



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85660

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K31/437 (2006.01)  
A61K31/4709  
A61K31/4725 (2006.01)  
A61K31/496  
A61K31/4985  
A61K31/5355  
A61K31/5377 (2006.01)  
A61K31/541  
A61P9/00  
A61P11/00  
A61P11/02 (2006.01)  
A61P11/06 (2006.01)

A61P13/08 (2006.01)  
A61P17/00  
A61P17/02 (2006.01)  
A61P17/06 (2006.01)  
A61P19/02 (2006.01)  
A61P27/14 (2006.01)  
A61P29/00  
A61P35/00  
A61P37/08 (2006.01)  
A61P43/00  
C07D471/04 (2006.01)  
C07D487/04 (2006.01)  
C07D 519/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

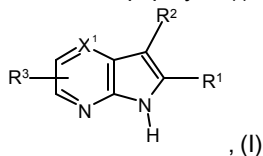
(54) АЗАІНДОЛИ

1

2

(21) 2004010424  
(22) 20.06.2002  
(24) 25.02.2009  
(86) PCT/GB02/02799, 20.06.2002  
(31) 0115109.1  
(32) 21.06.2001  
(33) GB  
(31) 60/300,257  
(32) 22.06.2001  
(33) US  
(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.  
(72) КОКС ПОЛ ДЖОЗЕФ, МАДЖИД ТАХІР НАДІМ,  
ЛАЙ ДЖАСТІН ЙЄСУН КВАЙ, МОРЛІ ЕНДРЮ,  
АМЕНДОЛА ШЕЛЛІ, ДЕПРЕ СТЕФАНІ ДАНІЕЛЬ,  
ЕДЛІН КРІС, ГАРДНЕР ЧАРЛЬЗ ДЖ., КОМІНОС  
ДОРТЕА, ПЕДГРІФТ БРАЙАН ЛЕСЛІ, ХАЛЛІ  
ФРЕНК, ГІЛЛЕСПІ ТІМОТІ АЛАН, ЕДВАРДЗ  
МАЙКЛ, КЛЕРК ФРАНСУА ФРЕДЕРІК, НЕМЕЧЕК  
КОНСЕПСЬОН, УЙЄ ОЛІВЕР, ДАМУР ДОМІНІК,  
БУШАР ЕРВЕ, БЕЗАР ДАНІЕЛЬ, КАРРЕ ШАНТАЛЬ  
(73) АВЕНТІС ФАРМА ЛІМІТЕД  
(56) EP 1 086 950 A  
WO 98 47899 A  
WO 00 17202 A  
WO 99 20624 A

(57) 1. Фармацевтична композиція, яка містить  
інгібуючу селективну кіназу кількість сполуки  
загальної формули (I):



де:

R<sup>1</sup> являє собою арил або гетероарил, кожний з  
яких необов'язково заміщений однією або більше  
групами, вибраними з алкілендіокси, алкенілу,  
алкенілокси, алкінілу, арилу, ціано, галогену,  
гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро,  
R<sup>4</sup>, -C(=O)-R, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -

N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-  
OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> і  
-Z<sup>2</sup>R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> являє собою водень, ацил, ціано, галоген,  
нижчий алкеніл, -Z<sup>2</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> або  
нижчий алкіл, необов'язково заміщений  
замісником, вибраним з арилу, ціано, гетероарилу,  
гетероциклоалкілу, гідрокси, -Z<sup>2</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -  
C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-R, -N(R<sup>6</sup>)-  
C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, -  
N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> і одного або більше  
атомів галогену;

R<sup>3</sup> являє собою водень, арил, ціано, галоген,  
гетероарил, нижчий алкіл, -Z<sup>2</sup>R<sup>4</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup> або -  
C(=O)-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл,  
гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл,  
кожний з яких необов'язково заміщений  
замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано,  
галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, -CHO  
(або їх похідного 5-, 6- або 7-членного циклічного  
ацеталу), -C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -C(=O)-OR<sup>5</sup>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -  
N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-R<sup>7</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-C(=O)-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>,  
-N(R<sup>6</sup>)-SO<sub>2</sub>-NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -Z<sup>3</sup>R<sup>7</sup> і однієї або більше груп,  
вибраних з гідрокси, алкокси і карбоксі;

R<sup>5</sup> являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил,  
арилалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл;

R<sup>6</sup> являє собою водень або нижчий алкіл;

R<sup>7</sup> являє собою алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл,  
циклоалкілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл,  
гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

R<sup>8</sup> являє собою водень або нижчий алкіл;

R являє собою арил або гетероарил; алкеніл; або  
алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл,  
гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл,  
кожний з яких необов'язково заміщений  
замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано,  
галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, -CHO  
(або їх похідного 5-, 6-

(13) C2

(11) 85660

(19) UA

або 7-членного циклічного ацеталю),  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-Z^3R^7$  і однієї або більше груп, вибраних з гідрокси, алкокси і карбокси;

$X^1$  являє собою С-арил, С-гетероарил, С-гетероциклоалкіл, С-гетероциклоалкеніл, С-галоген, С-CN, С- $R^4$ , С- $NY^1Y^2$ , С-OH, С- $Z^2R$ , С- $C(=O)-R$ , С- $C(=O)-OR^5$ , С- $C(=O)-NY^1Y^2$ , С- $N(R^6)-C(=O)-R$ , С- $N(R^6)-C(=O)-OR^7$ , С- $N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ , С- $N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ , С- $N(R^6)-SO_2-R$ , С- $SO_2-NY^3Y^4$ , С- $NO_2$  або С-алкеніл, або С-алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2-NY^1Y^2$  і  $-Z^2R^4$ ;

$Y^1$  і  $Y^2$  незалежно являють собою водень, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з арилу, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси,  $-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$  і  $OR^7$ ; або група  $-NY^1Y^2$  може утворювати циклічний амін;

$Y^3$  і  $Y^4$  незалежно являють собою водень, алкеніл, алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; або група  $-NY^3Y^4$  може утворювати циклічний амін;

$Z^2$  являє собою О або  $S(O)_n$ ;

$Z^3$  являє собою О,  $S(O)_n$ ,  $NR^6$ ;

$n$  означає нуль або ціле число 1 або 2;

або N-оксиду, пролікарської форми, біоізостери кислоти, фармацевтично прийнятної солі або сольвату такої сполуки; або N-оксиду, пролікарської форми або біоізостери кислоти такої солі або сольвату; разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами,

де біоізостера кислоти означає сполуку, у якій група карбонової кислоти замінена групою, вибраною з  $-C(=O)-NHON$ ,  $-C(=O)-CH_2OH$ ,  $-C(=O)CH_2SH$ ,  $-C(=O)-NH-CN$ , сульфо, фосфоно, алкілсульфонілкарбамоїлу, тетразолілу, арилсульфонілкарбамоїлу,

гетероарилсульфонілкарбамоїлу, N-метоксикарбамоїлу, 3-гідрокси-3-циклобутен-1,2-діону, 3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідинілу або гетероциклічними фенолами, такими як 3-гідроксізоксазоліл і 3-гідрокси-1-метилпіразоліл, за умови, що така сполука відрізняється від 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину,

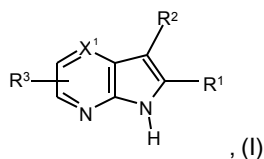
2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридину,

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу,

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину або

2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу.

2. Сполука формули (I):



(I)

де:

$R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2-NY^1Y^2$  і  $-Z^2R$ ;

$R^2$  являє собою водень, ацил, ціано, галоген, нижчий алкеніл,  $-Z^2R^4$ ,  $-SO_2NY^3Y^4$ ,  $-NY^3Y^2$  або нижчий алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, ціано, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси,  $-Z^2R^4$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R$ ,  $-N(R^6)-C(=O)NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2NY^1Y^2$  і один або більше атомів галогену;

$R^3$  являє собою водень, арил, ціано, галоген, гетероарил, нижчий алкіл,  $-Z^2R^4$ ,  $-C(=O)-OR^5$  або  $-C(=O)-NY^3Y^4$ ;

$R^4$  являє собою алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-CHO$  (або їх похідного 5-, 6- або 7-членного циклічного ацеталю),  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-Z^3R^7$  і однієї або більше груп, вибраних з гідрокси, алкокси і карбокси;

$R^5$  являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл;

$R^6$  являє собою водень або нижчий алкіл;

$R^7$  являє собою алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

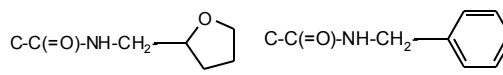
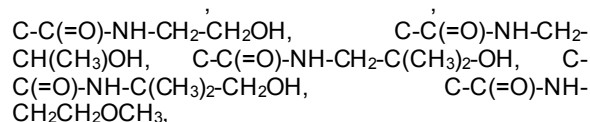
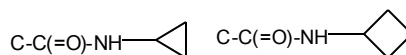
$R^8$  являє собою водень або нижчий алкіл;

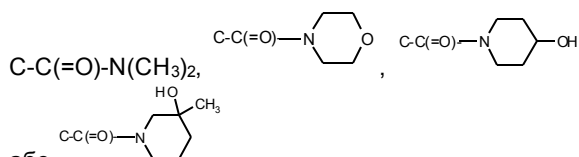
$R$  являє собою арил або гетероарил; алкеніл; або алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-CHO$  (або їх похідного 5-, 6- або 7-членного циклічного ацеталю),  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-Z^3R^7$  і однієї або більше груп, вибраних з гідрокси, алкокси і карбокси;

$X^1$  являє собою С-арил, С-гетероарил, С-гетероциклоалкіл, С-гетероциклоалкеніл, С-галоген, С-CN, С- $R^4$ , С- $NY^1Y^2$ , С-OH, С- $Z^2R$ , С- $C(=O)-R$ , С- $C(=O)-OR^5$ , С- $C(=O)-NY^1Y^2$ , С- $N(R^6)-C(=O)-R$ , С- $N(R^6)-C(=O)-OR^7$ , С- $N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ , С- $N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ , С- $N(R^6)-SO_2-R$ , С- $SO_2-NY^3Y^4$ , С- $NO_2$  або С-алкеніл, або С-алкініл, необов'язково заміщений арилом, ціано, галогеном, гідрокси, гетероариллом, гетероциклоалкілом, нітро,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-$

$C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2NY^1Y^2$  і  $-Z^2R^4$ ;  
 $Y^1$  і  $Y^2$  незалежно являють собою водень, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з арилу, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси,  $-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$  і  $OR^7$ ; або група  $-NY^1Y^2$  може утворювати циклічний амін;  
 $Y^3$  і  $Y^4$  незалежно являють собою водень, алкеніл, алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; або група  $-NY^3Y^4$  може утворювати циклічний амін;  
 $Z^2$  являє собою O або  $S(O)_n$ ;  
 $Z^3$  являє собою O,  $S(O)_n$ ,  $NR^6$ ;  
n означає нуль або ціле число 1 або 2;  
або N-оксид, пролікарська форма, біоізомера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форма або біоізомера кислоти такої солі або сольвату;  
де біоізомера кислоти означає сполуку, у якій група карбонової кислоти замінена групою, вибраною з  $-C(=O)-NHOH$ ,  $-C(=O)-CH_2OH$ ,  $-C(=O)CH_2SH$ ,  $-C(=O)-NH-CN$ , сульфо, фосфоно, алкілсульфонілкарбамоїлу, тетразолілу, арилсульфонілкарбамоїлу, гетероарилсульфонілкарбамоїлу, N-метоксикарбамоїлу, 3-гідрокси-3-циклобутен-1,2-діону, 3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідинілу або гетероциклічними фенолами, такими як 3-гідроксізоксазоліл і 3-гідрокси-1-метилпіразоліл, за умови, що така сполука відрізняється від 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридину, 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-феніл-1Н-піроло[2,3-b]піридину, 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу, 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-b]піридину або 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу.  
3. Сполука за п.2, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил.  
4. Сполука за п.3, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений азагетероарил.  
5. Сполука за п.4, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений індоліл, необов'язково заміщений піридил, необов'язково заміщений піроліл, необов'язково заміщений піразоліл, необов'язково заміщений хінолініл, необов'язково заміщений ізохінолініл, необов'язково заміщений імідазоліл, необов'язково заміщений індазоліл, необов'язково заміщений індолізиніл, необов'язково заміщений тетрагідроіндолізиніл або необов'язково заміщений індазолініл.  
6. Сполука за п.5, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений індоліл, необов'язково заміщений індолізиніл або необов'язково заміщений піроліл.  
7. Сполука за п.6, де R являє собою необов'язково заміщений індол-3-іл, індолізин-1-іл, необов'язково

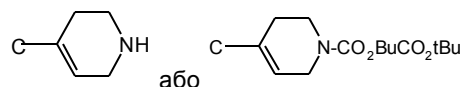
заміщений пірол-3-іл, необов'язково заміщений індол-2-іл або необов'язково заміщений пірол-2-іл.  
8. Сполука за будь-яким з пп.3, 4, 5, 6 або 7, де замісники, якими необов'язково заміщені гетероарильні групи  $R^1$ , являють собою одну або більше груп, вибраних з алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-NY^1Y^2$  і  $-OR$ .  
9. Сполука за п.2, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений арил.  
10. Сполука за п.9, де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений феніл.  
11. Сполука за п.10, де  $R^1$  являє собою 4-заміщений феніл.  
12. Сполука за п.11, де  $R^1$  являє собою 4-трет-бутилфеніл.  
13. Сполука за пп.9 або 10, де замісники, якими необов'язково заміщені гетероарильні групи  $R^1$ , являють собою одну або більше груп, вибраних з алкілендіокси, галогену, гетероарилу, гідрокси,  $R^4$ ,  $-NY^1Y^2$  і  $-OR$ .  
14. Сполука за будь-яким з пп.2-12, де R являє собою ацил.  
15. Сполука за будь-яким з пп.2-12, де  $R^2$  являє собою галоген.  
16. Сполука за будь-яким з пп.2-12, де  $R^2$  являє собою нижчий алкіл, необов'язково заміщений ціано, галогеном, гідрокси, гетероариллом,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ , тетразолілом,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ .  
17. Сполука за будь-яким з пп.2-12, де  $R^2$  являє собою нижчий алкеніл.  
18. Сполука за будь-яким з пп.2-17, де  $R^3$  являє собою  $-C(=O)-OR^5$ .  
19. Сполука за будь-яким з пп.2-17, де  $R^3$  являє собою  $-C(=O)-OH$ .  
20. Сполука за будь-яким з пп.2-17, де  $R^3$  являє собою нижчий алкіл.  
21. Сполука за будь-яким з пп.2-17, де  $R^3$  являє собою метил.  
22. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою C-OH.  
23. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою C- $Z^2R$ .  
24. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою C-C(=O)-OH.  
25. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою C-C(=O)-NH<sub>2</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,



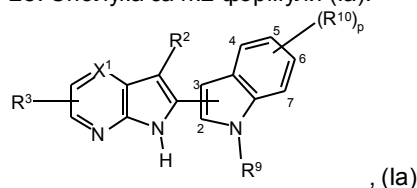


26. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою С-гетероциклоалкеніл.

27. Сполука за будь-яким з пп.2-21, де  $X^1$  являє собою

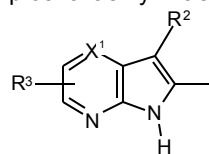


28. Сполука за п.2 формули (Ia):



де:

$R^9$  являє собою водень, алкеніл або  $R^4$ ;  
 $R^{10}$  являє собою алкенілокси, карбокси (або біоізостеру кислоти), ціано, галоген, гідрокси, гетероарил,  $R^4$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$  або  $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ ;  
 р означає нуль або ціле число 1 або 2; і залишок

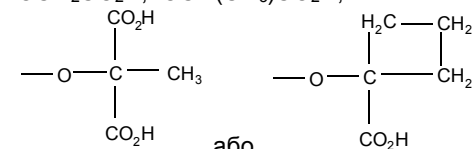


приєднаний в положенні 2 або 3 індольного кільця;  
 або N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

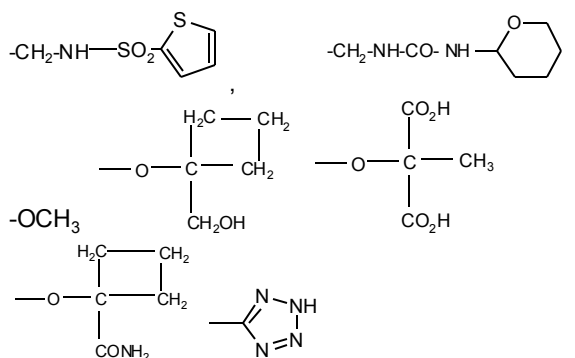
29. Сполука за п.28, де  $X^1$  являє собою С-нижчий алкокси.

30. Сполука за п.28, де  $R^{10}$  являє собою карбокси (або біоізостеру кислоти); гідрокси; алкіл, заміщений карбокси; алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ;  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{NY}^3\text{Y}^4$ ; гетероарил;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або більше гідроксигрупами;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або більше карбоксигрупами;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою циклоалкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ , де  $R$  являє собою алкіл;  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$  або  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ .

31. Сполука за п.28, де  $R^{10}$  являє собою  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ ,



32. Сполука за п.28, де  $R^{10}$  являє собою карбокси, піридил,



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

33. Сполука за п.28, де р означає 1, і  $R^{10}$  приєднаний в положенні 5 або в положенні 6 індольного кільця.

34. Сполука за будь-яким з п.28, де р означає 2, і  $R^{10}$  приєднаний в положенні 5 або в положенні 6 індольного кільця.

35. Сполука за п.28, де

$R^2$  являє собою водень;

$R^3$  являє собою водень;

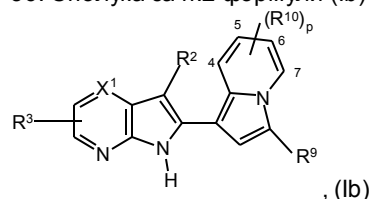
$X^1$  являє собою С-арил, С-гетероарил, С-галоген, С-CN, С-нижчий алкокси,  $\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^5$ ,  $\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$  або  $\text{C}-\text{NY}^1\text{Y}^2$ ;

$R^9$  являє собою водень,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений гідрокси,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ , або циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси;

$R^{10}$  являє собою карбокси або біоізостеру кислоти; гідрокси; алкіл, заміщений карбокси; алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ; алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{NY}^3\text{Y}^4$ ; гетероарил;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або більше гідроксигрупами;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл, заміщений однією або більше алкоксигрупами;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або більше карбоксигрупами;  $-\text{OR}^4$ , де  $R^4$  являє собою циклоалкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ ;  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ , де  $R$  являє собою алкіл;  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$  або  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ ; і де група  $R^{10}$  приєднана в положенні 5 або в положенні 6 індольного кільця, якщо р означає 1; і групи  $R^{10}$  приєднані в положеннях 5 і 6 індольного кільця, якщо р означає 2; або

N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

36. Сполука за п.2 формули (Ib)



де

$R^9$  являє собою водень, алкеніл або  $R^4$ ;

$R^{10}$  являє собою алкенілокси, карбокси (або біоізостеру кислоти), ціано, галоген, гідрокси,



гетероарил,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-OR^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-NY^1Y^2$ ; р означає нуль або ціле число 1 або 2;

або N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

37. Сполука за п.36, де р означає нуль.

38. Сполука за п.36, де  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;

$X^1$  являє собою C-арил, C-гетероарил, C-галоген, C-CN, C-нижчий алкокси,  $C-C(=O)-OR^5$ ,  $C-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $C-NY^1Y^2$ ;

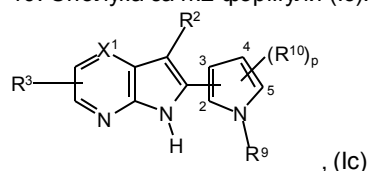
$R^9$  являє собою водень або  $C_{1-4}$ алкіл;

р означає нуль; або

N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

39. Сполука за п.38, де  $R^9$  являє собою водень.

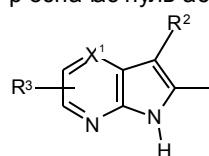
40. Сполука за п.2 формули (Ic):



де:

$R^9$  являє собою водень, алкеніл або  $R^4$ ;

$R^{10}$  являє собою алкенілокси, карбокси (або біоізостеру кислоти), ціано, галоген, гідрокси, гетероарил,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-OR^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-NY^1Y^2$ ; р означає нуль або ціле число 1 або 2; і залишок



приєднаний в положенні 2 або 3 пірольного кільця, а група  $-(R^{10})_p$  приєднана в положенні 4 або 5 пірольного кільця; або

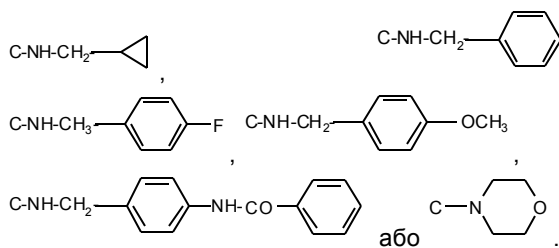
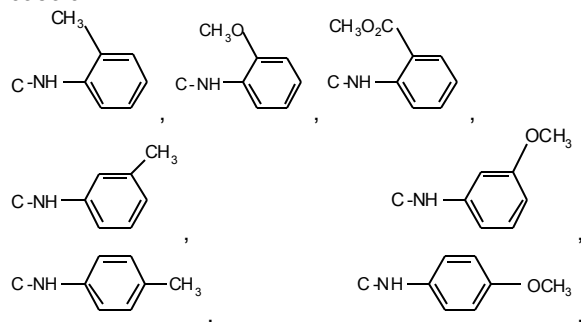
N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

41. Сполука за п.40, де  $R^2$  являє собою водень.

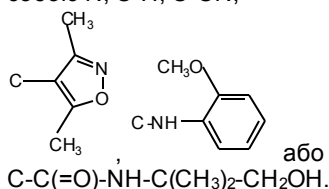
42. Сполука за п.40 або 41, де  $R^3$  являє собою водень.

43. Сполука за будь-яким з пп.40-42, де  $X^1$  являє собою C-азагетероарил.

44. Сполука за будь-яким з пп.40-42, де  $X^1$  являє собою



45. Сполука за будь-яким з пп.40-42, де  $X^1$  являє собою N, C-H, C-CN,



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

46. Сполука за будь-яким з пп.40-45, де  $R^9$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл.

47. Сполука за будь-яким з пп.40-46, де  $R^{10}$  являє собою арил.

