

20 (iv) Экспрессия 1-4 мРНК зависящим от дозы образом ингибируется соединениями настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения ингибируют вызываемый Sephadex отек легких у крыс, что связано со снижением индуцирования за счет Sephadex IL-4.

5. Ингибирование выделения гистамина, вызываемое антигеном у аллергичных Brown-Norway крыс

Протокол для сенсбилизации и стимуляции

Крыс Brown Norway сенсбилизуют в день 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг, внутривентриально), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг, внутривентриально). В день исследования проводят хирургическую подготовку крыс для
30 вливания антигена. После пятиминутного периода установления равновесия животным вводят болюс яичного альбумина (1 мг на крысу). Образцы крови отбирают через 2 минуты после стимуляции яичным альбумином и определяют уровни содержания гистамина в плазме, используя ELISA для гистамина.

Протокол для определения дозы

35 Тестируемое лекарство вводят внутривентриально за 30 минут до стимуляции яичным альбумином. В этом исследовании используют только концентрацию 30 мг/кг внутривентриально.

Результаты

40 После антигенной стимуляции предпочтительные соединения настоящего изобретения для ингибирования сух активности существенно ингибируют выделение гистамина, индуцируемое антигеном, по сравнению с группой, обработанной только носителем.

Эти результаты показывают, что соединения настоящего изобретения ингибируют антиген-индуцируемое выделение гистамина.

6. Ингибирование ED-1 + альвеолярных макрофагов в легочной ткани у крыс

Протокол для сенсбилизации и стимуляции

45 Крыс Brown Norway сенсбилизуют в день 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг, внутривентриально), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг, внутривентриально). На 30 день крыс экспонируют 1% аэрозолю на период 30 минут. Затем животных возвращают в место содержания.

Протокол для определения дозы

50 Тестируемое лекарство вводят либо перорально, либо внутривентриально за 24 и за 2 часа до внутривенной болюсной инъекции яичного альбумина. Количество соединения, вводимого в этих исследованиях, составляет 10-100 мг/кг перорально.

Протокол для количественного определения ED1

Количественно определяют альвеолярные макрофаги после иммуноокрашивания ED-1 антителом в заключенных в парафин срезах легочных тканей.

Результаты

(i) Стимуляция яичным альбумином приводит к 10-кратному повышению числа ED1 + макрофагов в альвеолярном слое.

(ii) Ингибирование Syk киназы значительно уменьшает вызываемое яичным альбумином повышение содержания ED1 альвеолярных макрофагов зависящим от дозы образом.

Пероральное введение соединений настоящего изобретения приводит к связанному с дозой уменьшению числа ED-1+ альвеолярных макрофагов после стимуляции яичным альбумином.

7. Ингибирование нейтрофилии дыхательных путей, вызываемой антигеном у Brown-Norway крыс

Протокол для сенсibilизации и стимулирования

Крыс Brown Norway сенсibilизируют в день 0, 12 и 21 яичным альбумином (100 мкг, внутривентриально), который вводят вместе с гидроксидом алюминия (100 мг, внутривентриально). На 30 день крыс экспонируют 1% аэрозолю яичного альбумина на период 30 минут, затем животных возвращают в место содержания.

Протокол для определения дозы

За 1 час до стимуляции антигеном крысам вводят дозу перорально. Количество соединения, вводимого в этих исследованиях, составляет 10-100 мг/кг перорально.

Протокол для анализа клеток

Через 4 часа после стимуляции клетки извлекают из дыхательных путей легких, используя бронхоальвеолярный лаваж (RPMI/FCS, как описано выше). Сразу после лаважа осуществляют перфузию легких с помощью RPMI/FCS для удаления пула крови из клеток. 300 мг тканей измельчают и клетки выделяют в результате ферментативной (коллагеназной) дисагрегации. Дифференциальный подсчет клеток осуществляют, используя световую микроскопию окрашенных цитоцентрифужных препаратов, окрашенных Wright-Giemsa красителем.

Результаты

(i) Через четыре часа после стимуляции антигеном наблюдается

значительное увеличение количества нейтрофилов как в BAL, так и в легочной ткани.

(ii) Вызываемой яичным альбумином увеличение количества нейтрофилов в BAL, но не в легочной ткани, в значительной степени подавляется соединениями настоящего изобретения.