48. Сполука за п.40, де  $R^9$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений алкокси, або  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-NY^1Y^2$ ; і  $R^{10}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений арил.

49. Сполука за п.40, де  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкіл.

50. Сполука за п.40, де  $R^{10}$  являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

51. Сполука за п.40, де  $R^9$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений алкокси, або  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-NY^1Y^2$ ; і  $R^{10}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений арил.

52. Сполука за п.40, де:

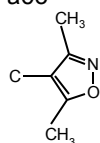
$R^2$  являє собою водень;

$R^3$  являє собою водень;

$X^1$  являє собою C-арил, C-гетероарил, C-галоген, C-CN, C-нижчий алкокси,  $C-C(=O)-OR^5$ ,  $C-C(=O)-NY^1Y^2$  або  $C-NY^1Y^2$ ;  $R^9$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл; р означає 1 і  $R^{10}$  являє собою арил.

53. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою C-феніл.

54. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою C-піридил або



55. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою C-Cl.

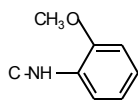
56. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою C-OCH<sub>3</sub>.

57. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою  $C-C(=O)-OtBu$ .

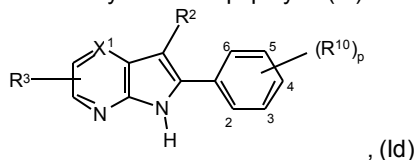
58. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою особливо  $C-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_2-CH_2OH$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_2-CH(CH_3)OH$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ ,  $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$  або  $C-C(=O)-NH-CH_2CH_2OCH_3$ .

59. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою  $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ .

60. Сполука за п.52, де  $X^1$  являє собою



61. Сполука за п.2 формули (Id):



де

р означає нуль або ціле число 1 або 2, і  $R^{10}$  являє собою алкенілокси, карбокси (або біозостеру кислоти), ціано, галоген, гідрокси, гетероарил,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-OR^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-NY^1Y^2$ ; або N-оксид, пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид або пролікарська форма такої солі або сольвату.

62. Сполука за п.61, де  $R^7$  являє собою водень, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений  $-CONY^1Y^2$ , нижчий алкіл, заміщений карбокси, нижчий алкіл, заміщений тетразолілом, нижчий алкіл, заміщений гідрокси, або нижчий алкіл, заміщений  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R$  або  $-C(=O)-R$ .

63. Сполука за п.62, де  $R^2$  являє собою  $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$ .

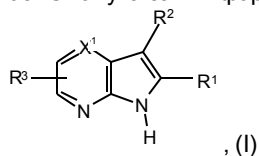
64. Сполука за п.62 або 63, де  $R^3$  являє собою водень.

65. Сполука за п.62 або 63, де р означає 1.

66. Сполука за будь-яким з пп.62-65, де  $R^{10}$  являє собою алкіл.

67. Сполука за будь-яким з пп.62-66, де  $R^{10}$  приєднаний в положенні 4.

68. Сполука за п.2 формули (I)



де:

$R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з алкілендіокси, алкінілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$  і  $-CO_2-NY^1Y^2$ ;

або N-оксид, пролікарська форма, біозостера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форма або біозостера кислоти такої солі або сольвату.

69. Сполука за п.2, яка являє собою

2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил;  
4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
4-метокси-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;

(2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;

(2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;

3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;

3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонову кислоту;

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;

3-(4-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;

3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;

2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту;

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;

4-хлор-2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;

[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]морфолін-4-ілметанон;

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-гідроксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

2-(5-метоксі-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту;

3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;

2-(1-етил-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту;

2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоксамід;

2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-морфолін-4-іл-1Н-піроло[2,3-б]-піридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-піперидин-1-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-(2-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-ортотоліламін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-(3-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-метатоліламін;  
 (4-фторфеніл)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-(4-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-(3-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]паратоліламін;  
 бензил-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 (4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 (4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 (2-метоксіетил)-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 метиловий ефір 3-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іламіно]бензойної кислоти;  
 циклопропілметил-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-феніламін;  
 бутил-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;  
 метиламід 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти або трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; або N-оксид, пролікарська форма, біоізостера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форма або біоізостера кислоти такої солі або сольвату.  
 70. Сполука за п.2, яка являє собою 2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-індол-3-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил; 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин; 4-метокси-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин; (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-[4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-[4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; [1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілоксі]оцтову кислоту;

3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту;  
 3-[4-(3,5-метилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонову кислоту;  
 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 3-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту;  
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил;  
 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 2-(5-метоксі-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 4-хлор-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-метоксіетил)амід 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти;  
 метиламід 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти або трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; або N-оксид, пролікарська форма, біоізостера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форма або біоізостера кислоти такої солі або сольвату.  
 71. Сполука за п.2, яка являє собою (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту; 3-[4-(3,5-метилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонову кислоту;

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти або  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 або N-оксид, пролікарська форма, біоізоостера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форма або біоізоостера кислоти такої солі або сольвату.  
 72. Сполука за п.2, яка являє собою [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(2-метоксифеніл)амін; або N-оксид, пролікарська форма, біоізоостера кислоти, фармацевтично прийнятна сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарська форму або біоізоостера кислоти такої солі або сольвату.  
 73. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які можна полегшити шляхом введення інгібітору каталітичної активності Syk.  
 74. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування запального захворювання.  
 75. Застосування за п.74, де запальними захворюваннями є астма, запальний дерматоз, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт або запалення суглобів.  
 76. Застосування за п.74, де запальними захворюваннями є астма, псоріаз,

герпетиформний дерматит, екзема, некротизуючий васкуліт, шкірний васкуліт, бульозне захворювання, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, артрит, ревматоїдний артрит, коревий артрит, псоріатичний артрит або остеоартрит.

77. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які можна полегшити шляхом введення інгібітору каталітичної активності FAK.

78. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які можна полегшити шляхом введення інгібітору каталітичної активності KDR.

79. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які можна полегшити шляхом введення інгібітору каталітичної активності Aurora2.

80. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які можна полегшити шляхом введення інгібітору каталітичної активності IGF1R.

81. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

82. Застосування за п.81, де раковим захворюванням, яке підлягає лікуванню, є колоректальний рак, рак простати, рак молочної залози, рак щитовидної залози, рак шкіри, рак ободової кишки або рак легені.

83. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування хронічної обструктивної хвороби легень.

84. Застосування сполуки за п.2 для виготовлення лікарського засобу для лікування ангіогенезу.

Даний винахід відноситься до заміщених азаіндолів, до способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і до їх фармацевтичного застосування при лікуванні хворобливих станів, які можна регулювати, інгібуючи протеїнкінази.

Протеїнкінази беруть участь в актах передачі сигналів, які регулюють активацію, ріст і диференціювання клітин у відповідь на позаклітинні медіатори і на зміну оточення. Звичайно ці кінази поділяють на декілька груп: ті, які переважно фосфорилують серинові і/або треонінові залишки, і ті, які переважно фосфорилують тирозинові залишки [S.K. Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Серин/треонін кінази включають, наприклад, ізоформи протеїнкінази C [A.C.Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, pages 28495:28498] і групу циклізалежних кіназ, таких як cdc2 [J.Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, pages 195-197]. Тирозинкінази включають рецептори факторів росту, що стягують мембрани, такі як епідермальний рецептор фактора росту [S.Iwashita і M.Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, pages 123-132], і внутрішньоклітинні, нерцепторні кінази, такі як p56lck, p59fyn, ZAP-70 і csk кінази

[C.Chan et. al, Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, pages 555-592].

Понадміру висока активність протеїнкіназ супроводжує багато захворювань, які виникають внаслідок ненормальної клітинної функції. Це може виявлятися або безпосередньо, або непрямо, наприклад, у вигляді відмови відповідного контрольного механізму для кінази, пов'язаної, наприклад, з мутацією, понадекспресією або невідповідною активацією ферменту, або у вигляді надмірного або недостатнього продукування цитокінів або факторів росту, які також беруть участь в трансдукції сигналів "вище" або "нижче" кінази. У всіх цих випадках можна чекати, що селективне інгібування дії кінази, надасть сприятливу дію.

Тирозинкіназа селезінки (Syk) являє собою 72-kDa цитоплазматичну протеїнтирозинкіназу, яка експресується в різних гемопоетичних клітинах і є істотним елементом в ряді каскадів, які зв'язують рецептори антигенів з клітинними реакціями. Так, Syk грають центральну роль в передачі сигналів високої спорідненості IgE рецептора, FcεR1, в тучних клітинах і в передачі сигналу рецепторного антигену в T і B лімфоцити. Схеми сигнальної трансдукції, характерні для тучних, T і B клітин,

мають спільні риси. Рецепторні домени зв'язування ліганду не володіють характерною активністю тирозинкінази. Однак вони взаємодіють з передавальними субодинами, які містять активаційний фрагмент на основі імунорецептора тирозину (ITAM) [M.Reth, *Nature*, 1989, 338, pages 383-384]. Ці фрагменти присутні як в  $\beta$ , так і в  $\gamma$  субодинах  $Fc\epsilon R1$ , в  $\xi$ -субодинах T клітинного рецептора (TCR) і в IgGа і IgGP субодинах B клітинного рецептора (BCR). [N.S.van Oers and A. Weiss, *Seminars in Immunology*, 1995, 7, pages 227-236]. Після зв'язування антигену і полімеризації, ITAM залишки фосфорилуються протеїнтирозинкіназами сімейства Src. Syk належать до унікального класу тирозинкіназ, які містять два гомологічних Src тандеми, 2 (SH2) домени і C-термінальний каталітичний домен. Ці SH2 домени зв'язуються з високою спорідненістю з ITAM, і ця SH2-опосередкована асоціація Syk з активованим рецептором стимулює активність Syk кінази і локалізує Syk на мембрані плазми.

У мишей з дефіцитом Syk інгібована дегрануляція тучних клітин, що дозволяє передбачити, що це є важливою метою для створення агентів, які стабілізують тучні клітини [P.S.Costello, *Oncogene*, 1996, 13, pages 2595-2605]. Аналогічні дослідження продемонстрували критичну роль для Syk в BCR і TCR передачі сигналів [A.M.Cheng, *Nature*, 1995, 378, pages 303-306, (1995) і D.H.Chu et al., *Immunological Reviews*, 1998, 165, pages 167-180]. Крім того, Syk мабуть беруть участь у виживанні еозинофілів у відповідь на IL-5 і GM-CSF [S.Yousefi et al., *J. Exp. Med.*, 1996, 183, pages 1407-1414]. Незважаючи на ключову роль Syk в тучних клітинах, в передачі сигналів в BCR і T клітинах, дуже мало відомо про механізм, за допомогою якого Syk передає нижче ефектори. Два адапторних білки, BLNK (B клітинний лінкерний білок, SLP-65) і SLP-76, як було показано, є субстратами для Syk в B клітинах і тучних клітинах, відповідно, і було постульовано, що вони зв'язують Syk з розташованими нижче ефекторами [M.Lshia et al., *Immunity*, 1999, 10, pages 117-125 and L. R.Hendricks-Taylor et al., *J.Biol. Chem.*, 1997, 272, pages 1363-1367]. Крім того, Syk, мабуть грають важливу роль у схемі передачі сигналів CD40, яка грає важливу роль в проліферації B клітин [M.Faris et al., *J.Exp. Med.*, 1994, 179, pages 1923-1931].

Крім того, Syk бере участь в активації тромбоцитів, стимульованих за рахунок низької спорідненості IgG рецептора (Fc гамма-RIIA) або стимульованих колагеном [F.Yanaga et al., *Biochem. J.*, 1995, 311, (Pt.2) pages 471-478].

Фокальна адгезійна кіназа (FAK) є не рецепторною тирозинкіназою, що бере участь в схемах трансдукції інтегринопосередкованого сигналу. FAK співлокалізується з інтегринами в сайтах фокального контакту і FAK активації, і її тирозинфосфорилування, як було продемонстровано для багатьох типів клітин, залежить від зв'язування інтегринів зі своїми позаклітинними лігандами. Результати ряду досліджень підтверджують гіпотезу про те, що FAK інгібітори можуть виявитись корисними при

лікуванні ракових захворювань. Наприклад, FAK-дефіцитні клітини слабо мігрують у відповідь на хіміотактичні сигнали, і понадекспресія C-термінального домену FAK блокує поширення клітин, також як і хіміотактичну міграцію [Sieg et al, *J. Cell Science*, 1999, 112, 2677-2691; Richardson A. and Parsons T., *Cell*, 1997, 97, 221-231]; крім того, пухлинні клітини, оброблені FAK антисмисловими олігонуклеотидами, втрачають здібність до приєднання і зазнають апоптоз [Xu et al, *Cell Growth Differ.* 1996, 4, 413-418]. Повідомлялось, що FAK понадекспресовані при ракових захворюваннях простати, молочної залози, щитовидної залози і легень. Рівень експресії FAK безпосередньо корелює з пухлинами, що демонструють найбільш агресивний фенотип.

Ангіогенез, або утворення нових кровоносних судин шляхом "проростання" з судинної системи, що існувала раніше, має величезну важливість для розвитку ембріона і органогенезу. Надмірна неоваскуляризація спостерігається при ревматоїдному артриті, діабетичній ретинопатії і в процесі розвитку пухлин [Folkman, *Nat. Med.*, 1995, 1, 27-31]. Ангіогенез є складним багатостадійним процесом, який включає активацію, міграцію, проліферацію і виживання ендотеліальних клітин. Інтенсивні дослідження в області ангіогенезу пухлин в останні два десятиріччя встановили ряд терапевтичних мішеней, які включають кінази, протеази та інтегрини, що привело до відкриття багатьох нових анти-ангіогенних агентів, включаючи рецептор, що містить вбудований домен кінази (KDR, відомий також як VEGFR-2, рецептор-2 фактора росту судинного ендотелію), інгібітори, деякі з яких в цей час перебувають в стадії клінічної оцінки [Jekunen, et al., *Cancer Treatment Rev.* 1997, 23, 263-286]. Інгібітори ангіогенезу можна використовувати як основні, додаткові і навіть засоби для запобігання при появі або поновленні росту злоякісних пухлин.

Деякі білки, що беруть участь в сегрегації хромосом і збиранні веретен, були виявлені в дріжджах і у дрозофіл. Руйнування цих білків приводить до порушення сегрегації хромосом і до утворення однополярних або зруйнованих веретен. До цих кіназ відносяться IplI і Aurora кінази з *S.cerevisiae* і дрозофіл, відповідно, які необхідні для розділення центросом і сегрегації хромосом. Один гомолог дріжджових IplI людини нещодавно був клонований і охарактеризований різними лабораторіями. Ця кіназа, названа Aurora2, STK15 або BTAК, відноситься до сімейства серин/треонінкіназ. Bischoff et al. показали, що Aurora2 є онкогенною і ампліфікується в колоректальних раках у людини [EMBO. J, 1998, 17, 3052-3065]. Вона також була виявлена, наприклад, при ракових захворюваннях, що включають епітеліальні пухлини, такі як рак молочної залози.

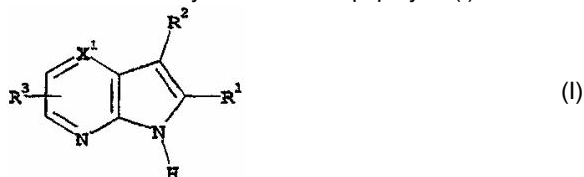
Рецептор інсуліноподібного фактора росту типу 1 (IGF1R) є трансмембранним рецептором тирозинкінази, який зв'язується головним чином з IGF1, але також і з IGF2 та інсуліном з меншою спорідненістю. Зв'язування IGF1 з його рецептором приводить до олігомеризації

рецепторів, активації тирозинкінази, мікромолекулярного рецепторного автофосфорильовання і фосфорильовання клітинних субстратів (двома основними субстратами для них є IRS1 і She). Лігандактивовані IGF1R індукують мітогенну активність у нормальних клітинах. У деяких клінічних повідомленнях підкреслюється важлива роль схеми IGF-I в розвитку пухлин у людини: (i) понадекспресія IGF-I-R часто виявляється в різних пухлинах (наприклад, при раку молочної залози, раку товстої кишки, раку легень, раку шкіри, при саркомі) і часто асоціюється з агресивним фенотипом; (ii) високі концентрації циркулюючих IGF1 добре корелюють з ризиком виникнення раку простати, легень і молочної залози; (iii) епідеміологічні дослідження розглядають IGF1 аксис як фактор схильності в патогенезі раку молочної залози і простати [Baserga R. The IGF-I receptor in cancer research, *Exp Cell Res.* (1999) 253:1-6; Baserga R. The contradictions of the JGFI-Receptor, *Oncogene* (2000) 19: 5574-81; Khandwala HM. et al. The effects of IGFs on tumorigenesis i neoplastic growth, *Endocrine Reviews* (2000) 21:215-44; Adams TI et al. Structure i function of the IGF 1R, *CMLS* (2000) 57: 1050-93.]

У [міжнародній патентній заявці PCT/US/00/15181, поданій 2 червня 2000], розкритий ряд 2-заміщених бензімідазолів, індолів, бензоксазолів і бензотіазолів, які, як повідомляється, можна використати для інгібування загибелі клітин.

Автори виявили нову групу заміщених азаіндолів, які володіють цінними фармацевтичними властивостями, зокрема, здатністю інгібувати протеїнкінази, більш конкретно, здатністю інгібувати Syk кіназу, Aurora2, KDR, FAK і IGF1R.

Таким чином, в одному аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуки загальної формули (I):



де

$R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше груп, вибраних з алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2-NY^1Y^2$  і  $-Z^2R^4$ ;

$R^2$  являє собою водень, ацил, ціано, галоген, нижчий алкеніл,  $-Z^2R^4$ ,  $-SO_2NY^3Y^4$ ,  $-NY^1Y^2$  або нижчий алкіл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, ціано, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси,  $-Z^2R^4$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-$

$N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SO_2NY^1Y^2$  і одного або більше атомів галогену;

$R^3$  являє собою водень, арил, ціано, галоген, гетероарил, нижчий алкіл,  $-Z^2R^4$ ,  $-C(=O)-OR^5$  або  $-C(=O)-NY^3Y^4$ ;

$R^4$  являє собою алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-CHO$  (або їх похідного 5-, 6- або 7-членного циклічного ацеталу),  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-Z^3R^7$  і однієї або більше груп, вибраних з гідрокси, алкокси і карбокси;

$R^5$  являє собою водень, алкіл, алкеніл, арил, арилалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл;

$R^6$  являє собою водень або нижчий алкіл;

$R^7$  являє собою алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

$R^8$  являє собою водень або нижчий алкіл;

$R$  являє собою арил або гетероарил; алкеніл; або алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з арилу, циклоалкілу, ціано, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-CHO$  (або їх похідного 5-, 6- або 7-членного циклічного ацеталу);  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-Z^3R^7$  і однієї або більше груп, вибраних з гідрокси, алкокси і карбокси;

$X^1$  являє собою N, CH, C-арил, C-гетероарил, C-гетероциклоалкіл, C-гетероциклоалкеніл, C-галоген, C-CN, C- $R^4$ , C-NYV, C-OH, C- $Z^2R$ , C- $C(=O)-R$ , C- $C(=O)-OR^5$ , C- $C(=O)-NY^1Y^2$ , C- $N(R^6)-C(=O)-R$ , C- $N(R^6)-C(=O)-OR^7$ , C- $N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ , C- $N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ , C- $N(R^6)-SO_2-R$ , C- $SO_2-NY^3Y^4$ , C- $NO_2$  або C-алкеніл або C-алкініл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу, нітро,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ ,  $-SCVNYV$  і  $-Z^2R^4$ ;

$Y^1$  і  $Y^2$  незалежно являють собою водень, алкеніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з арилу, галогену, гетероарилу, гетероциклоалкілу, гідрокси,  $-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$  і  $OR^7$ ; або група  $-NY^1Y^2$  може утворювати циклічний амін;

$Y^3$  і  $Y^4$  незалежно являють собою водень, алкеніл, алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл; або група  $-NY^3Y^4$  може утворювати циклічний амін;

$Z^1$  являє собою O або S;

$Z^2$  являє собою O або S(O)n;

$Z^3$  являє собою O, S(O)<sub>n</sub> NR<sup>6</sup>;

n означає нуль або ціле число 1 або 2;

або відповідні їх N-оксиди, пролікарські форми, біоізостери кислоти, фармацевтично прийнятні солі або сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук; і їх N-оксиди, пролікарські форми і біоізостери кислоти; разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено вище, але виключаючи сполуки, перераховані нижче:

2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
2-(4-бромфеніл)-3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
метиловий ефір 4-(3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)бензойної кислоти,  
2-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
2-(4-метоксифеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
5-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
4-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
2-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
4-(3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)бензойну кислоту,  
2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
2-(4-метилфеніл)-3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
ізопропіловий ефір 4-(3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)бензойної кислоти,  
2-феніл-3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
5-бром-2-феніл-3-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
6-хлор-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
6-хлор-4-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
4-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілкарбоксальдегід,  
2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілцетонітрил,  
2-феніл-3-проп-1-еніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
4-метил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілкарбоксальдегід,  
диметил(2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)амін,  
2,2'-дифетл-1Н,1'Н-[3,3']біпіроло[2,3-*b*]тридиніл],  
2-(2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)ацетамід,  
3-аліл-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
(2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)ацетонітрил,  
2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбальдегід,  
3-морфолін-4-ілметил-2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,  
N-[2-(2-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)етил]ацетамід,  
6-феніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
6-(4-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
6-(4-хлорфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
6-(2-хлорфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
3-метил-6-феніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
2-метил-6-феніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин,  
7-метил-6-феніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин.  
Мається на увазі, що в описі даного винаходу термін "сполуки даного винаходу" і еквівалентні

вирази включають сполуки загальної формули (1), як було визначено вище, причому цей вираз включає пролікарські форми, фармацевтично прийнятні солі і сольвати, наприклад, гідрати, якщо це відповідає контексту. Аналогічно, посилання на проміжні сполуки, незалежно від того, заявлені вони самі чи ні, включають їх солі і сольвати, якщо це відповідає контексту. З метою уточнення, якщо це відповідає контексту, представлені конкретні приклади, але ці приклади є просто ілюстративними і не передбачають виключення інших, якщо вони відповідають контексту.

У тому значенні, як використано вище і далі у всьому описі винаходу, терміни, що зустрічаються, якщо немає інших вказівок, мають наступні значення:

"Пацієнт" включає як людину, так і інших ссавців.