8. Ингибирующее действие на продуцирование/выделение TNF_{α} , вызываемое LPS

Протокол

In vivo стимуляция мышей бактериальными липополисахаридами (LPS) приводит к продуцированию про-воспалительных цитокинов, включая TNF_{α} и IL-1 β . В различные моменты времени после введения дозы соединения настоящего изобретения, BALB/c мышей (самцы, 25 г) стимулируют LPS (40 мкг, внутривентриально, E.coli серотип 0111:B4). Сыворотку, полученную через 90 минут после LPS стимуляции, анализируют, используя ELISA для определения уровней про-воспалительных цитокинов, включая TNF_{α} .

Результаты

Пероральное введение мышам соединений настоящего изобретения (3-60 мг/кг) вызывает зависимое от дозы ингибирование уровней сыворотки TNF_{α} без заметного влияния на уровни IL-1 β . Исследования длительности действия продемонстрировали, что пероральное введение соединений настоящего изобретения может обеспечить значительное ингибирование уровней сыворотки TNF_{α} , если соединения вводят вплоть до 4 часов до LPS-стимуляции. LPS-индуцированное увеличение уровней TNF_{α} в сыворотке у обработанных носителем мышей сравнивают с уровнями у обработанных соединениями мышей, используя простой дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Дьюнетта для множественного сравнения. Значимость принимают при $p < 0,05$

9. Ингибирующее действие на вызванные коллагеном артриты у крыс

Протокол

Вызываемые коллагеном артриты (CIA) можно облегчить у предрасположенных штаммов крыс, мышей и нечеловеческих приматов. CIA индуцируют у самок крыс Lewis (140-150 г) путем внутрикожной инъекции бычьего cII (400 мкг), суспендированного в неполном адьюванте Фреунда (IFA) в день 0 и 7. Пероральное введение дозы соединения настоящего изобретения начинают в день 6 и продолжают ежедневно до завершения исследования на 21 день.

Результаты

Опухоль голеностопного сустава измеряют 3 раза в неделю с помощью штангенциркуля. Результаты представлены как уменьшение опухоли по сравнению с обработанными носителем крысами. Значительное ингибирование воспаления сустава наблюдается у крыс, которым перорально вводили соединение настоящего изобретения (30 мг/кг дважды в день). Значимость ($p < 0,05$) определяют, используя простой дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Дьюнетта для множественного сравнения.

10. Ингибирующее действие на артриты у мышей, вызванные MoAb

Протокол

CIA может быть вызван не только в результате инъекции cII, но пассивную форму заболевания можно вызвать путем инъекции мышам коктейля моноклональных антител (MoAb), вырабатываемых против 4 кросс-реактивных/болезненных эпитопов, полученных из цыпленка cII. Индуцирование артрита зависит от образования иммунных комплексов, активации комплемента и миграции нейтрофилов/макрофагов в суставы. Благодаря роли, которую играют $Fc\gamma$ рецепторы ($Fc\gamma RI$ и $Fc\gamma RIII$) в индуцировании артритов, эта модель была также выбрана для характеристики профиля соединений настоящего изобретения. BALB/c мышам (самцы в возрасте 6-8 недель) в день 0 вводят MoAb (2 мг, внутривенно) и в день 2 вводят LPS (25 мкг, внутривенно). Введение соединения настоящего изобретения начинают в тот день, когда вводят MoAb, и продолжают до завершения исследования на 14 день. Состояние мышинных суставов оценивают макроскопически трижды в неделю на предмет развития артрита (% наступления заболевания) и тяжести заболевания (число мышей, имеющих, по крайней мере, одну пораженную лапу, деленное на полное число мышей в группе). Тяжесть заболевания оценивают для каждого из животных в интервале оценок (0-4)/лапа (при максимально возможной оценке 16/количество мышей) в зависимости от клинических признаков заболевания, которые оценивают, начиная от 0=нет видимых признаков артрита (негатив) до 4=анкилоз или полная потеря функций сустава.

Результаты

Значительное зависящее от дозы ингибирование отека суставов наблюдается у мышей, которым перорально вводят дозы соединения настоящего изобретения (10, 30 мг/кг дважды в день). Кроме того, значительное зависящее от дозы ингибирование гистологических параметров, паннуса, воспаления, эрозии хряща и кости наблюдается у мышей, которым перорально вводят либо 10, либо 30 мг/кг дважды в день.

11. Ингибирование Arthus реакции в ушах у мышей

Протокол

Толщину ушей измеряют как базовую линию у BALB/c мышей. После этого перорально вводят соединение за 15 минут до интрадермальной инъекции 25 мкг IgG яичного альбумина в правое ухо и физиологического раствора, контрольного носителя, в левое ухо, причем введение осуществляют под анестезией. Сразу после введения IgG животных стимулируют 100 мкл яичного альбумина, смешанного с Evans blue в хвостовую вену. В моменты времени 15 минут, 45 минут, 2,15 часа, 4,5 часа и 6 часов снова измеряют толщину ушей и затем их отсекают для анализа содержания Evans blue.

Результаты

Во все моменты времени как увеличение содержания Evans blue, так и увеличение толщины ушей оказываются повышенными у контрольных животных, и значительно ингибированными по сравнению с контрольными у животных, обработанных соединениями. Левые уши у всех животных не были заметно изменены по сравнению с базовой линией. Таким образом, соединения настоящего изобретения значительно подавляют Arthus

реакцию.

12. Пассивная кожная анафилаксия мышинных ушей

BALB/c мышей сенсibilизируют в оба уха с помощью интрадермальной инъекции 25 мкг моноклонального IgE анти DNP. Через 16-20 часов соединения настоящего изобретения вводят интрадермально в правое ухо, а в левое ухо той же мышью вводят носитель.

Толщину ушей измеряют через 10 минут после интрадермальных инъекций и полученные значения регистрируют как в момент времени ноль. Через 15 минут после введения соединения или носителя животным внутривенно (в хвостовую вену) вводят 150 мкг DNP и отек ушей регистрируют через 15, 30 и 60 минут. Чистое увеличение каждого уха рассчитывают, вычитая значения в момент времени 0 из значений в моменты 15, 30 и 60 минут. Процент ингибирования отека ушей выражается как $1-R_t/L_t$.

Результаты

Соединения настоящего изобретения значительно ингибируют отек ушей во все моменты времени.

13. Реактивность дыхательных путей и эозинофилия у аллергичных стимулированных антигеном мышей

Протокол сенсibilизации

Мышей сенсibilизируют внутрибрюшинными инъекциями 0,2 мл физиологического раствора, содержащего 1 мг суспензии $Al_2(OH)_3$ гидрогеля и 10 мкг яичного альбумина (ova) в дни 0 и 7.

Введение дозы и стимуляция

Сенсibilизированным мышам дважды в день вводят перорально соединения настоящего изобретения в дозе 30 мг/кг, начиная с инициирования сенсibilизации. Мышей стимулируют, начиная с 14 дня в течение 4 дней, экспонируя их по 25 минут аэрозольному раствору 6% яичного альбумина. Через 18 часов после последней стимуляции яичным альбумином определяют гиперреактивность дыхательных путей на аэрозольный метахолин, используя барометрическую плетизмографию всего тела. На следующий день животных умерщвляют, собирают бронхоальвеолярный лаваж и количественно определяют содержание эозинофилов.

Результаты

Обработка соединениями настоящего изобретения в приведенном выше протоколе ингибирует индуцирование гиперреактивности дыхательных путей, что сравнимо с контрольными животными. Ингибирование гиперреактивности не является статистически значимым, кроме того, эозинофилия, обнаруженная у контрольных обработанных животных, также заметно не ингибируется, хотя наблюдается небольшое уменьшение величины этой реакции у животных, обработанных соединениями настоящего изобретения.

14. Кожное аллергическое воспаление у мышей

Протокол

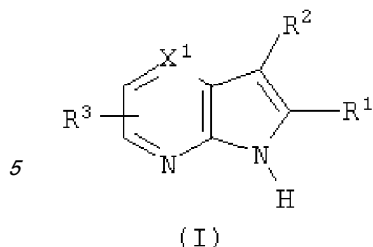
Мышей сенсibilизируют внутрибрюшинно OVA+ Al_{um} в дни 0 и 7. На 20 день животных стимулируют подкожной инъекцией яичного альбумина. Соединение вводят перорально за 15 минут до и через 2 часа после стимуляции яичным альбумином.