"Біоізостера кислоти" означає групу, яка має хімічну або фізичну схожість і володіє аналогічними біологічними властивостями з карбоксильною групою [див. 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"). Приклади відповідних біоізостер кислот включають: -C(=O)-NHOH, -C(=O)-CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)CH<sub>2</sub>SH, -C(=O)-NH-CN, сульфо, фосфоно, алкілсульфонілкарбамоїл, тетразоліл, арилсульфонілкарбамоїл, гетероарилсульфонілкарбамоїл, N-метоксикарбамоїл, 3-гідрокси-3-циклобутен-1,2-діон, 3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідиніл або гетероциклічні феноли, такі як 3-гідроксіізоксазоліл і 3-гідрокси-1-метилпіразоліл.

"Ацил" означає Н-СО- або алкіл-СО-групу, в якій алкільна група має вказані значення.

"Ациламіно" являє собою ацил-NH-групу, де ацил має вказані значення.

"Алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить вуглець-вуглець подвійний зв'язок, який може бути нерозгалуженим або розгалуженим, що містить від близько 2 до близько 15 атомів вуглецю в ланцюгу. Переважні алкенільні групи містять від 2 до близько 12 атомів вуглецю в ланцюгу; і більш переважно від 2 до близько 6 атомів вуглецю (наприклад, 2-4 атоми вуглецю) в ланцюгу. Термін "розгалужений" в тому значенні, як він використаний, і у всьому тексті, означає, що одна або більше нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного ланцюга; в цьому випадку до лінійного алкенільного ланцюга. "Нижчий алкеніл" означає від близько 2 до близько 4 атомів вуглецю в ланцюгу, який може бути нерозгалуженим або розгалуженим. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл,

3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл і деценіл.

"Алкенілокси" являє собою алкеніл-О-групу, де алкеніл має вказані вище значення. Приклади алкенілоксигруп включають алілокси.

"Алкокси" означає алкіл-О-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Приклади алкоксигруп включають дифторметокси, метокси, трифторметокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси і гептокси.

"Алкоксикарбоніл" означає алкіл-О-СО-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Приклади алкоксикарбонільних груп включають метокси- і етоксикарбоніл.

"Алкіл" означає, якщо немає інших вказівок, аліфатичну вуглеводневу групу, яка може бути нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від близько 1 до близько 15 атомів вуглецю в ланцюгу, необов'язково заміщеному одним або більше атомів галогену. Конкретні алкільні групи містять від 1 до близько 6 атомів вуглецю. "Нижчий алкіл" як група або частина нижчої алкокси, нижчої алкілтіо, нижчої алкілсульфінільної або нижчої алкілсульфонільної групи означає, якщо немає інших вказівок, аліфатичну вуглеводневу групу, яка може бути нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до близько 4 атомів вуглецю в ланцюгу. Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, гептил, октил, ноніл, децил і додецил. Приклади алкільних груп, заміщених одним або більше атомів галогену, включають трифторметил.

"Алкілен" означає аліфатичний двовалентний радикал, одержаний з нерозгалуженої або розгалуженої алкільної групи, в якій алкільна група має вказані вище значення. Приклади алкіленових радикалів включають метилен, етилен і триметилен.

"Алкілендіокси" означає -О-алкілен-О-групу, в якій алкілен має вказані вище значення. Приклади алкілендіоксигруп включають метилендіокси і етилендіокси.

"Алкілсульфініл" означає алкіл-SO-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Переважними алкілсульфінільними групами є ті, в яких алкільна група являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл.

"Алкілсульфоніл" означає алкіл-SO<sub>2</sub>-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Переважними алкілсульфонільними групами є ті, в яких алкільна група являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл.

"Алкілсульфонілкарбамоїл" означає алкіл-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Переважними алкілсульфонілкарбамоїльними групами є ті, в яких алкільна група являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл.

"Алкілтіо" означає алкіл-S-групу, в якій алкільна група має вказані вище значення. Приклади алкілтіо груп включають метилтіо, етилтіо, ізопропілтіо і гептилтіо.

"Алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, що містить вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, причому ця група може бути нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що

містить від близько 2 до близько 15 атомів вуглецю в ланцюгу. Переважні алкінільні групи містять від 2 до близько 12 атомів вуглецю в ланцюгу; і більш переважно, від 2 до близько 6 атомів вуглецю (наприклад, 2-4 атоми вуглецю) в ланцюгу. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, н-бутиніл, ізобутиніл, 3-метилбут-2-иніл і н-пентиніл.

"Ароїл" означає арил-СО-групу, в якій арильна група має вказані вище значення. Приклади ароїльних груп включають бензоїл і 1- і 2-нафтоїл.

"Ароїламіно" означає ароїл-NH-групу, де ароїл має вказані вище значення.

"Арил" як група, або частина групи, означає: (i) необов'язково заміщений моноциклічний або поліциклічний ароматичний карбоциклічний фрагмент від близько 6 до близько 14 атомів вуглецю, такий як феніл або нафтил; або (ii) необов'язково заміщений частково насичений поліциклічний ароматичний карбоциклічний фрагмент, в якому арильна і циклоалкільна або циклоалкенільна група конденсовані разом з утворенням циклічної структури, такої як тетрагідронафтильне, інданільне або інданільне кільце. За винятком випадків, коли дані інші визначення, арильні групи можуть бути заміщені одним або більше замісниками арильних груп, які можуть бути однакові або різні, де вираз "замісник арильної групи" включає, наприклад, ацил, ациламіно, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілендіокси, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілтіо, ароїл, ароїламіно, арил, ариалалкокси, ариалалкілоксикарбоніл, ариалалкілтіо, арилокси, арилоксикарбоніл, арилсульфініл, арилсульфоніл, арилтіо, карбокси (або біозостера кислоти), ціано, галоген, гетероароїл, гетероарил, гетероарилалкілокси, гетероароїламіно, гетероарилокси, гідрокси, нітро, трифторметил, -NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -CONY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>, -NY<sup>3</sup>-C(=O) алкіл, -NY<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>алкіл або алкіл, необов'язково заміщений арилом, гетероарилом, гідрокси, або -NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>.

"Ариалалкіл" означає ариалалкільну групу, в якій арильний і алкільний фрагменти мають вказані вище значення. Переважні ариалалкільні групи містять C<sub>1-4</sub>алкільний фрагмент. Приклади ариалалкільних груп включають бензил, 2-фенетил і нафталінметил.

"Ариалалкілокси" означає ариалалкіл-О-групу, в якій ариалалкільна група має вказані вище значення. Приклади ариалалкілоксигруп включають бензилокси і 1-або 2-нафталінметокси.

"Ариалалкілоксикарбоніл" означає ариалалкіл-О-СО-групу, в якій ариалалкіл має вказані вище значення. Прикладом ариалалкілоксикарбонільної групи є бензилоксикарбоніл.

"Ариалалкілтіо" означає ариалалкіл-S-групу, в якій ариалалкільна група має вказані вище значення. Прикладом ариалалкілтіо групи є бензилтіо.

"Арилокси" означає арил-О-групу, в якій арильна група має вказані вище значення. Приклади арилоксигруп включають фенокси і нафтокси, кожна з яких необов'язково заміщена.

"Арилоксикарбоніл" означає арил-О-C(=O)-групу, в якій арильна група має вказані вище



значення. Приклади арилоксикарбонільних груп включають феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл.

"Арилсульфініл" означає арил-SO-групу, в якій арильна група має вказані вище значення.

"Арилсульфоніл" означає арил-SO<sub>2</sub>-групу, в якій арильна група має вказані вище значення.

"Арилсульфонілкарбамоїл" означає арил-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)-групу, в якій арильна група має вказані вище значення.

"Арилтіо" означає арил-S-групу, в якій арильна група має вказані вище значення. Приклади арилтіо груп включають фенілтіо і нафтилтіо.

"Азагетероарил" означає ароматичний карбоциклічний фрагмент, що містить від близько 5 до близько 10 членів кільця, в якому один з членів кільця являє собою азот, а інший член кільця вибраний з вуглецю, кисню, сірки і азоту. Приклади азагетероарильних груп включають бензімідазоліл, імідазоліл, індазолініл, індоліл, ізохінолініл, піридил, піримідиніл, піроліл, хінолініл, хіназолініл і тетрагідроіндолініл.

"Циклічний амін" означає 3-8 членну моноциклічну циклоалкільну кільцеву систему, де один з атомів вуглецю кільця замінений азотом, і яка (i) може далі містити групу, що містить гетероатом, вибрану з O, S, SO<sub>2</sub> або NY<sup>7</sup> (де Y<sup>7</sup> являє собою водень, алкіл, арил, арилалкіл, -C(=O)-R<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup> або -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>); і (ii) може бути конденсована з додатковим арильним (наприклад, фенілом), гетероарильним (наприклад, піридилом), гетероциклоалкільним або циклоалкільним кільцями з утворенням біциклічної або трициклічної кільцевої системи. Приклади циклічних амінів включають піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, індолін, піриндолін, тетрагідрохінолін і подібні групи.

"Циклоалкеніл" означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що містить, принаймні, один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, і що містить від близько 3 до близько 10 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних циклоалкенільних кілець включають циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

"Циклоалкіл" означає насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить від близько 3 до близько 10 атомів вуглецю, необов'язково заміщеної оксо. Приклади моноциклічних циклоалкільних кілець включають C<sub>3-8</sub>-циклоалкільні кільця, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

"Циклоалкілалкіл" означає циклоалкілалкільну групу, в якій циклоалкільний і алкільний фрагменти має вказані вище значення. Приклади моноциклічних циклоалкілалкільних груп включають циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексилметил і циклогептилметил.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Переважні фтор і хлор.

"Гетероароїл" означає гетероарил-C(=O)-групу, в якій гетероарильна група має вказані вище значення. Приклади гетероарильних груп включають піридилкарбоніл.

"Гетероароїламіно" означає гетероароїл-NH-групу, в якій гетероарильний фрагмент має вказані вище значення.

"Гетероарил" як група, або частина групи, означає: (i) необов'язково заміщений ароматичний моноциклічний або поліциклічний органічний фрагмент, що містить від близько 5 до близько 10 членів в кільці, в якому один або більше членів кільця являє собою (являють собою) елемент (елементи), які відрізняються від вуглецю, наприклад, азот, кисень або сірку, (приклади таких груп включають групи бензімідазолілу, бензтіазолілу, фурилу, імідазолілу, індолілу, індолінінілу, ізохазолілу, ізохінолінінілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, піразинілу, піридазинілу, піразолілу, піридилу, піримідинілу, піролілу, хіазолінілу, хінолінілу, 1,3,4-тіадіазолілу, тіазолілу, тієнілу і триазолілу, необов'язково заміщені однією або більше групами арильних замісників, як вказано вище, якщо тільки немає інших вказівок); (ii) необов'язково заміщений, частково насичений поліциклічний гетерокарбоциклічний фрагмент, в якому гетероарильна і циклоалкільна або циклоалкенільна групи конденсовані одна з одною з утворенням циклічної структури (приклади таких груп включають піринданільні групи, необов'язково заміщені одним або більше "замісниками арильних груп", як вказано вище, якщо тільки немає інших визначень). Необов'язкові замісники включають один або більше "замісників арильних груп", як вказано вище, якщо тільки немає інших визначень.

"Гетероарилалкіл" означає гетероарилалкільну групу, в якій гетероарильний і алкільний фрагменти мають вказані вище значення. Переважні гетероарилалкільні групи містять C<sub>1-4</sub>-алкільний фрагмент. Приклади гетероарилалкільних груп включають піридилметил.

"Гетероарилалкілокси" означає гетероарилалкіл-O-групу, в якій гетероарилалкільна група має вказані вище значення. Приклади гетероарилалкілокси груп включають необов'язково заміщений піридилметокси.

"Гетероариллокси" означає гетероарил-O-групу, в якій гетероарильна група має вказані вище значення. Приклади гетероариллокси груп включають необов'язково заміщений піридиллокси.

"Гетероарилсульфонілкарбамоїл" означає гетероарил-SO<sub>2</sub>-NH-C(=O)-групу, в якій гетероарильна група має вказані вище значення.

"Гетероциклоалкеніл" означає циклоалкенільну групу, яка містить один або більше гетероатомів або групу, що містить гетероатом, вибрану з O, S і NY<sup>7</sup>.

"Гетероциклоалкіл" означає: (i) циклоалкільну групу, що містить від близько 3 до 7 членів в кільці, яке містить один або більше гетероатомів або груп, які містять гетероатом, вибраних з O, S і NY<sup>7</sup>, і може бути необов'язково заміщене оксо; (ii) частково насичений поліциклічний гетерокарбоциклічний фрагмент, в якому арильне (або гетероарильне) кільце, кожне необов'язково заміщене одним або більше "замісниками арильних груп", і гетероциклоалкільна група

конденсовані разом з утворенням циклічної структури. (Приклади таких груп включають групи хроманілу, дигідробензофуранілу, індолінілу і піриндолінілу).

"Гетероциклоалкілалкіл" означає гетероциклоалкілалкільну групу, в якій гетероциклоалкільні і алкільні фрагменти мають вказані вище значення.

"Пролікарська форма" означає сполуку, яка перетворюється *in vivo* внаслідок метаболізму (наприклад, в результаті гідролізу) в сполуку формули (I), включаючи її N-оксиди. Наприклад, складний ефір сполуки формули (I), який містить гідроксигрупу, в результаті гідролізу *in vivo* може бути перетворений у вихідну молекулу. Альтернативно, складний ефір сполуки формули (I), який містить карбоксигрупу, може бути перетворений в результаті гідролізу *in vivo* у вихідну молекулу.

Відповідними складними ефірами сполук формули (I), що містять гідроксигрупу, є, наприклад ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-β-гідроксинафтолати, 2,5-дигідроксibenзоати, 2-гідроксіетансульфонати, ди-п-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і складні ефіри хінної кислоти.

Відповідними складними ефірами сполук формули (I), які містять карбоксигрупу, є, наприклад, розкриті в публікації [F.J.Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, page 379].

Відповідні складні ефіри сполук формули (I), що містять як карбоксигрупу, так і гідроксигрупу у фрагменті -L<sup>1</sup>-Y, включають лактони, утворені при втраті води між вказаними карбокси- і гідроксигрупами. Приклади таких лактонів включають капролактони і бутиролактони.

Особливо відповідний клас складних ефірів сполук формули (I), що містять гідроксигрупу, можна одержати з фрагментів кислот, вибраних з тих, що розкриті [Bundgaard et. al, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, page 2503-2507], і включають заміщених (амінометил)бензоати, наприклад, діалкіламінометилбензоати, в яких дві алкільні групи можуть бути з'єднані разом і/або перериватись атомом кисню або необов'язково заміщеним атомом азоту, наприклад, алкілованим атомом азоту, особливо (морфолінометил)бензоати, наприклад, 3- або 4-(морфолінометил)бензоати, і (4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати, наприклад, 3- або 4-(4-алкілпіперазин-1-іл)бензоати.

У тих випадках, коли сполуки даного винаходу містять карбоксигрупу або досить кислотну біоізостеру, можна одержати солі приєднання основ, які є простими і більш зручними формами для використання; на практиці використання сольової форми практично еквівалентне використанню форми вільної кислоти. Основи, які можна використати для одержання солей приєднання основ, переважно включають ті, які в результаті приєднання вільної кислоти утворюють

фармацевтично прийнятні солі, тобто солі, катіони яких нетоксичні для пацієнта при фармацевтичних дозах солей, так що сприятливі інгібуючі ефекти, властиві вільним основам, не знецінюються побічними ефектами, які приписують катіонам. Фармацевтично прийнятні солі, включаючи солі, одержані з лужних і лужноземельних металів, в об'ємі даного винаходу включають ті, які одержані з наступними основами: гідридом натрію, гідроксидом натрію, гідроксидом калію, гідроксидом кальцію, гідроксидом алюмінію, гідроксидом літію, гідроксидом магнію, гідроксидом цинку, аміаком, етилендіаміном, N-метилглюкаміном, лізином, аргініном, орнітином, холіном, N,N'-добензилетилендіаміном, хлорпрокаїном, діетаноламіном, прокаїном, N-бензилфенетиламіном, діетиламіном, піперазином, трис-(гідроксиметил)амінометаном, гідроксидом тетраметиламонію і т.п.

Деякі зі сполук даного винаходу є лужними, і ці сполуки можна використати у формі вільної основи або у формі їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти.

Солі приєднання кислоти є більш зручною для використання формою; і на практиці використання сольової форми практично еквівалентне використанню форми вільної основи. Кислоти, які можна використати для одержання солей приєднання кислоти, переважно включають ті, які в результаті приєднання вільної основи, утворюють фармацевтично прийнятні солі, тобто солі, аніони яких є нетоксичними для пацієнта у фармацевтичних дозах солей, так що сприятливі інгібуючі ефекти, властиві вільним основам, не знецінюються побічними ефектами, які приписують аніонам. Хоча переважні фармацевтично прийнятні солі вказаних основних сполук, всі солі приєднання кислот є корисними як джерела форм вільних основ, навіть якщо конкретна сіль сама по собі потрібна тільки як проміжний продукт, як наприклад, якщо сіль одержують тільки для цілей очищення та ідентифікації, або якщо її використовують як проміжну сполуку при одержанні фармацевтично прийнятної солі в процесах іонного обміну. Фармацевтично прийнятні солі в об'ємі даного винаходу включають солі, одержані з мінеральних кислот і органічних кислот, і включають гідрогалогеніди, наприклад, гідрохлориди і гідроброміди, сульфати, фосфати, нітрат, сульфамати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-β-гідроксинафтоати, 2,5-дигідроксibenзоати, 2-гідроксіетансульфонати, ди-п-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і солі хінної кислоти.

Крім того, що солі даного винаходу самі по собі корисні як активні сполуки, їх можна використати для цілей очищення сполук, наприклад, використовуючи відмінності в розчинності солей і вихідних сполук, побічних продуктів і/або вихідних речовин, за допомогою відомих фахівцям способів.

З посиланням на наведену вище формулу (I), далі наводяться конкретні і переважні групи:

$R^1$  зокрема може являти собою неонов'язково заміщений гетероарил, особливо неонов'язково заміщений азагетероарил. Приклади неонов'язково заміщених азагетероарилів включають індоліл, піридил, піроліл, піразоліл, хінолініл, ізохінолініл, імідазоліл, індазоліл, індолізиніл, тетрагідроіндолізиніл та індазолініл. Неонов'язкові замісники включають одну або більше груп, вибраних з алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, арилу, ціано, галогену, гідрокси, гетероарили, гетероциклоалкілу,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-OR^5$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-NY^1Y^2$  і  $-OR$ .  $R^1$  більш переважно являє собою неонов'язково заміщений індоліл, неонов'язково заміщений індолізиніл або неонов'язково заміщений піроліл.  $R^1$  ще більш переважно являє собою неонов'язково заміщений індол-3-іл, індолізин-1-іл, неонов'язково заміщений пірол-3-іл, неонов'язково заміщений індол-2-іл або неонов'язково заміщений пірол-2-іл.

$R^1$  може також являти собою неонов'язково заміщений арил, особливо неонов'язково заміщений феніл. Неонов'язкові замісники включають одну або більше груп, вибраних з алкілендіокси, галогену, гетероарили, гідрокси,  $R^4$ ,  $-NY^1Y^2$  і  $-OR$ .  $R^1$  ще більш переважно являє собою 4-заміщений феніл, особливо 4-трет-арилбутил феніл.

$R^2$  може переважно являти собою водень.

$R^2$  може також переважно являти собою ацил.

$R^2$  може також переважно являти собою галоген.

$R^2$  може також переважно являти собою нижчий алкіл, неонов'язково заміщений ціано, галогеном, гідрокси, гетероарилом,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ , тетразолілом,  $-C(=O)-R$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-$

$C(=O)-R$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$ .

$R^2$  може також переважно являти собою нижчий алкеніл.

$R^3$  може переважно являти собою водень.

$R^3$  може також переважно являти собою неонов'язково заміщений арил, особливо неонов'язково заміщений феніл.

$R^3$  може також переважно являти собою  $-C(=O)-OR^5$  (наприклад,  $-C(=O)-OH$ ).

$R^3$  може також переважно являти собою нижчий алкіл (наприклад, метил).

$X^1$  може переважно являти собою N.

$X^1$  може також переважно являти собою  $CH$ .

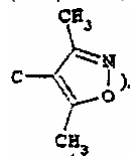
$X^1$  може також переважно являти собою C-галоген, особливо C-C1.

$X^1$  може також переважно являти собою C-CN.

$X^1$  може також переважно являти собою  $COH$ .

$X^1$  може також переважно являти собою C-арил (наприклад, C-феніл).

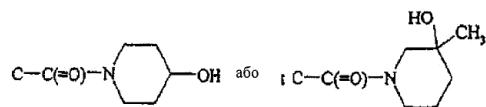
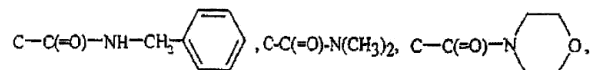
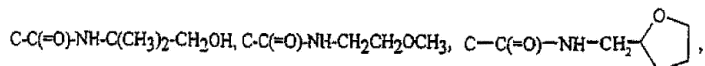
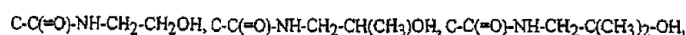
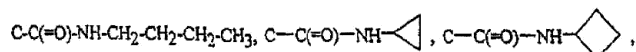
$X^1$  може також переважно являти собою C-гетероарил, особливо C-азагетероарил (наприклад, C-піридил,



$X^1$  може також переважно являти собою  $C-Z^2R$ , особливо C-нижчий алкокси, більш переважно  $C-OCH_3$ .

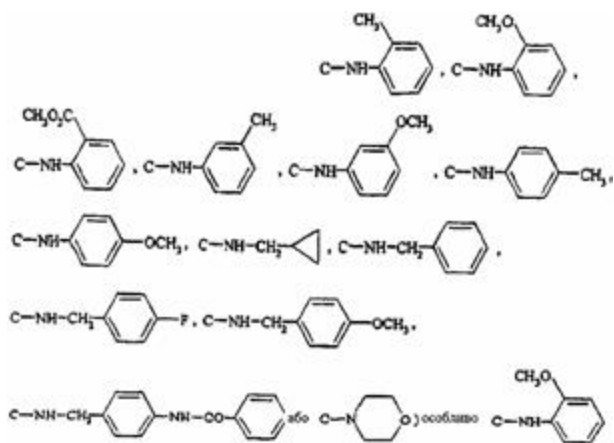
$X^1$  може також переважно являти собою  $C-C(=O)-OR^5$ , особливо  $C-C(=O)-OH$  або  $C-C(=O)-OfBu$ .