Результаты

Соединения настоящего изобретения ингибируют возникающую активацию тучных клеток, увеличение количества нейтрофилов, инфильтрацию Th2 лимфоцитов и инфильтрацию эозинофилов.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, ингибирующая протеинкиназу, включающая ингибирующее селективную киназу количество соединения общей формулы (I)



где R¹ представляет арил или индолил, причем последний необязательно замещен одной или более групп, выбранных из R⁴, -C(=O)-R, -C(=O)-OR⁵, -C(=O)-NY¹Y² и -Z²R;

R² представляет водород;

R³ представляет водород;

R⁴ представляет C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним заместителем -C(=O)-NY¹Y²;

R⁵ представляет водород;

R⁷ представляет C₁-C₆алкил;

R представляет C₁-C₆алкил;

X¹ представляет С-арил, С-гетероарил, такой как пиридил или изоксазолил, причем последний может быть необязательно замещен одним или двумя C₁-C₆алкилами, С-

гетероциклоалкил, такой как морфолинил или пиперидинил, С-галоген, С-CN, С-OH, С-Z²R, С-C(=O)-OR⁵, С-NY¹Y², С-C(=O)-NY¹Y²;

Y¹ и Y² независимо представляют водород, арил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фенила, галогена, гетероциклила, такого как морфолинил, фурил, гидрокси, -C(=O)-OR⁵, OR⁷;

или группа -NY¹Y² может образовывать морфолинил, пиперидил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидрокси, C₁-C₆алкила;

Z² представляет О;

и где арил как группа или часть группы означает необязательно замещенный одним или двумя заместителями моноциклический ароматический C₆карбоциклический фрагмент, где заместитель выбран из галогена или C₁-C₆алкокси, C(=O)-OR⁵;

при условии, что такое соединение отличается от

4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина,

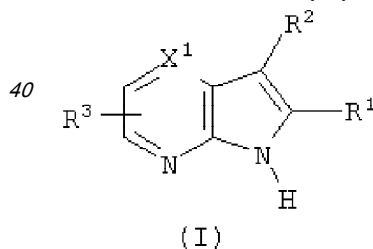
2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина,

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрила,

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина, или

2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрила.

2. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет арил или индолил, причем последний замещен двумя группами, выбранными из R⁴, -C(=O)-R, -C(=O)-OR⁵, -C(=O)-NY¹Y² и -Z²R;

R² представляет водород;

R³ представляет водород;

R⁴ представляет C₁-C₆алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из -C(=O)-NY¹Y²;

R⁵ представляет водород;

R⁷ представляет C₁-C₆алкил;

R представляет C₁-C₆алкил;

X¹ представляет C-арил, C-гетероарил, такой как пиридил или изоксазолил, причем последний может быть необязательно замещен одним или двумя C₁-C₆алкилами, C-гетероциклоалкил, такой как морфолинил или пиперидинил, C-галоген, C-CN, C-NY¹Y², C-OH, C-Z²R, C-C(=O)-OR⁵;

Y¹ и Y² независимо представляют водород, арил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фенила, галогена, гетероциклила, такого как морфолил, фурил, C₃-C₆циклоалкила, гидроксид, -C(=O)-OR⁵ и OR⁷;

или группа -NY¹Y² может образовывать морфолинил, пиперидил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из гидроксид, C₁-C₆алкила;

Z² представляет O;

арил как группа, или часть группы, означает моноциклический ароматический C₆карбоциклический фрагмент, необязательно замещенный заместителем арильных групп, выбранным из C₁-C₆алкокси, -C(=O)-R⁵,

при условии, что такое соединение отличается от 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрила, 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, или 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрила.

3. Соединение по п.2, где R¹ представляет необязательно замещенный индолил.

4. Соединение по п.3, где R¹ представляет необязательно замещенный индол-3-ил или необязательно замещенный индол-2-ил.

5. Соединение по п.3 или 4, где оба заместителя, которыми необязательно замещены индолильные группы R¹, представляют R⁴, -C(=O)-R, -C(=O)-OR⁵ и -C(=O)-NY¹Y².

6. Соединение по п.2, где R¹ представляет необязательно замещенный арил.

7. Соединение по п.6, где R¹ представляет необязательно замещенный фенил.

8. Соединение по п.7, где R¹ представляет 4-замещенный фенил.

9. Соединение по п.8, где R¹ представляет 4-трет-бутилфенил.

10. Соединение по п.6 или 7, где заместители, которыми необязательно замещены индолильные группы R¹, представляют одну или более групп, выбранных из R⁴ и -OR.

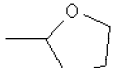
11. Соединение по п.2, где X¹ представляет C-OH.

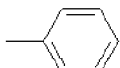
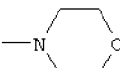
12. Соединение по п.2, где X¹ представляет C-Z²R

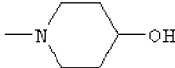
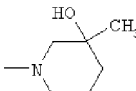
13. Соединение по п.2, где X¹ представляет C-C(=O)-OH.

14. Соединение по п.2, где X¹ представляет C-C(=O)-NH₂, C-C(=O)-NH-CH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, C-C(=O)-NH-, C-C(=O)-NH-, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH, C-C(=O)-

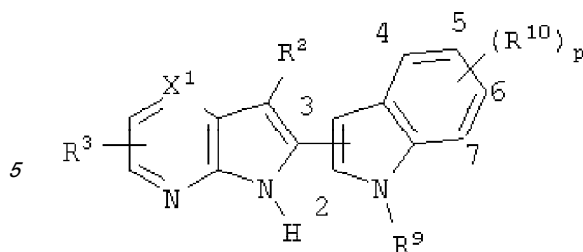
NH-CH₂-CH(CH₃)OH, C-C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH,

C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH, C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃, C-C(=O)-NH-CH₂-,

C-C(=O)-NH-CH₂-, C-C(=O)-N(CH₃)₂, C-C(=O)-,

C-C(=O)- или C-C(=O)-

15. Соединение по п.2 формулы (1a)



(Ia)

где R^2 представляет водород;

R^3 представляет водород;

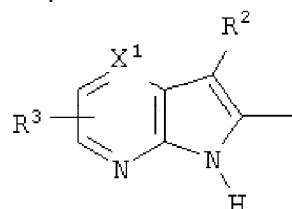
X^1 представляет С-арил, С-гетероарил, такой как пиридил или изоксазолил, причем последний может быть необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, С-

гетероциклоалкил, такой как морфолинил или пиперидинил, С-галоген, С-CN, С-NY¹Y², С-ОН, С-Z²R, С-C(=O)-OR⁵;

R^9 представляет водород или R^4 ;

R^{10} представляет R^4 , -C(=O)-R, -C(=O)-NY¹Y²;

р означает ноль или целое число 1 или 2; и остаток



присоединен в положении 2 или 3 индольного кольца.

16. Соединение по п.2, где X^1 представляет С-низший алкокси.

17. Соединение по п.15 или 16, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, -C(=OR), где R означает C_{1-6} алкил.

18. Соединение по п.15 или 16, где р означает 1, и R^{10} присоединен в положении 5 или в положении 6 индольного кольца.

19. Соединение по п.15, где

R^2 представляет водород;

R^3 представляет водород;

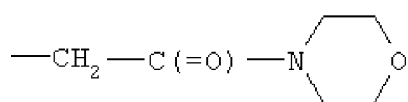
X^1 представляет С-арил, С-гетероарил, такой как пиридил или изоксазолил, причем последний может быть необязательно замещен одним или двумя C_1 - C_6 алкилами, С-гетероциклоалкил, такой как морфолинил или пиперидинил, С-галоген, С-CN, С-NY¹Y², С-ОН, С-Z²R, С-C(=O)-OR⁵;

R^9 представляет водород;

R^{10} представляет R^4 , -C(=O)-R, -C(=O)-NY¹Y².

20. Соединение по п.19, где R представляет -CH₃ или -CH₂CH₃.