$X^1$  може також переважно являти собою  $C-C(=O)-NY^1Y^2$ , особливо  $C-C(=O)-NH_2$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_3$ ,

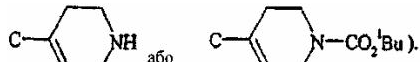


особливо переважно  $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ .

$X^1$  може також переважно являти собою  $C-NY^1Y^2$ ,

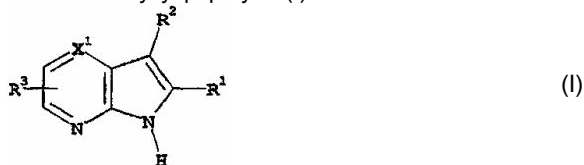


$X^1$  може також переважно являти собою С-гетероциклоалкеніл (наприклад,



Потрібно розуміти, що даний винахід охоплює всі відповідні комбінації представлених в даному описі конкретних і переважних груп.

Конкретний варіант даного винаходу являє собою сполуку формули (I)

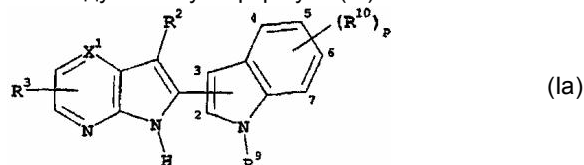


де:

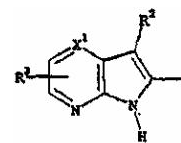
$R^1$  являє собою арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з алкілендіокси, алкенілу, алкенілокси, алкінілу, арилу, гідрокси, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-OR^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-NY^3Y^4$  і  $-SC_2-NY^1Y^2$ ;

або N-оксид, пролікарську форму, біоізомеру кислоти, фармацевтично прийнятну сіль або сольват такої сполуки; або N-оксид, пролікарську форму або біоізомеру кислоти такої солі або сольвату.

Найбільш переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (Ia):



в якій  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення;  $R^9$  являє собою водень, алкеніл або  $R^4$ ;  $R^{10}$  являє собою алкенілокси, карбокси (або біоізомеру кислоти), ціано, галоген, гідрокси, гетероарил,  $R^4$ ,  $-C(=O)-R$ ,  $-C(=O)-NY^1Y^2$ ,  $-OR^4$ ,  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$ ,  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  або  $-NY^1Y^2$ ; p означає нуль, або



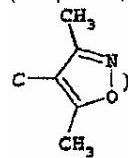
ціле число 1 або 2; і залишок приєднаний в положенні 1 або 3 індольного кільця; і їх відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і їх пролікарські форми.

Переважні сполуки формули (1a), в якій  $R^2$  являє собою водень.

Переважні сполуки формули (1a), в якій  $R^3$  являє собою водень.

Переважні сполуки формули (1a), в якій  $X^1$  являє собою:

- (i) N;
- (ii) CH;
- (iii) C-арил (наприклад, C-феніл);
- (iv) C-гетероарил, особливо C-азагетероарил (наприклад, C-піридил або



- (v) C-галоген (наприклад, C-Cl);

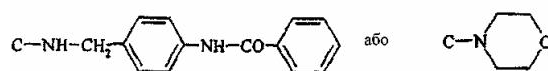
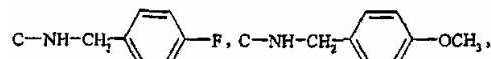
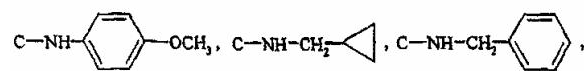
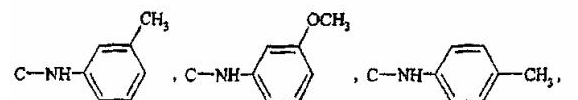
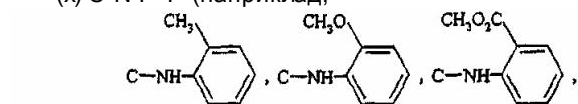
- (vi) C-CN;

- (vii)  $C-Z^2R$ , переважно C-нижчий алкокси (наприклад, C-OCH<sub>3</sub>);

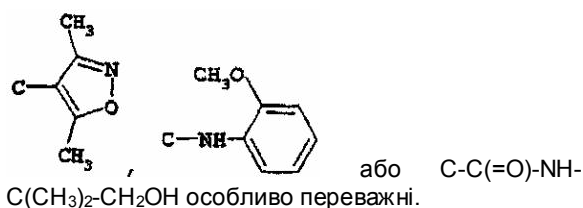
- (viii)  $C-C(=O)-OR^5$ , переважно C-C(=O)-OtBu;

- (ix)  $C-C(=O)-NY^1Y^2$  (наприклад, C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH або C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) особливо C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH; або

- (x)  $C-NY^1Y^2$  (наприклад,

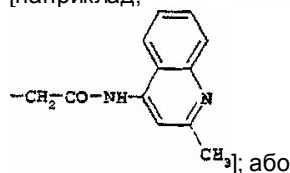
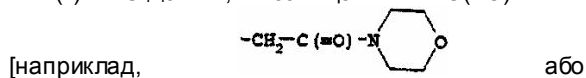


особливо переважні. Сполуки формули (1a), в якій  $X^1$  являє собою N, C-H, C-CN,

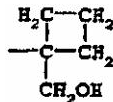


Переважні сполуки формули (1а), в якій  $\text{R}^9$  являє собою:

- (i) водень;
- (ii)  $\text{C}_{1-4}$ алкіл [наприклад,  $-\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ];
- (iii)  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений гідрокси [наприклад,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})_2$ ];
- (iv)  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$  [наприклад,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ];
- (v)  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$



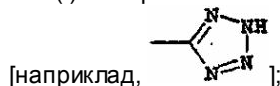
- (vi) циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси



Особливо переважні сполуки формули (1а), в якій  $\text{R}^9$  являє собою водень,  $-\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Переважні сполуки формули (1а), в якій  $\text{R}^{10}$  являє собою:

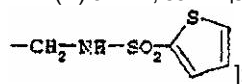
- (i) карбокси або біоізостеру кислоти



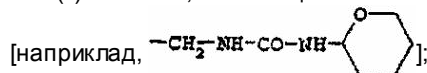
- (ii) гідрокси;

- (iii) алкіл, заміщений карбокси [наприклад  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ];

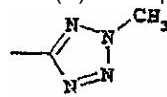
- (iv) алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$  [наприклад,



- (v) алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{CO}-\text{NY}^3\text{Y}^4$

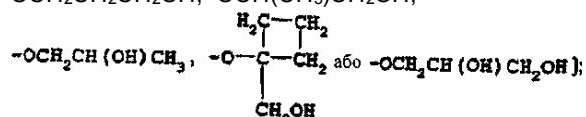


- (vi) гетероарил [наприклад,



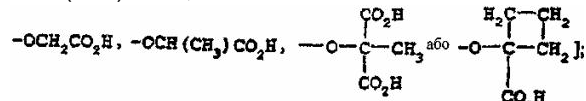
- (vii)  $-\text{OR}^4$ , де  $\text{R}^4$  являє собою алкіл [наприклад,  $-\text{OCH}_3$ ];

- (viii)  $-\text{OR}$ , де  $\text{R}^4$  являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або більше гідроксигрупами [наприклад,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,

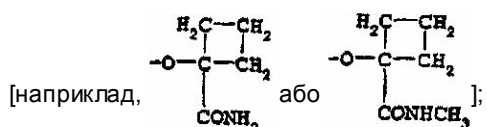


- (ix)  $-\text{OR}^4$ , де  $\text{R}^4$  являє собою алкіл, заміщений однією або більше алкоксигрупами [наприклад,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ];

- (x)  $-\text{OR}^4$ , де  $\text{R}^4$  являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або більше карбоксигрупами [наприклад,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ ,

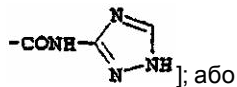


- (xi)  $-\text{OR}^4$ , де  $\text{R}^4$  являє собою циклоалкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$

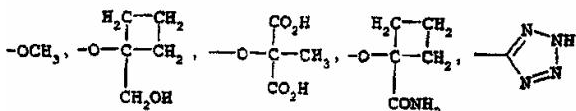
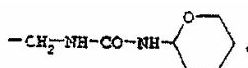
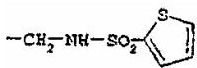


(xii)  $-C(=O)-R$ , де  $R$  являє собою алкіл [наприклад,  $-C(=O)-CH_3$ ];

(xiii)  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CONHCH(CH_2OH)_2$ ,  $-CONHCH_2CH_2OH$ ,  $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$ ,  $-CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CONHCH_2CH_2CONH_2$  або



(xiv)  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$  [наприклад,  $-NHC(=O)CH_3$ ]. Особливо переважні сполуки формули (1a), в якій  $R^{10}$  являє собою карбокси, піридил,

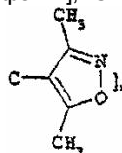


або

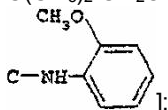
$CONHC(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-OH$  або  $-CONHCH_2CH_2OCH_3$ .

Якщо  $p$  означає 1,  $R^{10}$  переважно приєднаний в положенні 5 або положенні 6 індолільного кільця. Якщо  $p$  означає 2, групи  $R^{10}$  переважно приєднані в положеннях 5 і 6 індолільного кільця.

Переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1a), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою  $CH$ ,  $C$ -арил [наприклад,  $C$ -феніл],  $C$ -гетероарил,



[наприклад,  $C$ -піридил або  $C$ -галоген [наприклад,  $C-C1$ ],  $C-CN$ ,  $C$ -нижчий алкокси [наприклад,  $C-OCH_3$ ],  $C-C(=O)-OR^5$  [наприклад,  $C-C(=O)-OtBu$ ],  $C-C(=O)-NY^1Y^2$  [особливо  $C-C(=O)-NH-CH_3$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_2-CH_2OH$ ],  $C-C(=O)-NH-CH_2-CH(CH_3)OH$ ,  $C-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2-OH$ ,  $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$  або  $C-C(=O)-NH-CH_2CH_2OCH_3$ , більш переважно  $C-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH$ ] або  $C-NY^1Y^2$  [особливо



$R^9$  являє собою

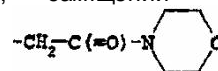
(i) водень;

(ii)  $C_{1-4}$ алкіл [наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ ];

(iii)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений гідрокси [наприклад,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$  або  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ];

(iv)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-N(R^6)C(=O)R^7$  [наприклад,  $CH_2CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ ];

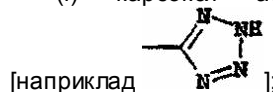
(v)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-C(=O)-NY^1Y^2$



[наприклад, ]; або

(vi) циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси  $R^{10}$  являє собою

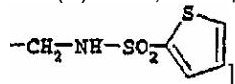
(i) карбокси або біоізомеру кислоти



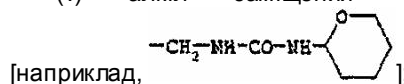
(ii) гідрокси,

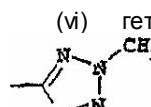
(iii) алкіл, заміщений карбокси [наприклад,  $CH_2CH_2CO_2H$ ];

(iv) алкіл, заміщений  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  [наприклад,



(v) алкіл заміщений  $-N(R^6)-CO-NY^3Y^4$

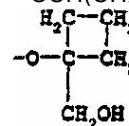


(vi) гетероарил [наприклад, ];

або піридил];

(vii)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл [наприклад,  $-OCH_3$ ];

(viii)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або більше гідроксигрупами [наприклад,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-OCH(CH_3)CH_2OH$ ,

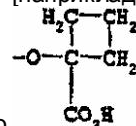


$OCH_2CH(OH)CH_3$ ,

$OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ];

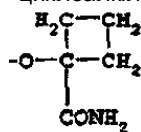
(ix)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл, заміщений однією або більше алкоксигрупами [наприклад,  $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$ ];

(x)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або більше карбоксигрупами [наприклад,  $-OCH_2CO_2H$ ,

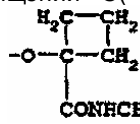


$OCH(CH_3)CO_2H$  або

(xi)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою циклоалкіл,



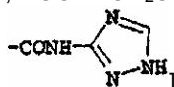
заміщений  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,



або

(xii)  $-C(=O)-R$ , де  $R$  являє собою алкіл [наприклад,  $-C(=O)-CH_3$ ];

(xiii)  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CONHCH(CH_2OH)_2$ ,  $-CONHCH_2CH_2OH$ ,  $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$ ,  $-CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,



$CONHCH_2CH_2CONH_2$  або

(xiv)  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$  [наприклад,  $-NHC(=O)CH_3$ ]; група  $R^{10}$  приєднана в положенні 5 або положенні 6 індолільного кільця, якщо  $p$  означає 1, і групи  $R^{10}$  приєднані в положенні 5 і 6 індолільного кільця, якщо  $p$  означає 2; і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Іншою переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1a), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою N;  $R^5$  являє собою

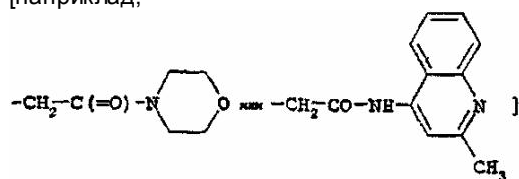
(i) водень,

(ii)  $C_{1-4}$ алкіл [наприклад,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_3$ ],

(iii)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений гідрокси [наприклад,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$  або  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ],

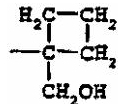
(iv)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-N(R^6)C(=O)-R^7$  [наприклад,  $CH_2CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$ ],

(v)  $C_{1-4}$ алкіл, заміщений  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,



або

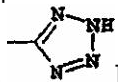
(vi) циклоалкілалкіл, заміщений гідрокси



[наприклад,

$R^1$  являє собою

(i) карбокси або біоізостеру кислоти

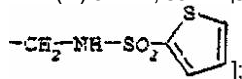


[наприклад,

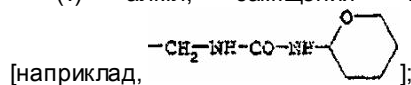
(ii) гідрокси;

(iii) алкіл, заміщений карбокси [наприклад,  $CH_2CH_2CO_2H$ ];

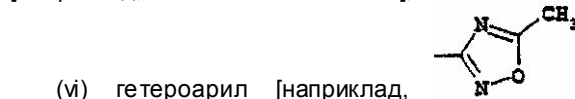
(iv) алкіл, заміщений  $-N(R^6)-SO_2-R^7$  [наприклад,



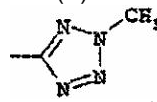
(v) алкіл, заміщений  $-N(R^6)-CO-NY^3Y^4$



[наприклад,



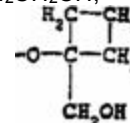
(vi) гетероарил [наприклад,



або піридил];

(vii)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл [наприклад,  $-OCH_3$ ];

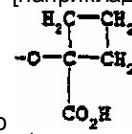
(viii)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкілалкіл, заміщений однією або більше гідроксигрупами [наприклад,  $-OCH_2CH_2OH$ ,



$OCH(CH_3)CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH(OH)CH_3$ , або  $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ];

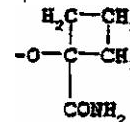
(ix)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл, заміщений однією або більше алкоксигрупами [наприклад,  $-OCH(CH_3)CH_2OCH_3$ ];

(x)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою алкіл або циклоалкіл, заміщений однією або більше карбоксигрупами [наприклад,  $-OCH_2CO_2H$ ,

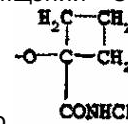


$OCH(CH_3)CO_2H$  або  $CO_2H$ ];

(xi)  $-OR^4$ , де  $R^4$  являє собою циклоалкіл,



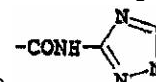
заміщений  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,



або

(xii)  $-C(=O)-R$ , де  $R$  являє собою алкіл [наприклад,  $-C(=O)-CH_3$ ];

(xiii)  $-C(=O)-NY^1Y^2$  [наприклад,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CONHCH(CH_2OH)_2$ ,  $-CONHCH_2CH_2OH$ ,  $-CONHC(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-C(CH_3)_2OH$ ,  $-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CO_2H$ ,  $-CONHCH_2CH_2OCH_3$ ,

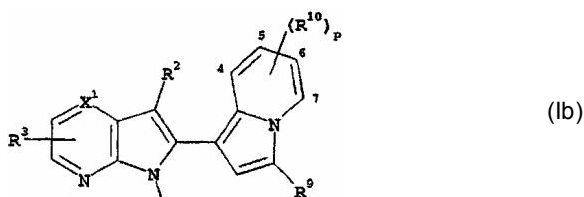


$CONHCH_2CH_2CONH_2$  або

(xiv)  $-N(R^6)-C(=O)-R^7$  [наприклад,  $-NHC(=O)CH_3$ ];

група  $R^{10}$  приєднана в положенні 5 або в положенні 6 індолільного кільця, якщо  $p$  означає 1, і групи  $R^{10}$  приєднані в положенні 5 і 6 індолільного кільця, якщо  $p$  означає 2; і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Іншою конкретною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1b):



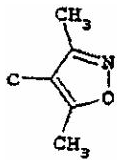
в якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X^1$  і  $p$  мають вказані вище значення, і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) сполук формули (1b) і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважаючі сполуки формули (1b), в якій  $R^2$  являє собою водень.

Переважаючі сполуки формули (1b), в якій  $R^3$  являє собою водень.

Переважаючі сполуки формули (1b), в якій  $X^1$  являє собою:

- (i) N;
- (ii) CH;
- (iii) C-арил (наприклад, C-феніл);
- (iv) C-гетероарил, особливо C-азагетероарил



(наприклад, C-піридил або

(v) C-галоген (наприклад, C-C1);

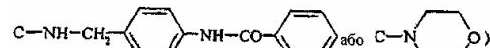
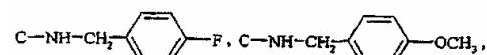
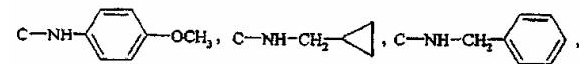
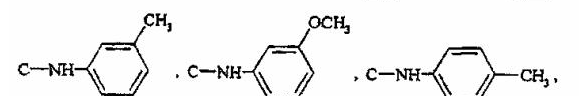
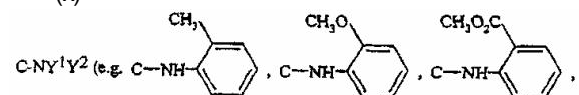
(vi) C-CN;

(vii) C- $Z^2R$ , переважно C-нижчий алкокси (наприклад, C-OCH<sub>3</sub>);

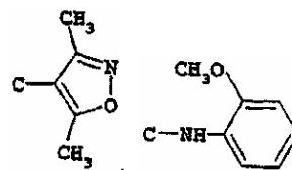
(viii) C-C(=O)-OR<sup>5</sup>, переважно C-C(=O)-OtBu;

(ix) C-C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> (наприклад, C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH або C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), особливо C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH; або

(x)



особливо . Особливо переважні сполуки формули (1b), в якій  $X^1$  являє собою N, C-



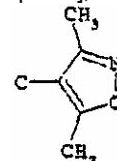
H, C-CN, NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH.

Переважаючі сполуки формули (1b), в якій  $R^9$  являє собою водень.

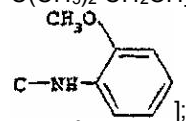
Переважаючі також сполуки формули (1b), в якій  $R^9$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>].

Переважаючі сполуки формули (1b), в якій  $p=0$ .

Переважаючою групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1b), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою CH, C-арил [наприклад, C-феніл], C-гетероарил,



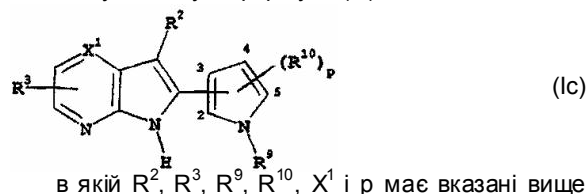
[наприклад, C-піридил або C-галоген [наприклад, C-C1], C-CN, C-нижчий алкокси [наприклад, C-OCH<sub>3</sub>], C-C(=O)-OR<sup>5</sup> [наприклад, C-C(=O)-OtBu], C-C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> [особливо C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH], C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH або C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, більш переважно C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH] або C-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> [особливо



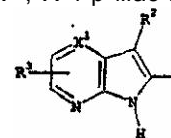
$R^9$  являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>];  $p$  являє собою нуль; і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Іншою переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1b), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою N;  $R^9$  являє собою водень або C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>];  $p$  означає нуль; і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Іншою переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1c):



в якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X^1$  і  $p$  має вказані вище



значення, а залишок переважно приєднаний в положенні 2 або 3 пірольного кільця, і група -(R<sup>10</sup>)<sub>p</sub> приєднана переважно в положенні 4 або 5 пірольного кільця, і відповідні їх N-оксиди і



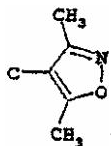
пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) сполук формули (1с) і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважає сполуки формули (1с), в якій  $R^2$  являє собою водень.

Переважає сполуки формули (1с), в якій  $R^3$  являє собою водень.

Переважає сполуки формули (1с), в якій  $X^1$  являє собою:

- (i) N;
- (ii) CH;
- (iii) C-арил (наприклад, C-феніл);
- (iv) C-гетероарил, особливо C-азагетероарил



(наприклад, C-піридил або

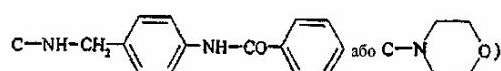
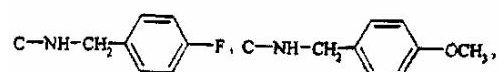
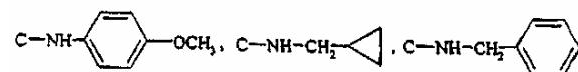
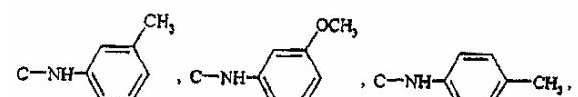
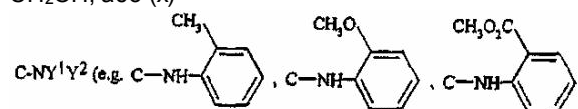
(v) C-галоген (наприклад, C-C1);

(vi) C-CN;

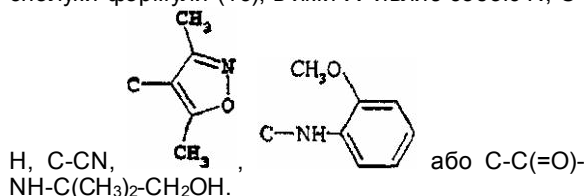
(vii) C-Z<sup>2</sup>R, переважно C-нижчий алкокси (наприклад, C-OCH<sub>3</sub>);

(viii) C-C(=O)-OR<sup>5</sup>, переважно C-C(=O)-O<sup>t</sup>Bu;

(ix) C-C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> (наприклад, C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH або C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), особливо C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH; або (x)



особливо C-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH. Особливо переважає сполуки формули (1с), в якій  $X^1$  являє собою N, C-



Переважає також сполуки формули (1с), в якій  $R^9$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>].

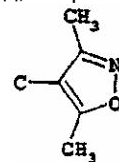
Конкретний варіант винаходу представлений сполуками формули (1с), в якій  $R^9$  являє собою необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл.

Переважає сполуки формули (1с), в якій  $p=1$ .

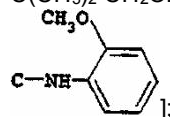
Переважає сполуки формули (1с), в якій  $R^{10}$  являє собою арил [наприклад, феніл].

Конкретний варіант винаходу представлений сполуками формули (1с), в якій  $R^{10}$  являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил.

Переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1с), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою CH, C-арил [наприклад, C-феніл], C-гетероарил,



[наприклад, C-піридил], або C-галоген [наприклад, C-C1], C-CN, C-нижчий алкокси [наприклад, C-OCH<sub>3</sub>], C-C(=O)-OR<sup>5</sup> [наприклад, C-C(=O)-O<sup>t</sup>Bu], C-C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> [особливо C-C(=O)-NH-CH<sub>3</sub>, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)OH, C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH або C-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>], більш переважно C-C(=O)-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH] або C-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> [особливо

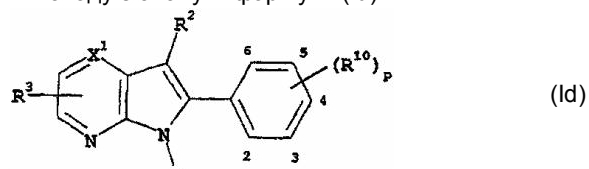


$R^9$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>];  $p=1$ ;  $R^{10}$  являє собою арил [наприклад, феніл], і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Іншою переважною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1с), в якій:  $R^2$  являє собою водень;  $R^3$  являє собою водень;  $X^1$  являє собою N;  $R^9$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл [наприклад, -CH<sub>3</sub>];  $p=1$ ;  $R^{10}$  являє собою арил [наприклад, феніл], і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Конкретний варіант даного винаходу являє собою сполуки формули (1с), де  $R^9$  являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений алкокси, або C<sub>1-4</sub>алкіл, заміщений -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>; і  $R^{10}$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил або необов'язково заміщений арил.

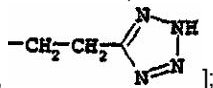
Іншою конкретною групою сполук даного винаходу є сполуки формули (1d):



в якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$ ,  $X^1$  і  $p$  має вказані вище значення, і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважає сполуки формули (1d), в якій  $R^2$  являє собою:

- (i) водень;
- (ii) нижчий алкіл (наприклад, метил);
- (iii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{CONY}^1\text{Y}^2$  (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ );
- (iv) нижчий алкіл, заміщений карбокси (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ );
- (v) нижчий алкіл, заміщений тетразолілом



- (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ];
- (vi) нижчий алкіл, заміщений гідрокси (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );
- (vii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$  (наприклад,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ );
- (viii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  (наприклад,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ); або
- (ix) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ).

Переважає собою водень.

Переважає собою формули (Id), в якій  $\text{X}^1$  являє собою N.

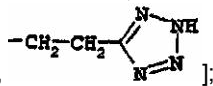
Переважає собою формули (Id), в якій  $p=1$ .

Переважає собою формули (Id), в якій  $\text{R}^{10}$  являє собою алкіл [наприклад, трет-бутил].

$\text{R}^{10}$  переважно приєднаний в положенні 4.

Переважає собою групою сполук даного винаходу є сполуки формули (Id), в якій:  $\text{R}^2$  являє собою:

- (i) водень;
- (ii) нижчий алкіл (наприклад, метил);
- (iii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{CONY}^1\text{Y}^2$  (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ );
- (iv) нижчий алкіл, заміщений карбокси (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ );
- (v) нижчий алкіл, заміщений тетразолілом



- (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ];
- (vi) нижчий алкіл, заміщений гідрокси (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );
- (vii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$  (наприклад,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ );
- (viii) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  (наприклад,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ); або
- (ix) нижчий алкіл, заміщений  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  (наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ );

$\text{R}^3$  являє собою водень;  $\text{X}^1$  являє собою N;  $p=1$ ;  $\text{R}^{10}$  являє собою алкіл [наприклад, трет-бутил] і  $\text{R}^{10}$  приєднаний в положенні 4; і відповідні N-оксиди, і їх пролікарські форми; і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Конкретні сполуки даного винаходу формули (I) вибрані зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в гетероароматичному кільці одного з фрагментів (B103-B116), представлених в таблиці 2.

Конкретні сполуки даного винаходу формули (1a) вибрані зі сполук, утворених внаслідок

приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в п'ятичленному кільці одного з фрагментів (B1-B39 або B117-B123), представлених в таблиці 2, і приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) фенільного кільця в одному з фрагментів (B1-B39 або B117-B123), представлених в таблиці 2, до атома кисню ( $\text{O}^*$ ) одного з фрагментів (C1-C19 або C79-C96) представлених в таблиці 3.

Конкретні сполуки даного винаходу формули (1a) також вибрані зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в п'ятичленному кільці одного з фрагментів (B1-B39 або B117-B123) представлених в таблиці 2, і приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) фенільного кільця в одному з фрагментів (B1-B39 або B117-B123), представлених в таблиці 2, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів (C20-C44, C47-C61, C65-C78 або C97), представлених в таблиці 3.

Конкретні сполуки даного винаходу формули (1a) вибрані також зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) п'ятичленного кільця одного з фрагментів (B1-B39), представлених в таблиці 2, і приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) фенільного кільця в одному з фрагментів (B1-B39) представлених в таблиці 2, до одного з атомів азоту ( $\text{N}^*$ ) фрагментів (C45, C62 або C63) або до атома водню ( $\text{H}^*$ , фрагмент (C46)), або до атома фтору ( $\text{F}^*$ , фрагмент (C64)), представлених в таблиці 3.

Конкретні сполуки даного винаходу формули (1b) вибрані зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в п'ятичленному кільці одного з фрагментів індолізинів (B40 або B41), представлених в таблиці 2, і приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) шестичленного кільця одного з фрагментів індолізину (B40 або B41), представлених в таблиці 2, до (i) атома кисню ( $\text{O}^*$ ) одного з фрагментів (C1-C19 або C79-C96), (ii) атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів (C20-C44, C47-C61, C65-C78 або C97), (iii) атома азоту ( $\text{N}^*$ ) одного з фрагментів (C45, C62 або C63), (iv) атому водню ( $\text{H}^*$ , фрагмент (C46)) або (v) атому фтору ( $\text{F}^*$ , фрагмент (C64)), представлених в таблиці 3.

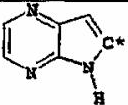
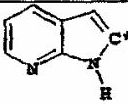
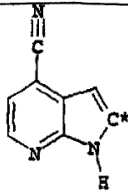
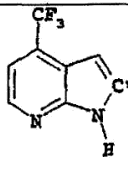
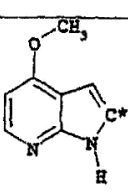
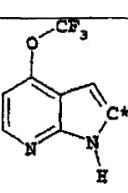
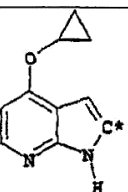
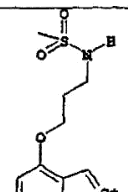
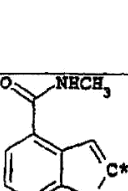
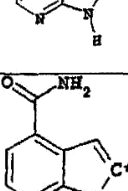
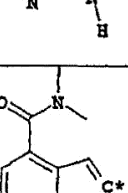
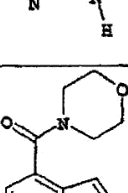
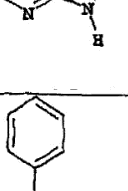
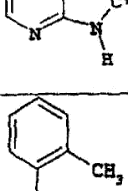
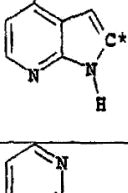
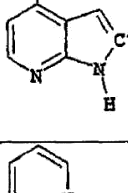
Конкретні сполуки даного винаходу формули (1b) вибрані також зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів, азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в фрагменті індолізину (B42), представлених в таблиці 2.

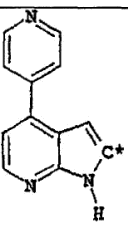
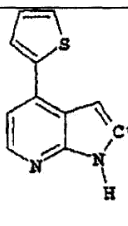
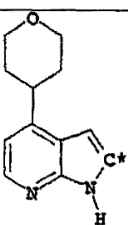
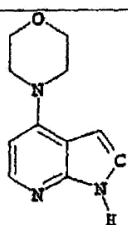
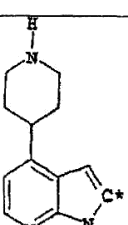
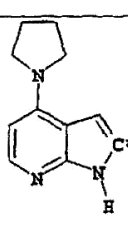
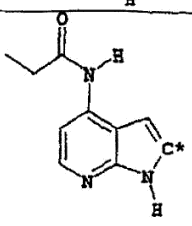
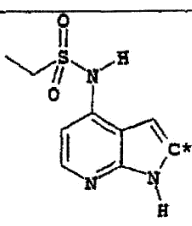
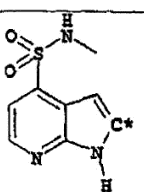
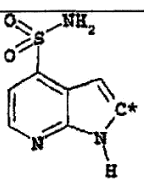
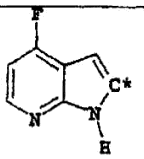
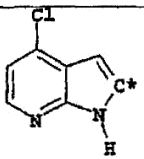
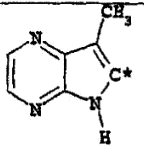
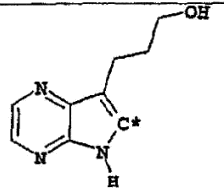
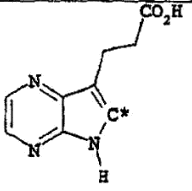
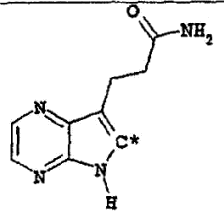
Конкретні сполуки даного винаходу формули (1c) вибрані зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) одного з фрагментів азаіндолів (A1-A87), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю ( $\text{C}^*$ ) в одному з фрагментів піролу (B43 B54), представлених в таблиці 2.

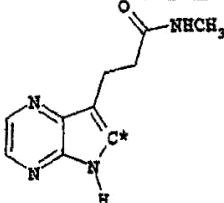
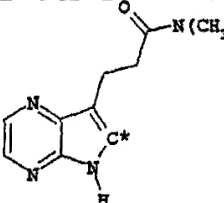
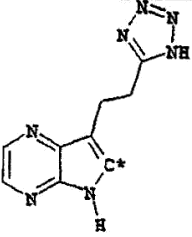
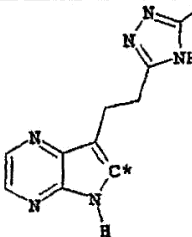
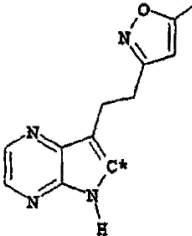
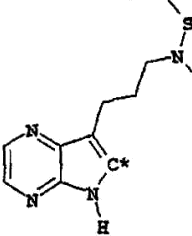
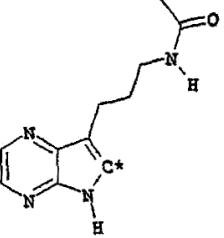
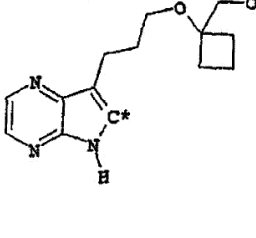
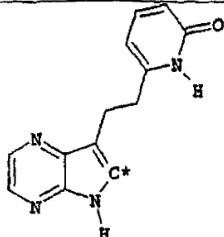
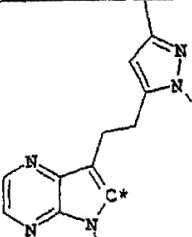
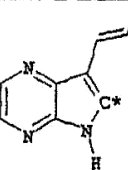
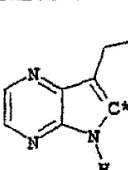
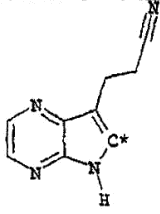
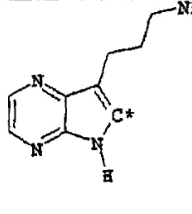
Конкретні сполуки даного винаходу формули (Id) вибрані зі сполук, утворених внаслідок приєднання атома вуглецю (C\*) одного з фрагментів азііндолів (A1 або A29, A61 або A64-

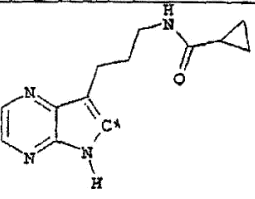
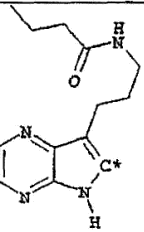
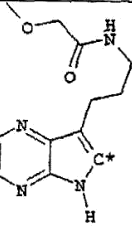
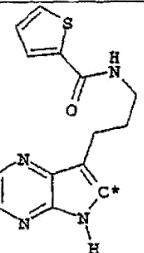
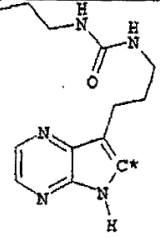
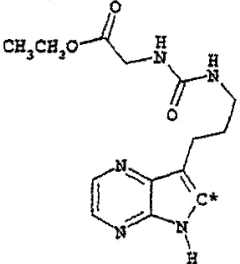
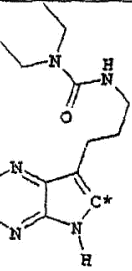
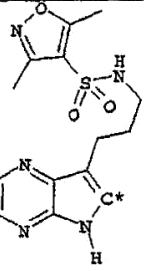
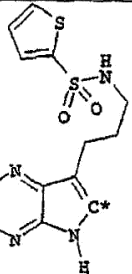
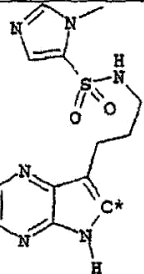
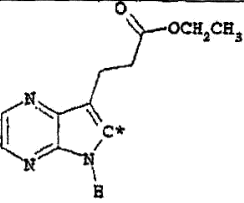
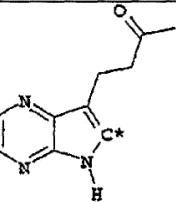
A66), представлених в таблиці 1, до атома вуглецю (\*C) в одному з фрагментів (B55-B100), представлених в таблиці 2.

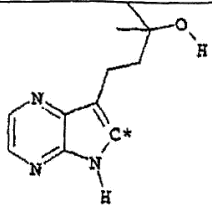
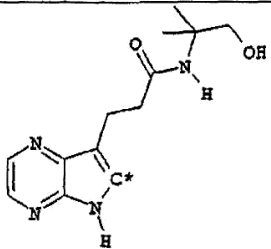
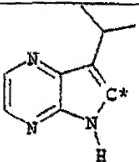
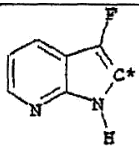
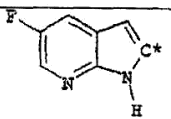
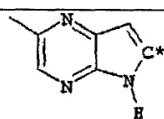
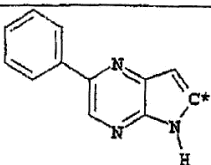
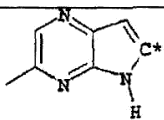
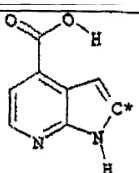
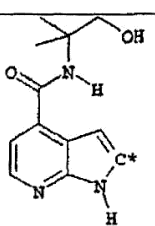
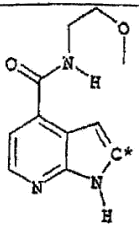
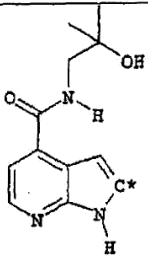
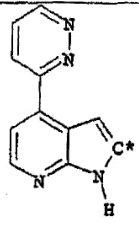
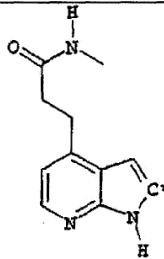
Таблица 1

A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	

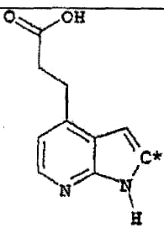
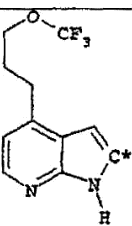
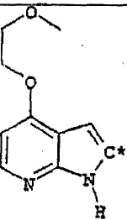
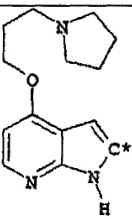
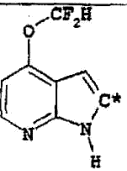
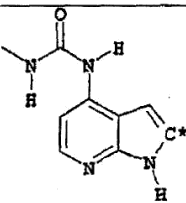
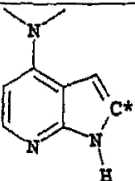
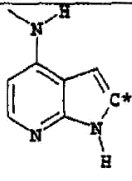
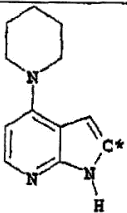
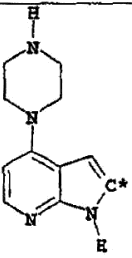
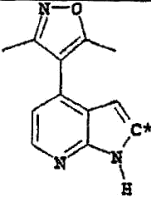
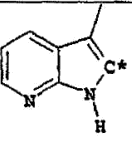
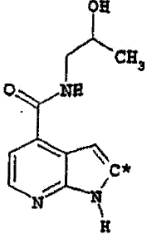
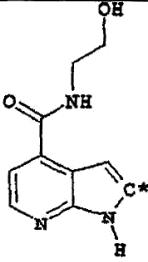
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	

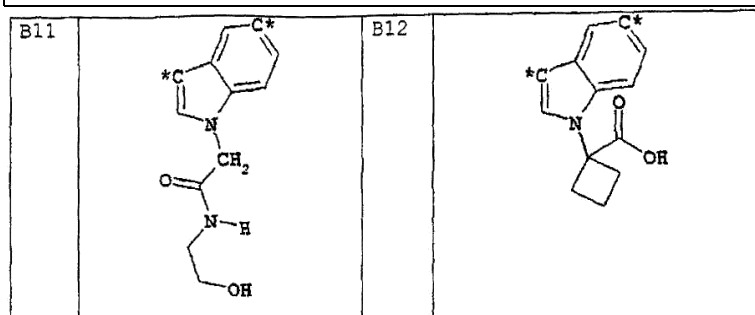
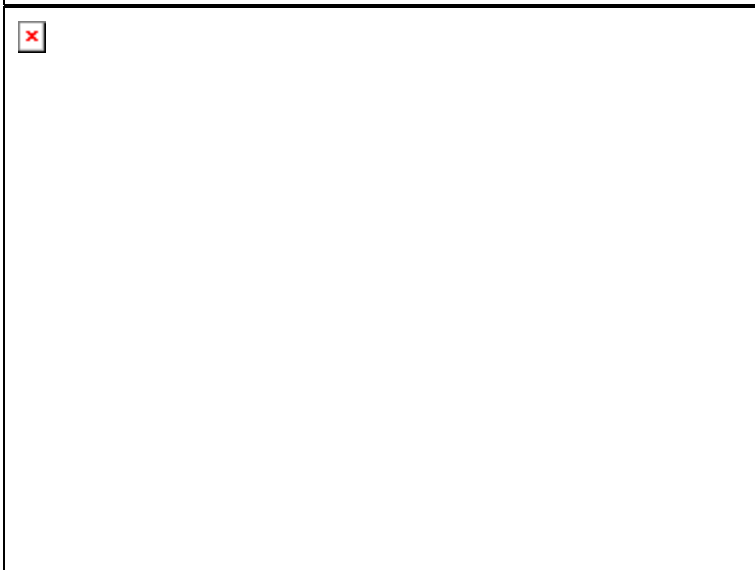
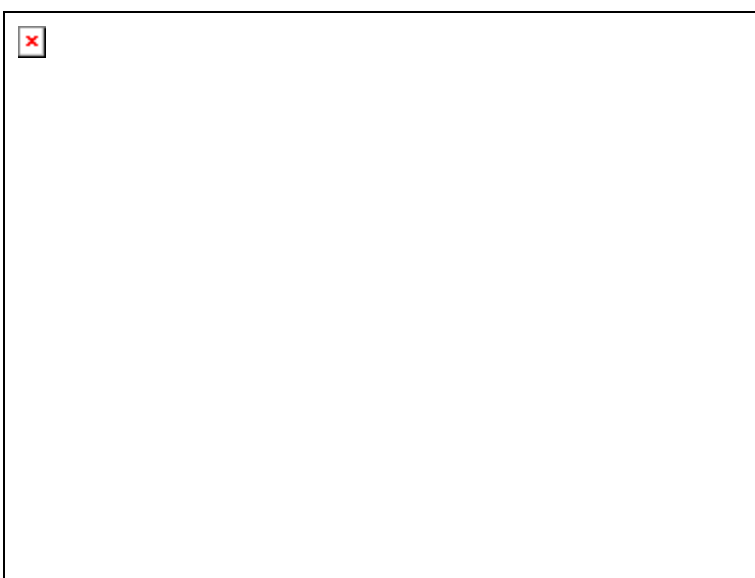
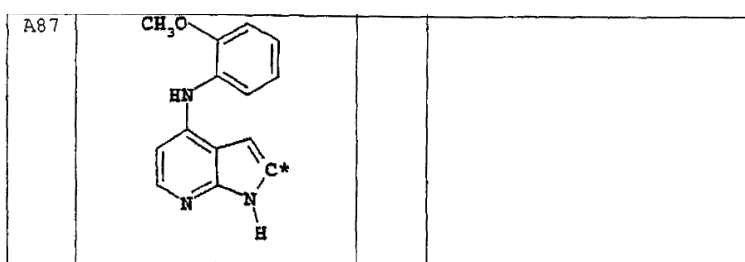
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	
A43		A44	
A45		A46	