21. Соединение по п.19, где R^9 представляет

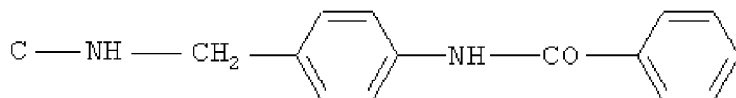
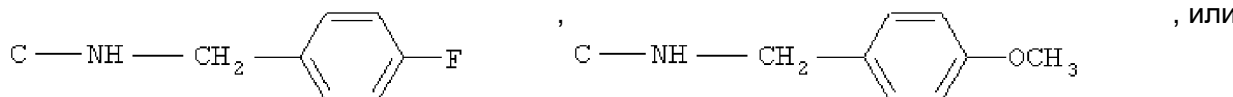
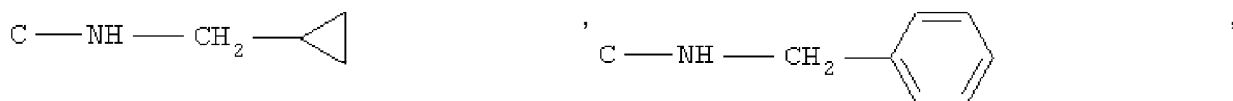
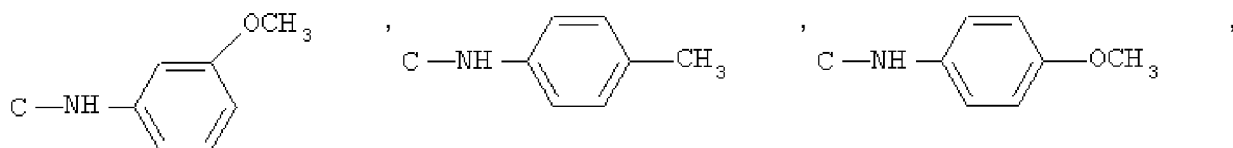
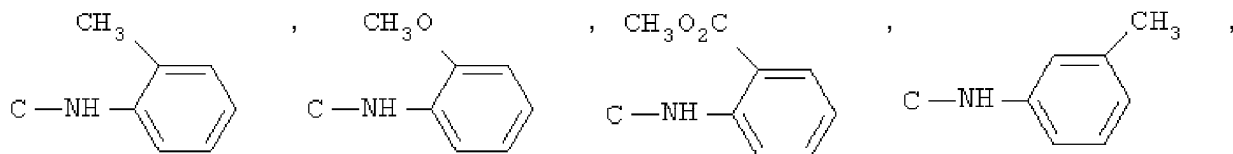


22. Соединение по п.15, где R^{10} представляет -OCH₃.

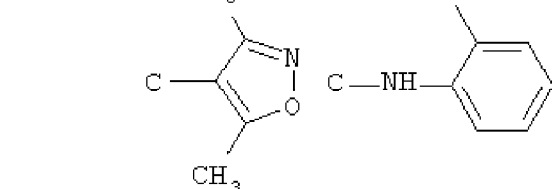
23. Соединение по п.15,

где R^{10} представляет -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH₂OH, -CONHC(CH₃)₂CH₂OH, -C(=O)-NH-CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(=O)-NH-CH₂-CH₂-CO₂H, -CONHCH₂CH₂OCH₃.

24. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9 или 15, где X^1 представляет



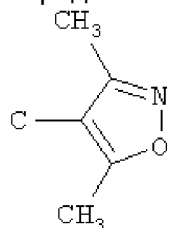
25. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9 или 15, где X^1 представляет



26. Соединение по п.15, где R^9 представляет C_{1-4} алкил.

27. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С-фенил.

28. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С-пиридил или



29. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С-Cl.

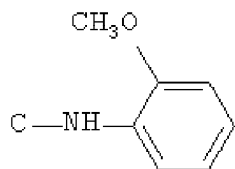
30. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С- OCH_3 .

31. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С- $\text{C}(=\text{O})-\text{OtBu}$.

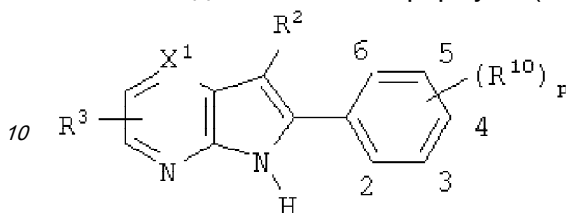
32. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет особенно $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH}$, $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ или $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

33. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет С- $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$.

34. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, 15, 19 или 25, где X^1 представляет



35. Соединение по п.2 формулы (Id):



(Ib)

где

R^2 представляет водород, R^3 представляет водород, X^1 представляет С-арил или С-гетероарил, такой как пиридил или оксазолил.

36. Соединение по любому из пп.2-4, 6-9, 11-14, где X^1 представляет С-арил; С-гетероарил, такой как пиридил или изоксазолил.

37. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительного заболевания путем ингибирования каталитической активности Syk.

38. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования каталитической активности FAK.

39. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования каталитической активности KDR.

40. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования каталитической активности Aurora 2.

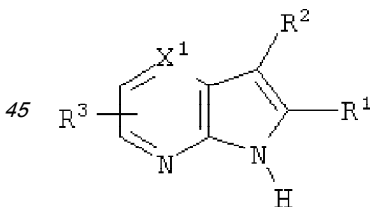
41. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования каталитической активности IGF1R.

42. Применение соединения по п.2 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения рака посредством ингибирования каталитической активности IGF1R.

43. Применение по п.37, где воспалительным заболеванием является астма, воспалительный дерматоз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит или воспаление суставов.

44. Применение по п.37, где воспалительным заболеванием является астма, псориаз, герпетиформный дерматит, экзема, некротизирующий васкулит, кожный васкулит, буллезное заболевание, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, артрит, ревматоидный артрит, коревой артрит, псориазный артрит или остеоартрит.

45. Соединение по п.2 формулы (I)



(I)

где R^1 представляет арил или индолил, причем последний может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из $-C(=O)-R$, $-C(=O)-NY^1Y^2$.

46. Соединение по п.15, где R^9 представляет водород и R^{10} представляет R^4 .

47. Применение по п.42, где раковым заболеванием являются колоректальный рак, рак

простаты, рак молочной железы, рак щитовидной железы, рак кожи, рак ободочной кишки или рак легкого.

48. Соединение по п.2, которое представляет собой 2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

4-метокси-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

(2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

3-(4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновую кислоту;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

4-хлор-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновую кислоту;

3-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксамид;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-морфолин-4-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-пиперидин-1-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

[2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(2-

метоксифенил)амин;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]ортотопиламин;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-(3-

метоксифенил)амин;

5 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]метатопиламин;
(4-фторфенил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]
амин;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-(4-
метоксифенил)амин;

10 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]паратопиламин;
бензил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
(4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]
амин;

(4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
ил]амин;

15 (2-метоксиэтил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]
амин;

метилловый эфир 3-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
иламино]бензойной кислоты;

20 циклопропилметил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
ил]амин;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]фениламин;

бутил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;

метиламид 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой

25 кислоты или трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
4-карбоновой кислоты.

49. Соединение по п.2, которое представляет собой

2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
4-карбонитрил;

4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

30 4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

(2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-
ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-
ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

35 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил) амид 3-[4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-
1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид 3-[4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-
индол-5-карбоновой кислоты;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-
40 карбоновую кислоту;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-
карбоновую кислоту;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
пиридин;

45 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
3-(4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил;

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

50 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-

b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-

5 b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

10 (2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;

метиламид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой

15 кислоты или трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты.

50. Соединение по п.2, которое представляет собой

(2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-

20 ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло(2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

25 3-[4-(3,5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-

30 b]пиридин-4-карбоновой кислоты или

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты.

51. Соединение по п.2, которое представляет собой

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-(2-

35 метоксифенил)амин.

Приоритет по пунктам и признакам:
По пп.1-10, 12, 13, 15-17, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 33, 35-40, 43, 44, 47 уточненной формулы изобретения испрашивается единственный приоритет от 21 июня 2001 года на основании заявки GB 0115109.1.

40 По пп.11, 24, 31, 34, 41, 42, 45, 46, 51 уточненной формулы изобретения испрашивается единственный приоритет от 20 июня 2002 года на основании заявки PCT/GB02/02799.

По пунктам уточненной формулы изобретения, перечисленным ниже, испрашиваются два приоритета для различных воплощений изобретения, характеризуемых указанными признаками.

45 По п.14 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признаков «X¹ представляет C-C(=O)-NH₂, C-C(=O)-NH-CH₂-CH₂OH, C-C(=O)-NH-CH₂CH₂OCH₃»; а также приоритет от 20 июня 2002 года в отношении остальных признаков, раскрытых в заявке PCT/GB02/02799.

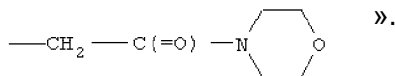
50 По п.18 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признака «в положении 5», и приоритет от 20 июня 2002 года в отношении признака «в положении б» на основании заявки GB 0115109.1.