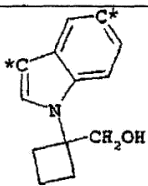
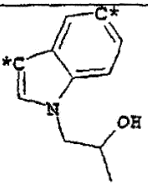
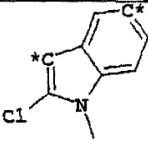
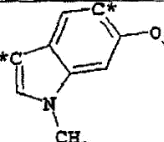
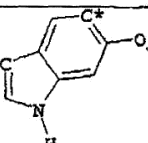
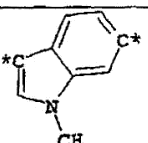
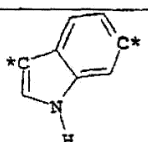
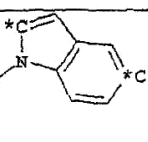
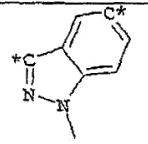
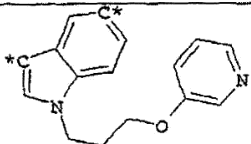
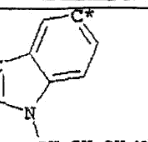
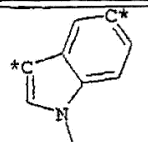
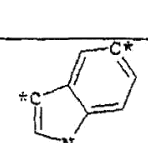
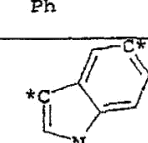
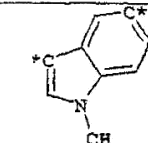
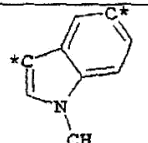
A47		A48	
A49		A50	
A51		A52	
A53		A54	
A55		A56	
A57		A58	

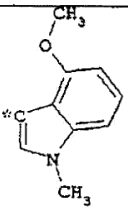
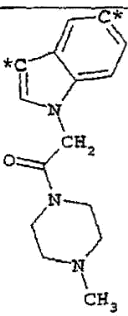
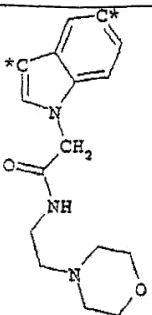
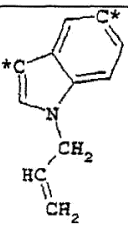
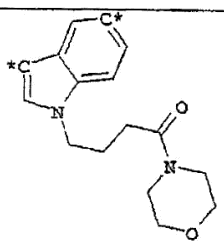
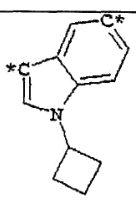
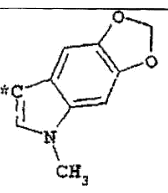
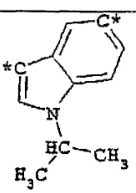
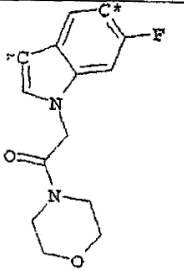
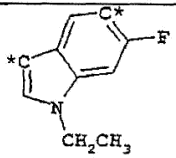
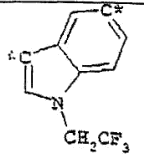
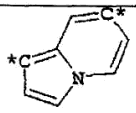
A59		A60	
A61		A62	
A63		A64	
A65		A66	
A67		A68	
A69		A70	
A71		A72	

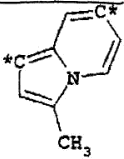
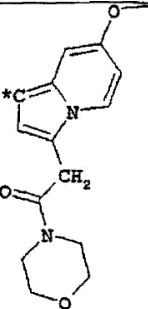
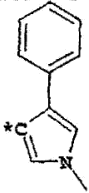
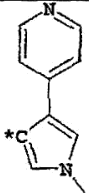
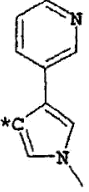
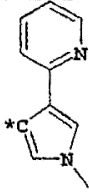
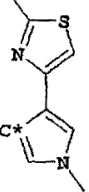
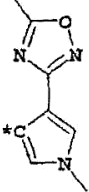
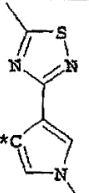
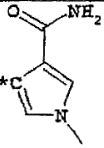
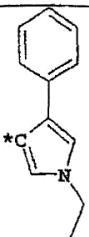
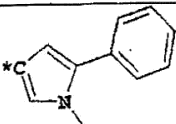


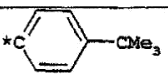
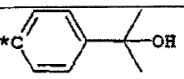


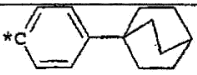
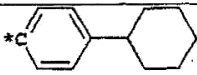
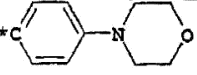
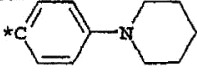
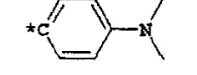
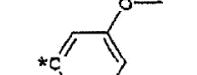
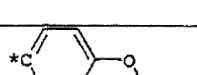
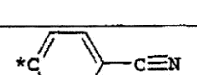

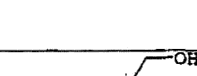
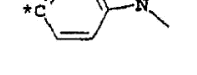
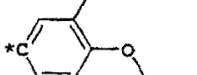
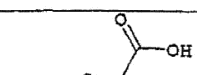
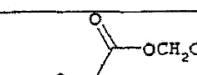
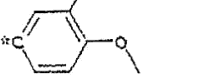
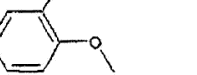
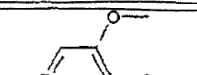
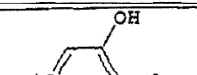
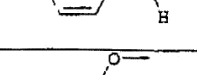
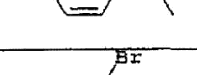
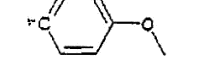
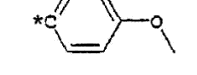
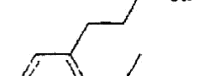
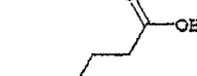
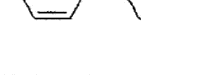
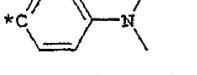
A73		A74	
A75		A76	
A77		A78	
A79		A80	
A81		A82	
A83		A84	
A85		A86	

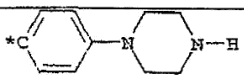
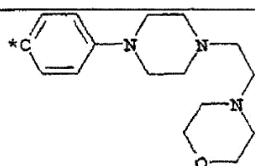
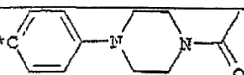
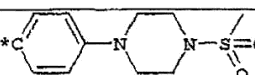
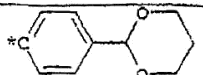
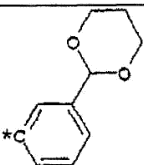
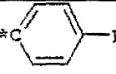
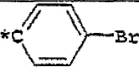
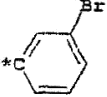
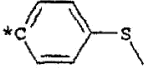
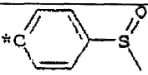
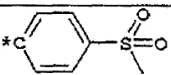
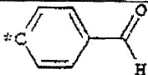
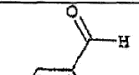
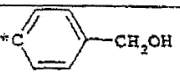
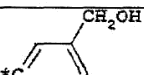
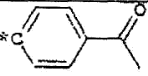
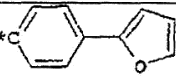
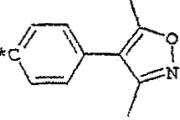



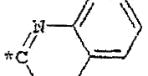
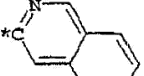




B13		B14	
B15		B16	
B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	

B29		B30	
B31		B32	
B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	

B41		B42	
B43		B44	
B45		B46	
B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	
B53		B54	
B55		B56	

B57		B58	
B59		B60	
B61		B62	
B63		B64	
B65		B66	
B67		B68	
B69		B70	
B71		B72	
B73		B74	
B75		B76	
B77		B78	
B79		B80	
B81		B82	

B83		B84	
B85		B86	
B87		B88	
B89		B90	
B91		B92	
B93		B94	
B95		B96	
B97		B98	
B99		B100	
B101		B102	
B103		B104	
B105		B106	
B107		B108	

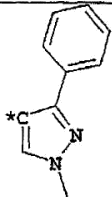
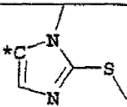
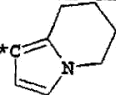
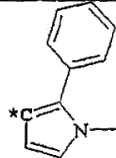
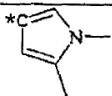
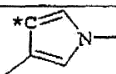

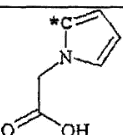
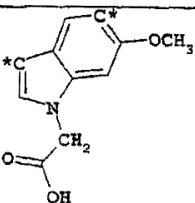
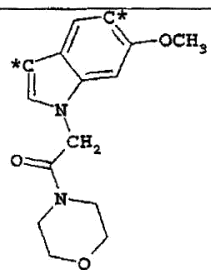
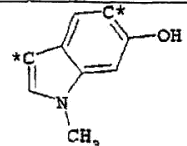
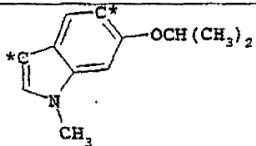
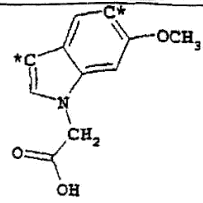
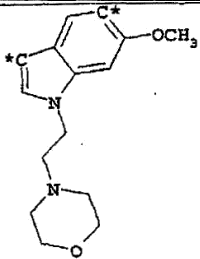
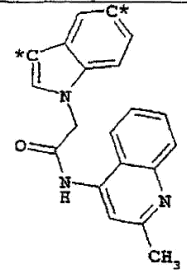
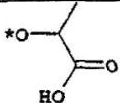

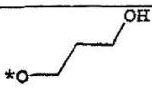
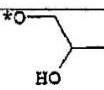
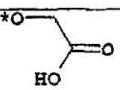
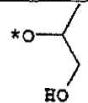
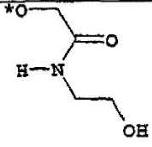
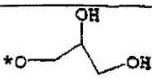
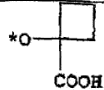
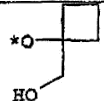
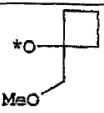
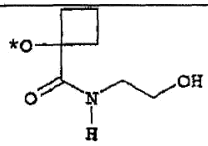
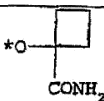
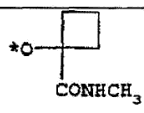
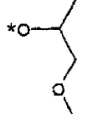
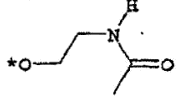
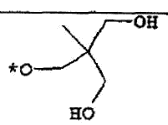
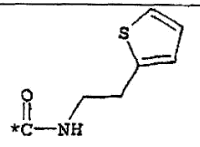

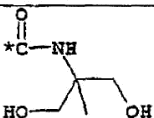
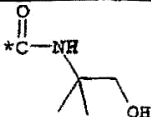
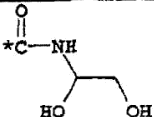
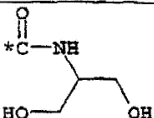
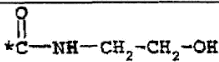






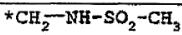


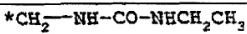


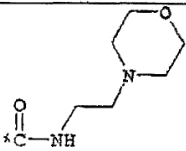
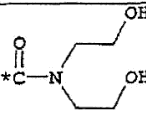
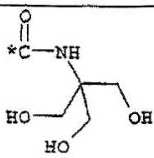
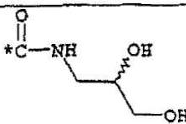
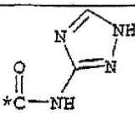
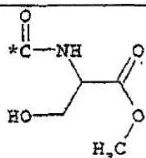
B109		B110	
B111		B112	
B113		B114	
B115		B116	
B117		B118	
B119		B120	
B121		B122	
B123			

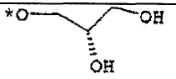
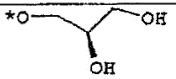
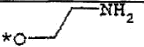
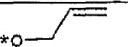
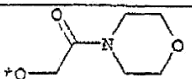
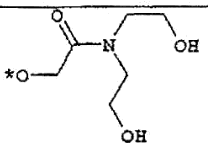
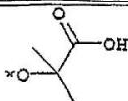
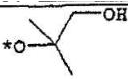
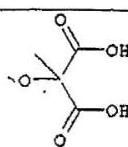
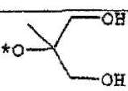
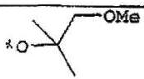
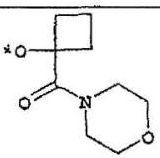
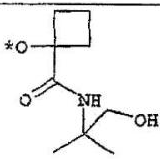

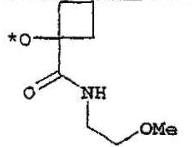

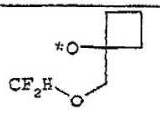
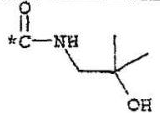


Таблица 3

C1	$*O-CH_3$	C2	
C3		C4	
C5		C6	
C7		C8	
C9		C10	$*O-H$
C11		C12	
C13		C14	
C15		C16	
C17		C18	
C19		C20	$*C-CH_3$
C21	$*CH_2-CH_2-CO_2H$	C22	$*CH_2-CH_2-CONH_2$
C23	$*C(=O)-NH-CH_3$	C24	$*C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CONH_2$
C25	$*C(=O)-NH-CH_2-CH_2-OCH_3$	C26	$*C(=O)-NH-CH_2-CH_2-CON(H)CH_3$
C27		C28	$*C(=O)-OH$

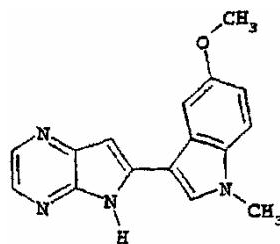
C29		C30	
C31		C32	
C33		C34	
C35		C36	
C37		C38	
C39		C40	
C41		C42	
C43		C44	
C45		C46	
C47		C48	
C49		C50	
C51		C52	

C53		C54	
C55		C56	
C57		C58	
C59		C60	
C61		C62	
C63	$\text{*NH}_2$	C64	$\text{*F}$
C65	$\text{*CN}$	C66	
C67		C68	
C69		C70	$\text{*CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$
C71	$\text{*CH}_2\text{-NH}_2$	C72	
C73		C74	
C75		C76	
C77		C78	

C79		C80	
C81		C82	
C83		C84	
C85		C86	
C87		C88	
C89		C90	
C91		C92	
C93		C94	
C95		C96	$*O-CF_2H$
C97			

Конкретні сполуки даного винаходу формули (1) можна представити як продукт всіх комбінацій кожної з груп A1-A87 в таблиці 1 і кожної з груп B1-B13 в таблиці 2, і кожної з груп C1-C97 в таблиці 3. Подальші конкретні сполуки даного винаходу формули (1) можна представити як продукт всіх комбінацій кожної з груп A1-A87 в таблиці 1 і кожної з груп B1-B 123 в таблиці 2.

Так наприклад, комбінацій, які можна представити як A1-B1-C1, є продуктом комбінацій групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3, а саме,



далі розкрито у прикладі 1(а).

Конкретні сполуки, охоплені даним винаходом, включають всі сполуки, що являють собою кожну з

комбінацій А1 до А87-В1 до В123-С1 до С97, і кожну з комбінацій А1-А87-В1-В 123.

Конкретні сполуки даного винаходу являють собою:

6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 7-ізопропіл-6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 2-(4-бромфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 2-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)хінолін;  
 3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)ізохінолін;  
 6-[1-метил-1Н-індол-5-іл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 3-метил-6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-бензил-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-індолізін-1-іл-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3-метиліндолізін-1-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-2-феніл-1Н-пірол-4-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-фуран-3-іл-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 диметил[4-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]амін;  
 6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-трет-бутилфеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3,4-диметоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-амінофеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1Н-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-[4-(трет-бутил)феніл]-7-(проп-1-еніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-метилтіофеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;

6-(1-метил-5-феніл-1Н-піразол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(піридин-2-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(піридин-4-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(3,4-диметилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-гідроксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-трифторметоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(4-амінофеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1-метилфеніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1,5-диметил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-(1,4-диметил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 2-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 3-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол;  
 3-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол;  
 2-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол;  
 6-(1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 2-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол;  
 3-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіламін;  
 3-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіламін;  
 N-[3-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіл]ацетамід;  
 N-[4-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]ацетамід;  
 6-[1-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-[1-(3-піперидин-1-ілпропіл)-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 6-[1-[3-(піридин-3-ілокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ол;  
 6-(2-хлор-5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)бензальдегід;  
 4-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)бензальдегід;  
 [3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]метанол;  
 [3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]метанол;  
 [4-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]метанол;  
 6-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин;  
 2-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон;  
 2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-індол-3-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил;  
 [5-метокси-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтову кислоту;  
 4-метокси-2-(5-метоксі-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 4-метокси-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;  
 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин;

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол;  
 [5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтову кислоту;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон;  
 амід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутанкарбонової кислоти;  
 метиламід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутанкарбонової кислоти;  
 метиламід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-морфолін-4-ілетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 біс(2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-бісгідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2,3-дигідроксипропіл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти;  
 (1H-[1,2,4]триазол-3-іл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N,N-диметилпропіонамід;  
 2-метоксіетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;

2-тієн-2-ілетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 2-фторетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 2-карбоетоксіетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (гідроксиметил)карбометоксиметиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 2-гідроксіетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 метиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 диметиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 [1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]морфолін-4-ілкетон;  
 4-гідрокси-[1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]-карбонілпіперидин];  
 метиламід 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбоніламінопропіонової кислоти;  
 3-гідроксипропіламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 метиламід 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-пропіонової кислоти;  
 метиламід 3-[6-[4-(метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-пропіонової кислоти];  
 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід;  
 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід;  
 метиламід 3-[6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової кислоти;  
 (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 2-[5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон;  
 [1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-ілокси]оцтову кислоту;  
 2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропіонову кислоту;  
 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутанкарбонову кислоту;  
 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ол;  
 1-{1-(циклобутанкарбонова кислота)-3-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонову кислоту;  
 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту;

3-[1-метил-3-(1H-троло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]пропіонову кислоту;  
 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 [2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)фенокси]оцтову кислоту;  
 3-[2-диметиламіно-5-(5H-піроле[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]пропіонову кислоту;  
 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]-карбоніламінопропіонову кислоту;  
 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 3-(4-метокси-1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 2-(5-метокси)-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-карбонову кислоту;  
 калій 2-(5-метокси)-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксилат;  
 2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]етанол;  
 2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол;  
 {1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутил}метанол;  
 2-(6-феніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)етанол;  
 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбоніламінопропіонову кислоту;  
 2-[2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)фенокси]етанол;  
 3-[2-диметиламіно-5-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]пропан-1-ол;  
 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропанол;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол;  
 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол;  
 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол;  
 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-[1-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]етанол;  
 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 (S)-3-[1-метил-3-(1H-троло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол;

(R)-3-[1-метил-3-(1H-троло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол;  
 2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол;  
 6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-ол;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-[5-(пиридин-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-карбонітрил;  
 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(пиридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-3-метил-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 5-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-6-ол;  
 2-(6-ізопропокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин;  
 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іламін;  
 N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]-метансульфонамід;  
 N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]ацетамід;  
 N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]метилтіен-2-ілсульфонамід;  
 {1-[5-(1-гідроксиметилциклобутокси)-3-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-2-іл)індол-1-іл]циклобутил}метанол;  
 {1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутил}метанол;  
 5-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]етил-2H-тетразол;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонітрил;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту;  
 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту;  
 3-[6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту;  
 3-[6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту;  
 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропан-1-ол;

етиловий ефір [2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феноксидоцтової кислоти;  
 2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-b]піридин-6-іл)фенол;  
 3-фтор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту;  
 етил 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонат;  
 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил;  
 6-(4-метилсульфінілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 6-(4-метилсульфонілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламін;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}ацетамід;  
 амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-циклопропілкарбонової кислоти;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-бутирамід;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-метоксіяцетамід;  
 амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-тієн-2-ілкарбонової кислоти;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-пропілсечовину;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-карбоетоксиметилсечовину;  
 N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метил-N'-тетрагідропіран-2-ілсечовину;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-діетилсечовину;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-метансульфонамід;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-тієн-2-ілсульфонамід;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-диметилізоксазол-4-ілсульфонамід;  
 N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-1-метилімідазол-4-ілсульфонамід;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-морфолін-4-ілметанон;  
 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід;  
 (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-гідроксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту;  
 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту;  
 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту;  
 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбоксамід;  
 3-[6-(4-морфолін-4-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід;  
 6-(4-піролідин-1-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 6-(4-(фуран-2-іл)феніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 6-(4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)феніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 2-[4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]пропан-2-ол;  
 1-[4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]етанон;  
 6-[4-(4-[2-морфолін-4-ілетил]піперазин-1-іл)феніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 6-(4-піперазин-1-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин;  
 2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]бутан-2-ол;  
 [3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл]-метиламін;  
 2-{[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(1-метилпіперазин)-4-іл}етанон;  
 N-циклобутил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(3-імідазол-1-ілпропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 1-(2,5-дигідропірол-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 N-циклогексил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-циклопентил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(3-диметиламінопропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 метиловий ефір 6-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетиламіно]гексанової кислоти;  
 1-[1,4'біпіридиніл-1'-1H-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 N-(3,3-диметилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(3-етоксипропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід;  
 1-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;



2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-оксоізоксазолідин-4-іл)ацетамід;  
 1-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-тіазолідин-3-ілетанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(3-фенілаіл)піперазин-1-іл]етанон;  
 N-фуран-2-ілметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піридин-4-ілетил)ацетамід;  
 N-циклопропілметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-пропшацетамід;  
 N-(1-циклогексилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-метил-N-піридин-3-ілметилацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(4-метатолілпіперазин-1-іл)етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-фенілсульфанілетил)ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(4-морфолін-4-ілфеніл)ацетамід;  
 N-циклопропіл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(3-метилпіперазин-1-іл)етанон;  
 N-(4-циклогексилфеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-метилциклогексил)ацетамід;  
 N-циклогексилметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-піролідин-1-ілетанон;  
 4-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетил]піперазин-2-он;  
 4-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетил]-3,3-диметилпіперазин-2-он;  
 4-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетил]-1-метилпіперазин-2-он;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілетанон;  
 N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 1-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 N-(4-діетиламінометилфеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-[2-(4-гідроксифеніл)етил]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-піридин-2-ілметилацетамід;  
 N-(1,2-диметилпропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;