По п.19 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001

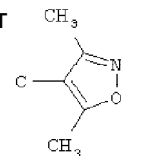
года в отношении всех признаков, за исключением признаков «X¹ представляет C-C(=O)-OR⁵, C-NY¹Y²», и "для R¹⁰ замещение в положении 6», раскрыто в заявке PCT/GB02/02799 от 20 июня 2002 года.

По п.20 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признака «R⁹ представляет -CH₃», и приоритет от 20 июня 2002 года в отношении признака «R⁹ представляет -CH₂CH₃» на основании заявки GB 0115109.1.

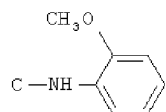
По п.21 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признака «R⁹ представляет



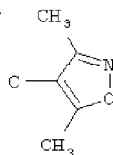
По п.25 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении всех признаков, за исключением признаков «X¹ представляет



, раскрытых в заявке PCT/GB02/02799 от 20 июня 2002 года.



По п.28 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признака «X¹ представляет C-пиридил», и приоритет от 20 июня 2002 года в отношении признака «X¹ представляет



0115109.1.

По п.32 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении признака «X¹ представляет C-C(=O)-NH-C(CH₃)₂-CH₂OH», и приоритет от 20 июня 2002 года на основании заявки PCT/GB02/02799 в отношении остальных признаков.

По п.48 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001 года в отношении соединений, представляющих собой:

- 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;
- 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;
- (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты;
- (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид 3-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
- 2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновую кислоту;
- 3-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;
- 2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксамид;
- и приоритет от 20 июня 2002 года на основании заявки PCT/GB02/02799 в отношении соединений, представляющих собой:
- 2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;
- 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- 4-метокси-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- 4-хлор-2-(4-трет-бутилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;
- (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;
- (2-метоксиэтил)амид 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-

- 1Н-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;
 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;
 3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;
 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 3-(4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;
 3-(4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;
 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновую кислоту;
 4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 (2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 (2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 (2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой кислоты;
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-морфолин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-пиперидин-1-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-(2-метоксифенил)амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]ортотопиламин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-(3-метоксифенил)амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]метатолиламин;
 (4-фторфенил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-(4-метоксифенил)амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]паратопиламин;
 бензил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 (4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 (4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 (2-метоксиэтил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 метиловый эфир 3-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-иламино]бензойной кислоты;
 циклопропилметил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]фениламин;

бутил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]амин;
метиламид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой

кислоты,

трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
карбоновой кислоты.

По п.49 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001
года в отношении соединений, представляющих собой:

4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

4-метокси-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил;

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-4-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбонитрил;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-(4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-
1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

и приоритет от 20 июня 2002 года на основании заявки PCT/GB 02/02799 в отношении
соединений, представляющих собой:

2-[5-метокси-1-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1Н-индол-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
4-карбонитрил;

(2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-
ил]-1-метил-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-
ил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид3-[4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-
1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-[4-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-
индол-5-карбоновой кислоты;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-индол-5-
карбоновую кислоту;

3-[4-(3,5-метилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбоновую
кислоту;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
пиридин;

4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

3-(4-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-индол-5-карбоновую кислоту;

4-хлор-2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидрокси-2-метилпропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]
пиридин-4-карбоновой кислоты;

(2-гидроксипропил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
4-карбоновой кислоты;

(2-гидроксиэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
карбоновой кислоты;

метиламид2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-карбоновой
кислоты;

трет-бутиловый эфир 2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-
карбоновой кислоты.

По п.50 на основании заявки GB 0115109.1 испрашивается приоритет от 21 июня 2001

года в отношении соединений, представляющих собой:

2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбонитрил;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты,

5 и приоритет от 20 июня 2002 года на основании заявки PCT/GB02/02799 в отношении соединений, представляющих собой:

(2-метоксиэтил)амид3-[4-(3,5-диметилизоксазолил-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

10 (2-гидрокси-2-метилпропил)амид3-(4-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

3-[4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло(2,3-b]пиридин-2-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

3-[4-(3,5-метилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбоновую кислоту;

15 4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(5-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин;

(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид2-(1-этил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоновой кислоты.

20

25

30

35

40

45

50