N-(3-бензил оксипіридин-2-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-(5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл)-N-хінолін-3-ілцетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-хінолін-8-ілцетамід;  
 N-ізохінолін-5-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-метилбутил)ацетамід;  
 N-ізохінолін-1-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-хінолін-2-ілцетамід;  
 1-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]ацетамід;  
 N-(2-циклогекс-1-енілетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(тетрагідрофуран-2-карбоніл)піперазин-1-іл]етанон;  
 N-адамантан-1-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(2-диметиламіноетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-метилацетамід;  
 1-(4-бензо[1,3]діоксол-5-ілметилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 1-[4-(4-хлорбензил)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(2-морфолін-4-ілетил)піперазин-1-іл]етанон;  
 1-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-піперидин-1-ілетанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піперидин-1-ілетил)ацетамід;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піролідин-1-ілетил)ацетамід;  
 1-[4-(2-метоксидетил)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 1-[4-(2-диметиламіноетил)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 N-ізобутил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;

1-[4-(4-трет-бутилбензил)піперазин-1-іл]-2-[5-метилокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(1-метил-3-фенілпропіл)ацетамід;  
 N-(4-діетиламіно-1-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-бензил-N-(2-гідроксіетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 1-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етил]піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 N-(1-гідроксиметил-2-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-бензил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-метилацетамід;  
 N-(2-метокси-1-метилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(3-гідроксипропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 N-(3-метоксифеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід;  
 1-(4-бензгідрилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 1-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-піролідин-1-і-пропіл)ацетамід;  
 N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 1-[4-(4-хлор-феніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 метиловий ефір 2-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетиламіно]-3-метилпентанової кислоти;  
 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-метилхінолін-4-іл)ацетамід;  
 N-(2-бензилсульфанил-1-гідроксиметилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід;  
 [2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]оцтову кислоту;  
 2-[2-(1H-тіоло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-1-циклопропіламіно]етанон;  
 N-(3-етоксипропіл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід;  
 1-піролідин-1-іл-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-2-[2-(1H-тіоло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-метил-4-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетил]піперазин-2-он;  
 2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ацетамід;  
 1-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілетанон;  
 1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;

4-[2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетил]піперазин-2-он;  
 N-(1-метилбутил)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід;  
 N-біцикло[2,2,1]гепт-2-іл-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід;  
 N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід;  
 1-[4-(3-диметиламінопропіл)піперазин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 1-[4-(3-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон;  
 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонову кислоту;  
 3-[5-метокси-2-(1H-тіоло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілпропан-1-он;  
 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-фенілпропіонамід;  
 3-[5-метокси-2-(1H-піроло [2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілпропан-1-он;  
 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он;  
 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)пропіонамід;  
 N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонамід;  
 N-(2-гідроксіетил)-3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонамід;  
 1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-морфолін-4-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-піперидин-1-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(2-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-ортотоліламін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(3-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-метатоліламін;  
 (4-фторфеніл)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(4-метоксифеніл)амін;  
 [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-паратоліламін;  
 бензил[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)]-[1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін;  
 (4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін;  
 (4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін;  
 (2-метоксіетил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін;

метиловий ефір 3-[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іламіно]бензойної кислоти;

циклопропілметил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;

[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]-феніламін;

бутил[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл]амін;

метиламід 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти або

трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; і їх відповідні N-оксиди і пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважними сполуками формули (1а) даного винаходу для інгібування SYK є:

6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин, (сполука, позначена як А1-В1-С1), приклад 1(а);

6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин, (сполука, позначена як А1-В1-С46), приклад 1(б);

3-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол, (сполука, позначена як А1-В6-С46), приклад 2(а);

3-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол; (сполука, позначена як А1-В6-С1), приклад 2(б);

2-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол; (сполука, позначена як А1-В5-С1), приклад 2(д);

6-(1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В2-С46), приклад 2(е);

N-{3-[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіл}ацетамід, (сполука, позначена як А1-В7-С46), приклад 4(а);

1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ол; (сполука, позначена як А1-В1-С10), приклад 7;

[3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]метанол; (сполука, позначена як А2-В4-С46), приклад 9 (с);

6-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В2-С1), приклад 11;

2-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон; (сполука, позначена як А1-В8-С1), приклад 12(а);

2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1Н-індол-3-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил; (сполука, позначена як А3-В8-С1), приклад 12(б);

4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин; (сполука, позначена як А5-В1-С1), приклад 13(б);

4-метокси-2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин; (сполука, позначена як А5-В2-С1), приклад 13(с);

1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]пропан-2-ол; (сполука, позначена як А2-В1-С5), приклад 13(ф);

амід 1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С15), приклад 14(б);

метиламід 1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти; (сполука, позначена як А21-В1-С16), приклад 14(с);

(2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С34), приклад 14(е);

(2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С24), приклад 14(г);

амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С29), приклад 14(і);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С31), приклад 14(м);

(2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В5-С33), приклад 14(н);

(2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-6-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В18-С24), приклад 14(о);

(1Н-[1,2,4]триазол-3-іл)амід 1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-6-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С51), приклад 14(қ);

2-метоксіетиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А1-В1-С25), приклад 14(у);

2-гідроксіетиламід 1-метил-1-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А1-В1-С34), приклад 14(аа);

метиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А1-В1-С23), приклад 14(аб);

(2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А83-В1-С25), приклад 14(ам);

(2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А83-В2-С25), приклад 14(ан);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-[4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А3-В1-С31), приклад 14(ао);

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-[4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А3-В1-С97), приклад 14(ар);

[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]оцтова кислота; (сполука, позначена як А2-В1-С6), приклад 15(а);

2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропіонова кислота; (сполука, позначена як A1-B1-C2), приклад 15(b);

1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутан-1-карбонова кислота; (сполука, позначена як A2-B1-C11), приклад 15(c);

1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ол; (сполука, позначена як A2-B1-C10), приклад 15(e);

1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонова кислота; (сполука, позначена як A2-B18-C28), приклад 15(g);

3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]пропіонова кислота; (сполука, позначена як A2-B1-C2), приклад 15(h);

1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як A1-B1-C28), приклад 15(i);

3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як A83-B1-C28), приклад 15(m);

3-[4-(3,5-метилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як A83-B2-C28), приклад 15(n);

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A83-B1-C1), приклад 15(o);

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A69-B2-C1), приклад 15(p);

3-(4-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як A5-B1-C28), приклад 15(q);

3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як A2-B2-C28), приклад 15(s);

2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]етанол; (сполука, позначена як A2-B1-C3), приклад 16(a);

2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол; (сполука, позначена як A2-B1-C7), приклад 16(b);

{1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутил}метанол; (сполука, позначена як A2-B1-C12), приклад 16(c);

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C1), приклад 17(a);

3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол; (сполука, позначена як A2-B1-C9), приклад 17(b);

3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол; (сполука, позначена як A2-B1-C4), приклад 17(c);

3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол; (сполука, позначена як A2-B1-C5), приклад 17(d);

2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C36), приклад 17(e);

2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C3 5), приклад 17(f);

1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]етанол; (сполука, позначена як A2-B1-C20), приклад 17(h);

2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B17-C1), приклад 17(i);

(R)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол; (сполука, позначена як A2-B1-C80), приклад 17(j);

(S)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1, 2-діол; (сполука, позначена як A2-B1-C89), приклад 17(k);

2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C17), приклад 17(l);

2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C68), приклад 17(m);

(R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол; (сполука, позначена як A2-B17-C80), приклад 17(n);

6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ол; (сполука, позначена як A2-B17-C10), приклад 17(o);

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A13-B1-C1), приклад 17(p);

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил; (сполука, позначена як A3-B1-C1), приклад 17(r);

4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A28-B1-C1), приклад 17(s);

2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A15-B1-C1), приклад 17(t);

4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A28-B2-C1), приклад 17(y);

N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]ацетамід; (сполука, позначена як A2-B1-C45), приклад 19(b);

{1-[5-(1-гідроксиметилциклобутокс)-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]циклобутил}метанол; (сполука, позначена як A2-B13-C12), приклад 20(a);

{1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутил}метанол; (сполука, позначена як A1-B1-C13), приклад 20(b);

2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил; (сполука, позначена як A3-B2-C1), приклад 32;

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як A68-B1-C1), приклад 40(a);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як A28-B1-C31), приклад 40(b);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як A68-B3-C1), приклад 40(e);

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А70-В1-С1), приклад 40(г);

(2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А85-В1-С1), приклад 40(г);

(2-гідроксietил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А86-В1-С1), приклад 40(і);

(2-метоксietил)амід 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А69-В2-С1), приклад 40 (j);

метиламід 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А9-В2-С1), приклад 60;

трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; приклад 61;

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Особливо переважними сполуками даного винаходу формули (1а) для інгібування SYK є:

6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А28-В1-С1), приклад (1а);

амід 1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти; (сполука, позначена як А2-В1-С15), приклад 14(б);

(2-метоксietил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А83-В1-С25), приклад 14(ам);

(2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А3-В1-С97), приклад 14(ар);

3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонова кислота; (сполука, позначена як А83-В1-С28), приклад 15(м);

3-[4-(3,5-метилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонова кислота, (сполука, позначена як А83-В2-С28), приклад 15(н);

4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин; (сполука, позначена як А83-В1-С1), приклад 15(о);

2-[1-метил-5-(2Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин; (сполука, позначена як А2-В1-С36), приклад 17(е);

2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил; (сполука, позначена як А3-В1-С1), приклад 17(г);

{1-[1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутил}метанол; (сполука, позначена як А1-В1-С13), приклад 20(б);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А68-В1-С1), приклад 40(а);

б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А68-В1-С1), приклад 40(а);

(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти; (сполука, позначена як А68-В3-С1), приклад 40(е);

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважними сполуками даного винаходу формули (1b) для інгібування SYK є:

6-індолізін-1-іл-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В40-С46), приклад 1(р);

6-(3-метиліндолізін-1-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В41-С46), приклад 1(к);

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважними сполуками даного винаходу формули (1с) для інгібування SYK є:

6-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В43), приклад 1(ад);

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважними сполуками даного винаходу формули (1d) для інгібування SYK є:

6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А1-В55), приклад 1(у);

6-(4-трет-бутилфеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин; (сполука, позначена як А29-В55), приклад 1(х);

3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід; (сполука, позначена як А33-В33), приклад 14(т);

5-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]етил-2Н-тетразол; (сполука, позначена як А35-В55), приклад 22;

3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]пропіонамід; (сполука, позначена як А32-В55), приклад 24;

3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]пропіонова кислота; (сполука, позначена як А31-В55), приклад 25(а);

3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]пропан-1-ол; (сполука, позначена як А30-В55), приклад 26;

N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл)пропіл}ацетамід; (сполука, позначена як А39-В55), приклад 36(а);

N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл)пропіл}метансульфонамід; (сполука, позначена як А38-В55), приклад 39(а);

2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]бутан-2-ол; (сполука, позначена як А59-В55), приклад 50;

4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл-бутан-2-он; (сполука, позначена як А58-В55), приклад 51;

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Переважаючими сполуками даного винаходу формули (1a) для інгібування Aurora2 є:

1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонова кислота; (сполука, позначена як A2-B18-C28), приклад 15(g);

2-[1-метил-5-(піридин-4-іл)-1H-індол-3-іл]-4-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B1-C37), приклад 17(q);

N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метилтієн-2-ілсульфонамід; (сполука, позначена як A2-B1-C69), приклад 19(c);

N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метил-N'-тетрагідропіран-2-ілсечовина; (сполука, позначена як A2-B1-C74), приклад 37(c);

2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-метилхінолін-4-іл)ацетамід; (сполука, позначена як A2-B123-C1), приклад 53(cf);

[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(2-метоксифеніл)амін; (сполука, позначена як A87-B1-C1), приклад 59(b);

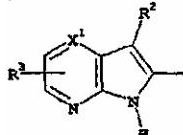
і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

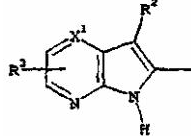
Переважаючими сполуками даного винаходу формули (1c) для інгібування Aurora2 є:

6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин; (сполука, позначена як A1-B53), приклад 1(o);

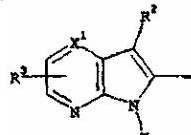
і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

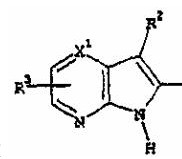
Сполуки даного винаходу формули (1a), в якій


залишок  приєднаний в положенні 2 індольного кільця, і сполуки формули 1(c), в якій

залишок  приєднаний в положенні 2 пірольного кільця, демонструють селективність інгібування у відношенні Aurora2.

Сполуки даного винаходу формули (1a), в якій

залишок  (де R<sup>2</sup> являє собою водень, а X<sup>1</sup> являє собою CH) приєднаний в положенні 3 індольного кільця, і сполуки формули



1(c), в якій залишок  (де R<sup>2</sup> являє собою водень, а X<sup>1</sup> являє собою CH або N, особливо N) приєднаний в положенні 3 пірольного кільця, є переважними для інгібування IGF1R.

Переважаючими сполуками даного винаходу формули (1a) для інгібування IGF1R є:

2-[5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон; (сполука, позначена як A2-B118-C1), приклад 14(aq);

2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин; (сполука, позначена як A2-B122-C1), приклад 1(ab);

метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин; приклад 21(g);

і відповідні N-оксиди і їх пролікарські форми, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати (наприклад, гідрати) таких сполук і їх N-оксиди і пролікарські форми.

Сполуки даного винаходу демонструють корисну фармакологічну активність, і, відповідно, вони включені у фармацевтичні композиції, і їх використовують для лікування пацієнтів, страждаючих деякими порушеннями здоров'я. Таким чином, наступний аспект винаходу складають сполуки даного винаходу і композиції, які містять їх, для застосування в терапії.

Сполуки, включені в об'єм даного винаходу, блокують каталітичну активність кінази відповідно до тестів, представлених в літературі, і описаних далі досліджень *in vitro*, причому результати цих тестів, як вважають, корелюють з фармакологічною активністю у людини та інших ссавців. Так, у наступному варіанті в даному винаході запропоновані сполуки даного винаходу і композиції, які містять такі сполуки, для використання при лікуванні пацієнтів, страждаючих від або схильних до станів, які можна поліпшити шляхом введення інгібіторів протеїнкінази (наприклад, Syk, Aurora2, KDR, FAK і IGF1R). Наприклад, сполуки даного винаходу можна використати для лікування запальних захворювань, наприклад астми: запальних дерматозів (наприклад, псоріазу, герпетичного дерматиту, екземи, некротизуючого і шкірного васкулітів, бульозного захворювання); алергічних ринітів і алергічних кон'юнктивітів; запалень суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит та інші стани, які супроводжують артрити, такі як ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит, травматичний артрит, корова краснуха, псоріатичний артрит і остеоартрит. Сполуки даного винаходу можна також використати для лікування хронічних обструктивних легеневих захворювань (COPD), гострого синовіту, аутоімунного діабету, аутоімунного енцефаломієліту, коліту, атеросклерозу, захворювань периферичних судин, серцево-судинних захворювань, розсіяного склерозу, рестенозу, міокардиту, В клітинних лімфом, системного червоного вовчка, захворювань типу

«трансплантат проти хазяїна», та інших станів, пов'язаних з відторгненням трансплантатів, ракових захворювань і пухлин (таких як колоректальні пухлини, пухлини простати, молочної залози, щитовидної залози і рак товстої кишки і легень), і запальних захворювань кишечника. Крім того, сполуки даного винаходу можна використати як антиангіогенні агенти пухлин.

Спеціальним варіантом терапевтичних методів даного винаходу є лікування астми.

Іншим спеціальним варіантом терапевтичних методів даного винаходу є лікування псоріазу.

Іншим спеціальним варіантом терапевтичних методів даного винаходу є лікування запалення суглобів.

Іншим спеціальним варіантом терапевтичних методів даного винаходу є лікування запальних захворювань кишечника.

Іншим спеціальним варіантом терапевтичних методів даного винаходу є лікування ракових захворювань і пухлин.

Відповідно до іншої відмітної особливості даного винаходу запропонований спосіб лікування пацієнта (людини або тварини), страждаючого від або схильного до станів, які можна полегшити введенням інгібіторів протеїнкінази (наприклад, Syk, Aurora2, KDR, FAK і IGF1R), наприклад, таких станів, які описані нижче, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки даного винаходу або композиції, яка містить сполуку даного винаходу. Під терміном "ефективну кількість" мають на увазі така кількість сполуки даного винаходу, яка ефективна для інгібування каталітичної активності протеїнкінази, такої як Syk, Aurora2, KDR, FAK і IGF1R, внаслідок чого досягається потрібний терапевтичний ефект.

Потрібно враховувати, що наведений в даному описі термін «лікування» потрібно розглядати як такий, що включає профілактику, а також лікування виявлених станів.

В об'єм даного винаходу включені також композиції, що містять, принаймні, одну зі сполук даного винаходу разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Сполуки даного винаходу можна вводити будь-яким відповідним способом. На практиці сполуки даного винаходу звичайно можна вводити парентерально, зовнішньо, ректально, перорально або за допомогою інгаляцій, особливо у випадку перорального введення.

Композиції даного винаходу можна одержати звичайними способами, використовуючи один або більше фармацевтично прийнятних ад'ювантів або ексципієнтів. Ад'юванти включають (нарівні з іншими), розріджувачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники. Композиції можуть бути у формі таблеток, пілюль, гранул, порошоків, водних розчинів або суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів або сиропів, і можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, смакові агенти, ароматизатори, барвники або стабілізатори для одержання фармацевтично прийнятних препаратів. Вибір

носія і вміст активної речовини в носії звичайно визначають відповідно до розчинності і хімічних властивостей активної сполуки, конкретним способом введення і умовами, які існують у фармацевтичній практиці. Так наприклад, для приготування таблеток можна використати ексципієнти, такі як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат, і розпушувальні агенти, такі як крохмаль, альгінові кислоти і деякі комплексні силікати разом зі змащувальними агентами, такими як стеарат магнію, натрійлаурилсульфат і тальк. Для приготування капсул зручно використати лактозу і високомолекулярні поліетиленгліколи.

Якщо використовують водні суспензії, вони можуть містити емульгуючі агенти або агенти, які полегшують одержання суспензій. Можна також використати розріджувачі, такі як сахароза, етанол, поліетиленгліколь, гліцерин і хлороформ або їх суміші.

Для парентерального введення використовують емульсії, суспензії або розчини продуктів відповідно до даного винаходу в олії, наприклад, кунжутній олії, арахісовій олії або оливковій олії, або у водно-органічних розчинах, таких як вода і пропіленгліколь, в розчинах складних органічних ефірів для ін'єкцій, таких як етилолеат, також як у вигляді стерильних водних розчинів фармацевтично прийнятних солей. Розчини солей продуктів даного винаходу особливо зручно використати для введення за допомогою внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій. Водні розчини, що також включають розчини солей в чистій дистильованій воді, можна використати для внутрішньовенного введення, за умови, що величина їх рН скоригована відповідним чином, так що вони відповідним чином забуферені і є ізотонічними з достатньою кількістю глюкози і хлориду натрію, і що вони стерилізовані шляхом нагрівання, опромінення або мікрофільтрації.

Для зовнішнього застосування можна використати гелі (на водній або спиртовій основі), креми або мазі, що містять сполуки даного винаходу. Сполуки даного винаходу можуть бути також включені в гелеву або матричну основу для використання в пластирах, що дозволило б забезпечити регульоване надходження сполуки через трансдермальний бар'єр.

Для введення шляхом інгаляцій сполуки даного винаходу можна розчинити або суспендувати у відповідному носії для використання в розпилювачі або у вигляді аерозолу суспензії або розчину, або можна адсорбувати або абсорбувати на відповідних твердих носіях для використання в сухому порошковому інгаляторі.

Тверді композиції для ректального введення включають супозиторії, створені відповідно до відомих способів і що містять, щонайменше, одну сполуку даного винаходу.

Процентний вміст активного інгредієнта в композиції даного винаходу може варіюватись, причому необхідно, щоб він складав кількість, яка забезпечить одержання потрібної дози.

Очевидно, що декілька одиничних дозових форм можна вводити приблизно в один і той же час. Дозу, що використовується, визначає лікар, і вона залежить від бажаного терапевтичного ефекту, способу введення і тривалості лікування, а також від стану пацієнта. Для дорослих дози звичайно складають від близько 0,001 до близько 50, переважно від близько 0,001 до близько 5 мг/кг маси тіла на день при інгаляції, від близько 0,01 до близько 100, переважно від 0,1 до 70, більш переважно, від 0,5 до 10 мг/кг маси тіла на день при пероральному введенні, і від близько 0,001 до близько 10, переважно від 0,01 до 1,0 мг/кг маси тіла на день при внутрішньовенному введенні. У кожному конкретному випадку дози визначають відповідно до факторів, властивих пацієнту, який підлягає лікуванню, таких як вік, маса, загальний стан здоров'я та інші характеристики, які можуть вплинути на ефективність ліків.

Сполуки даного винаходу можна вводити так часто, як це необхідно для досягнення потрібного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть швидко реагувати на високі або низькі дози, і може виявитись достатнім введення більш низьких доз. Для інших пацієнтів може виявитись необхідним більш тривале лікування при прийомі від 1 до 4 доз на день, відповідно до фізіологічних вимог кожного конкретного пацієнта. Звичайно, активний продукт можна вводити перорально від 1 до 4 разів на день. Природно, для деяких пацієнтів буде необхідно прописати не більше ніж одну або дві дози на день.

Сполуки даного винаходу можна одержати, використовуючи або адаптуючи відомі способи, під якими мають на увазі способи, які досі використовували, або способи, які розкриті в літературі, наприклад, розкриті [R.C.Larock в Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989].

При проведенні реакцій, що описуються далі, може виявитись необхідним захистити реакційно-здатні функціональні групи, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбоксигрупи, якщо їх присутність необхідна в кінцевому продукті, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Звичайні захисні групи можна використати відповідно до стандартної практики; приклади див. у [T.W. Greene і P.G.M. "Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991].

Сполуки формули (1), де  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою N або CH, можна одержати, використовуючи або адаптуючи способи, розкриті [Davis et al., Tetrahedron, 1992, 48, page 939-952], наприклад:

(i) взаємодією сполуки формули (III):



де  $R^2$  і  $R^3$  мають вказані вище значення,  $X^1$  являє собою N або CH, з відповідною основою, такою як літійдізопропіламід (або бутиллітій), в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі від близько  $-26^\circ\text{C}$ ;

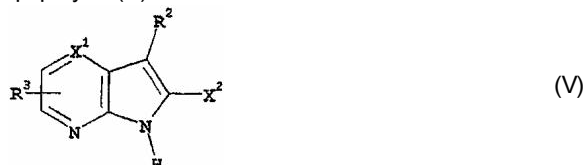
(ii) обробкою одержаного аніону нітрилами формули (IV)

$R^1\text{CN}$  (IV)

де  $R^1$  має вказані вище значення при температурі від близько  $-15^\circ\text{C}$  до приблизно кімнатної температури.

Даний спосіб особливо підходить для одержання сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений N-метиліндол-3-іл,  $R^2$  і  $R^3$  являють собою водень,  $X^1$  являє собою N або CH.

Сполуки формули (I), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна також одержати, використовуючи або адаптуючи спосіб, розкритий [Chang і Bag, J.Org. Chem., 1995, 21, pages 7030-7032], наприклад, взаємодією сполуки формули (V):



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, а  $X^2$  являє собою галоген, переважно атом йоду або трифлатну групу, з бороноювою кислотою формули (VI):

$R^1\text{B(OH)}_2$  (VI)

де  $R^1$  має вказані вище значення. Реакцію приєднання зручно проводити, наприклад, у присутності комплексного металевого каталізатора, такого як тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0), і бікарбонату натрію, у водному диметилформаміді, при температурі аж до температури кипіння зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (I), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ , можна одержати взаємодією відповідних сполук, в яких  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , з амінами формули  $\text{HNY}^1\text{Y}^2$ . Реакцію зручно проводити при температурі від близько  $200^\circ\text{C}$  в мікрохвильовій печі.

Сполуки формули (I), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гетероарилом, можна одержати взаємодією відповідних сполук, в яких  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , з гетероарилбороноювою кислотою. Реакцію зручно проводити у присутності розчину карбонату натрію і тетраакс(трифенілфосфін)паладію[0], в інертному розчиннику, такому як діоксан, і при температурі близько  $180^\circ\text{C}$  в мікрохвильовій печі.

Сполуки даного винаходу можна також одержати взаємоперетворенням інших сполук даного винаходу.

Так наприклад, сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можна одержати гідролізом відповідних складних ефірів. Гідроліз зручно проводити як лужний гідроліз, використовуючи основу, таку як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або карбонат лужного металу, наприклад, карбонат калію, у присутності



суміші водний/органічний розчинник, використовуючи органічні розчинники, такі як діоксан, тетрагідрофуран або метанол, при температурі від близько кімнатної до температури кипіння зі зворотним холодильником. Гідроліз складних ефірів можна також проводити як кислотний гідроліз, використовуючи неорганічну кислоту, таку як хлористоводнева кислота, у присутності суміші водний/інертний органічний розчинник, використовуючи органічні розчинники, такі як діоксан або тетрагідрофуран, при температурі від близько 50°C до близько 80°C.

Як інший приклад сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можна одержати, видаляючи реакцією, каталізованою кислотою, трет-бутильну групу відповідних трет-бутилових складних ефірів, і використовуючи стандартні умови реакції, наприклад, здійснюючи реакцію з трифтороцтовою кислотою при температурі близько кімнатної температури.

Як інший приклад, сполуки формули (I), що містять карбоксигрупу, можна одержати гідруванням відповідних бензилових складних ефірів. Реакцію можна проводити у присутності форміату амонію і відповідного металевого каталізатора, наприклад, паладію, нанесеного на інертний носій, такий як вуглець, переважно в розчиннику, такому як метанол або етанол, і при температурі близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Альтернативно, реакцію можна проводити у присутності відповідного металевого каталізатора, наприклад, платини або паладію, необов'язково нанесених на інертний носій, такий як вуглець, переважно в розчиннику, такому як метанол або етанол.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять  $-C(=O)-NY^1Y^2$  групу, можна одержати реакцією поєднання сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з аміном формули  $HNY^1Y^2$ , одержуючи амідний зв'язок, використовуючи стандартні методики реакції поєднання пептидів, наприклад реакцію поєднання у присутності гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній і триетиламіну (або діізопропілетиламіну) в тетрагідрофурані (або диметилформаміді) при кімнатній температурі. Реакцію поєднання можна також проводити взаємодією сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з N-оксидом гексафторфосфату N-{(диметиламіно)}(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-іл)метил-N-метилметанаміні у присутності відповідної основи, такої як діізопропілетиламін, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі близько кімнатної температури з подальшою взаємодією з аміном формули  $H-NY^1Y^2$  (хлорид амонію можна використати для одержання сполук формули (I), що містять  $-C(=O)-NH_2$  групу). Реакцію поєднання можна також проводити взаємодією сполук формули (I), що містять карбоксигрупу, з 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфатом, в безводному диметилформаміді з подальшою

взаємодією з аміном формули  $HNY^1Y^2$  у присутності діізопропілетиламіну.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять  $-CH_2OH$  групу, можна одержати, відновлюючи відповідні сполуки формули (I), що містять групу  $-CHO$  або  $-CO_2R^1$  (де  $R^1$  являє собою нижчий алкіл). Наприклад, відновлення зручно здійснювати, використовуючи реакцію з літійалюмінійгідридом, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі від близько кімнатної температури до приблизно температури кипіння зі зворотним холодильником.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-CO_2Me$ , можна одержати:

(i) обробкою сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, N-фенілтрифторметансульфонамідом у присутності відповідної основи, такої як триетиламін, в інертному розчиннику, такому як диетилорметан, при температурі близько -78°C;

(ii) реакцією одержаного трифлату з монооксидом вуглецю у присутності відповідного каталізатора (наприклад, ацетату паладію), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану, триетиламіну і метанолу, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, при тиску близько 1 атмосфери і при температурі близько кімнатної температури.

Такий спосіб особливо підходить для одержання сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою 5-карбоксиметил-N-метиліндол-3-іл.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-SoaNY^1Y^2$  можна одержати:

(i) обробкою сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, N-фенілтрифторметансульфонімідом, як описано вище;

(ii) обробкою одержаного трифлату трет-бутилмеркаптаном у присутності трет-бутоксиду натрію, ацетату паладію, хлориду літію і  $R(+)-2,2'$ -біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу в інертному розчиннику, такому як толуол, і при температурі близько 110-120°C;

(iii) взаємодією одержаної сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-StBu$ , з трифтороцтовою кислотою і ацетатом ртуті, в інертному розчиннику, такому як толуол, і при температурі близько кімнатної температури, з подальшою обробкою гідросульфідом;

(iv) взаємодією одержаної сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-SH$ , з хлором у водній оцтовій кислоті при температурі близько кімнатної температури;

(v) взаємодією одержаної сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений  $-SO_2Cl$ , з аміном формули  $HNY^1Y^2$ .

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений арилом (або гетероарилом), можна одержати

обробкою сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, N-фенілтрифторметансульфонідом, як описано вище з подальшою взаємодією одержаного трифлату зі складним ефіром арил(або гетероарил)боронової кислоти у присутності відповідного каталізатора (наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладію і водного бікарбонату натрію, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі близько 120-150°C.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -C(=O)CH<sub>3</sub>, можна одержати обробкою сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, N-фенілтрифторметансульфонідом, як описано вище, з подальшою взаємодією одержаного трифлату з n-бутилвініловим ефіром у присутності відповідного каталізатора (наприклад, ацетату паладію), 1,3-біс(дифенілфосфіно)бутану і триетиламіну, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі близько 80°C.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять групу -C(OH)CH<sub>3</sub>R<sup>12</sup> (де  $R^{12}$  являє собою алкіл), можна одержати обробкою сполуки формули (I), що містять групу -C(=O)CH<sub>3</sub>, реагентом Грін'яра, таким як метилмагнійїодид, якщо  $R^{12}$  являє собою метил, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений метокси, з кислотою Льюїса, такою як трибромід бору, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан і при температурі від близько 0°C до близько кімнатної температури.

Альтернативно, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений бензилокси, з йодтриметилсиланом, в інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, і при температурі близько 50°C.

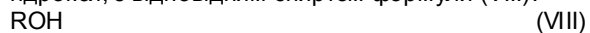
Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою необов'язково заміщений алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл), можна одержати алкілюванням відповідних сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, сполукою формули (VI):



де R має вказані вище значення, і  $X^3$  являє собою галоген, переважно атом бром, або групу тозилу, використовуючи стандартні умови

алкілювання. Алкілювання можна, наприклад, здійснити у присутності основи, такої як карбонат лужного металу (наприклад, карбонат калію або карбонат цезію), алкоксид лужного металу (наприклад, трет-бутоксид калію) або гідрид лужного металу (наприклад, гідрид натрію), в диметилформаміді або диметилсульфоксиді, при температурі від близько 0°C до близько 100°C.

Альтернативно, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою необов'язково заміщений алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл), можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений гідрокси, з відповідним спиртом формули (VIII):



де R має вказані вище значення, у присутності триарилфосфіну, такого як трифенілфосфін, і діалкіл ацетилендикарбоксилату, такого як діізопропілацетилендикарбоксилат або диметилацетилендикарбоксилат, в інертному розчиннику, такому як толуол, і при температурі близько кімнатної температури. Такий спосіб особливо підходить для одержання сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою необов'язково заміщений алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкілалкіл).

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою пропіл, заміщений гідрокси), можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою пропеніл) з бораном з подальшою взаємодією з пероксидом водню. Такий спосіб особливо підходить для одержання сполук формули (I), де  $R^1$  являє собою індоліл, заміщений -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH і -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, заміщений -OR (де R являє собою групу 1,3-дигідроксіалкілену), можна одержати взаємодією відповідних сполук, де R являє собою алкеніл, з тетраоксидом осмію у присутності N-оксиду 4-метилморфоліну. Реакцію зручно проводити в інертному розчиннику, такому як ацетон, і при температурі близько кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (1a), де  $R^9$  являє собою алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або алкіл, заміщений -C(=O)-NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -OR<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, можна одержати алкілюванням відповідних сполук формули (1a), де  $R^9$  являє собою водень, відповідним галогенідом формули (IX):



де  $R^9$  являє собою алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або алкіл, заміщений -C(=O)NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup>, -OR<sup>7</sup>, -C(=O)-OR<sup>7</sup>, -NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> і  $X^4$  являє собою атом галогену, переважно атом бром,

використовуючи стандартні умови алкілювання, наприклад ті, які описані вище.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять  $-N(R^6)-C(=O)-NY^3Y^4$  групу, де  $R^6$  і  $Y^3$  обидва являють собою водень, і  $Y^4$  має вказані вище значення, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять аміногрупу, з ізоціанатом формули  $O=C=NY^4$  в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять сульфоксидні зв'язки, можна одержати окисленням відповідних сполук, що містять  $-S-$  зв'язки. Наприклад, окислення зручно здійснювати, використовуючи реакцію з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно при або близько кімнатної температури, або, альтернативно, використовуючи кислий пероксомоносульфат калію в середовищі, такому як водний метанол, забуферений до близько pH5, при температурах від близько 0°C до кімнатної температури. Такий останній спосіб переважний для сполук, що містять групу, нестійку в кислотному середовищі.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять сульфонні зв'язки, можна одержати окисленням відповідних сполук, що містять  $-S-$  або сульфоксидні зв'язки. Наприклад, реакцію окислення зручно проводити взаємодією з пероксикислотою, наприклад, 3-хлорпербензойною кислотою, переважно в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, переважно при або близько кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення сполуки формули (I), що містять ціаногрупу, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять  $-C(=O)-NH_2$  групу, з пентахлоридом фосфору у присутності триетиламіну. Дану реакцію зручно проводити в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять групу  $-C(=O)-NH_2$ , можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять ціаногрупу, з пероксидом водню у присутності гідроксиду натрію. Реакцію зручно проводити в метанолі при температурі близько кімнатної температури.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять групу тетразолілу, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять ціаногрупу, з азидотрибутиловом. Реакцію зручно проводити в інертному розчиннику, такому як толуол, і при температурі близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $R^2$

являє собою фтор, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $R^2$  являє собою водень, з метилмагнійбромідом (в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько 0°C) з подальшою взаємодією з біс(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазонібіцикло[2,2,2]октану при температурі від близько 0°C до близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $X^1$  являє собою  $C-NY^1Y^2$  (де  $Y^1$  і  $Y^2$  мають вказані вище значення, і тільки один з  $Y^1$  і  $Y^2$  являє собою водень), можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), де  $X^1$  являє собою галоген (наприклад, хлор), з аміном формули  $HNH^1Y^2$  (де  $Y^1$  і  $Y^2$  мають вказані вище значення) у присутності карбонату цезію і трис-(дибензиліденацетон)дипаладію(0), в інертному розчиннику, такому як 1,2-диметоксіетан, і при температурі близько 80°C.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), де  $X^1$  являє собою  $C-CN$ , можна одержати взаємодією сполуки формули (I), де  $X^1$  являє собою  $C$ -галоген, переважно  $C-C1$ , з ціанідом цинку у присутності цинкового порошку, комплексу [1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену] і дихлорпаладію(II), дихлорметану (каталітична кількість) і N,N-диметилацетаміду при температурі близько 150°C.

Як інший приклад процесу взаємоперетворення, сполуки формули (I), що містять групу  $-C(=O)-OR^5$  (де  $R^5$  має вказані вище значення), можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять групу  $C(=O)-OH$ , зі спиртами формули  $R^5-OH$ . Наприклад, якщо  $R^5$  являє собою трет-бутил, реакцію зручно проводити у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу і 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену при температурі близько кімнатної температури.

Потрібно враховувати, що сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні центри. Ці асиметричні центри можуть незалежно мати або R-, або S-конфігурацію. Фахівці повинні враховувати, що деякі сполуки даного винаходу можуть також володіти геометричною ізомерією. Потрібно розуміти, що даний винахід включає окремі геометричні ізомери, стереоізомери і їх суміші, включаючи рацемічні суміші вказаних вище сполук формули (I). Такі ізомери можна виділити з їх сумішей, використовуючи або адаптуючи відомі способи, наприклад, хроматографічні методи і методи перекристалізації, або їх окремо одержують з відповідних ізомерів їх проміжних сполук.

Відповідно до іншої відмінної особливості даного винаходу, солі приєднання кислот сполук даного винаходу можна одержати взаємодією вільної основи з відповідною кислотою, використовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, солі приєднання кислоти даного винаходу можна одержати, або розчиняючи вільну основу у воді або у водному розчині спирту, або в

інших відповідних розчинниках, що містять відповідну кислоту, і виділяючи сіль випаровуванням розчину, або взаємодією вільної основи і кислоти в органічному розчиннику, причому в цьому випадку сіль виділяється безпосередньо, або її можна одержати, концентруючи розчин.

Солі приєднання кислот сполук даного винаходу можна регенерувати з солей, використовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, вихідні сполуки даного винаходу можна регенерувати з солей приєднання кислот обробкою їх лугом, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію або водним розчином аміаку.

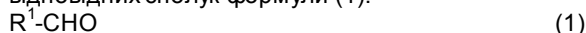
Сполуки даного винаходу можна регенерувати з їх солей приєднання основ, використовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, вихідні сполуки даного винаходу можна регенерувати з їх солей приєднання основ обробкою їх кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою.

Сполуки даного винаходу можна одержати або сформувати в ході здійснення способу даного винаходу у вигляді сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук даного винаходу зручно одержувати перекристалізацією з суміші водний/органічний розчинник, використовуючи органічні розчинники, такі як діоксан, тетрагідрофуран або метанол.

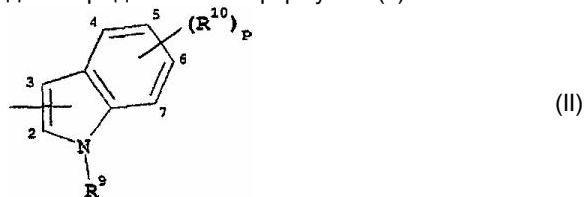
Відповідно до іншої відмітної особливості даного винаходу, солі приєднання основ сполук даного винаходу можна одержати взаємодією вільної кислоти з відповідною основою, використовуючи або адаптуючи відомі способи. Наприклад, солі приєднання основ сполук даного винаходу можна одержати, або розчиняючи вільну кислоту у воді або у водному розчині спирту, або в інших відповідних розчинниках, що містять відповідну основу, і виділяючи сіль випаровуванням розчину, або взаємодією вільної кислоти і основи в органічному розчиннику, причому в цьому випадку сіль виділяється безпосередньо, або її можна одержати, концентруючи розчин.

Вихідні речовини і проміжні сполуки можна одержати, використовуючи або адаптуючи відомі способи, наприклад, такі способи, які описані у порівняльних прикладах або їх очевидні хімічні еквіваленти.

Сполуки формули (IV), де  $R^1$  має вказані вище значення, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (1):



де  $R^1$  має вказані вище значення, з гідроксиламінігдрохлоридом в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі близько  $150^\circ\text{C}$ . Сполуки формули (IV), де  $R^1$  представлений формулою (II):



де  $R^{10}$  і  $p$  мають вказані вище значення, і  $R^9$  являє собою алкіл, алкеніл, циклоалкіл або алкіл, заміщений  $-C(=O)NY^1Y^2$ ,  $-OR^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,  $-NY^1Y^2$ , можна одержати алкілюванням відповідних 1H-індолів формули (IV), де  $R^1$  представлений формулою (II), де  $R^{10}$  і  $p$  мають вказані вище значення, і  $R^9$  являє собою водень, з відповідним (необов'язково заміщеним) алкіл-, алкеніл- або циклоалкілгалогенідом, використовуючи стандартні умови алкілювання. Алкілювання можна, наприклад, здійснити у присутності основи, такої як карбонат лужного металу, наприклад, карбонату калію, або гідриду лужного металу, наприклад, гідриду натрію, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід або диметилсульфоксид, при температурі від близько кімнатної температури до близько  $100^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули (IV), де  $R^1$  являє собою 5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл, можна одержати: (i) взаємодією піперидин-2-карбонової кислоти з мурашиною кислотою і оцтовим ангідридом при температурі близько кімнатної температури; (ii) обробкою одержаного натрій-1-форміліпіперидин-2-карбоксилату 4-толуолсульфонілхлоридом в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, і при температурі близько кімнатної температури; (iii) взаємодією з акрилонітрилом у присутності триетиламіну при температурі близько кімнатної температури.

Сполуки формули (1), де  $R^1$  має вказані вище значення, можна одержати формілюванням сполуки формули (2):



де  $R^1$  має вказані вище значення, використовуючи стандартні умови реакції, наприклад, реакції формілювання Вільсмайєра-Хака, оксихлоридом фосфору в диметилформаміді.

Така методика особливо підходить для одержання сполуки формули (1), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений N-метиліндол-3-іл.

Сполуки формули (V), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^2$  являє собою атом йоду, можна одержати йодуванням сполуки формули (3):



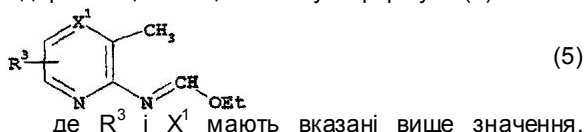
де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення. Реакцію йодування зручно проводити, використовуючи або адаптуючи способи, описані [Saulnier i Cribble, J.Org. Chem., 1982, 47, 1982], наприклад, обробкою сполуки формули (3) літійдіізопропіламідом в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько  $-78^\circ\text{C}$  з подальшою взаємодією одержаного аніона з йодом. Таку реакцію зручно здійснювати з індолом, у якого захищена  $NH$ , наприклад групою тозилу.

Сполуки формули (3), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати циклізацією сполуки формули (4):



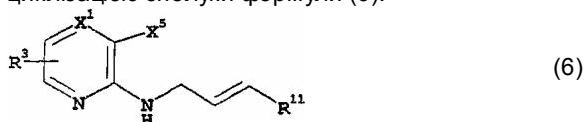
де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення. Реакцію циклізації зручно здійснювати у присутності алкоксиду лужного металу, такого як етоксид натрію, в інертному розчиннику, такому як етанол, і при температурі від близько кімнатної температури до близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (3), де  $R^3$  і  $X^1$  має вказані вище значення і  $R^2$  являє собою водень, можна одержати циклізацією сполуки формули (5):



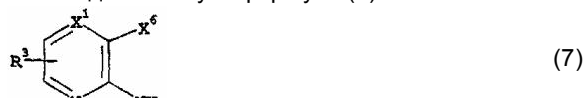
де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення. Реакцію циклізації зручно проводити у присутності амідю натрію, в N-метиланіліні, і при температурі від близько 120°C до близько 200°C.

Сполуки формули (3), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $R^2$  являє собою метил (або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений  $-Z^1R^4$ , де  $Z^1$  і  $R^4$  мають вказані вище значення), можна одержати циклізацією сполуки формули (6):

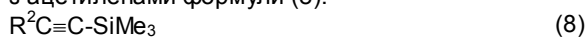


де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення,  $R^{11}$  являє собою водень (або  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений  $-Z^1R^4$ , де  $Z^1$  і  $R^4$  мають вказані вище значення) і  $X^5$  являє собою атом галогену, переважно атом броду, або трифлатну групу. Реакцію циклізації зручно проводити у присутності комплексного металевого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), третинного аміну, такого як триетиламін, і триарилфосфіну, такого як трифенілфосфін, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід і при температурі близько 60°C до близько 120°C. Така методика особливо підходить для одержання сполуки формули (3), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення,  $X^1$  являє собою N і  $R^2$  являє собою  $C-CH_3$ .

Сполуки формули (3), де  $R^3$ ,  $R^2$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати: (i) взаємодією сполуки формули (7):



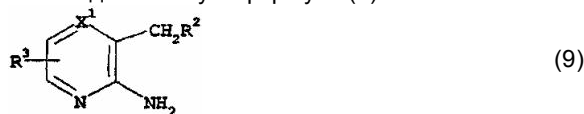
де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^6$  являє собою атом галогену, переважно атом йоду, з ацетиленами формули (8):



де  $R^2$  має вказані вище значення, у присутності комплексного металевого каталізатора, такого як хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладію (II), хлориду літію і карбонату натрію, в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі аж до близько 100°C;

(ii) десилілуванням.

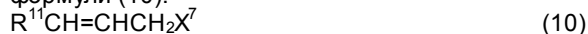
Сполуки формули (4), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати взаємодією сполуки формули (9):



де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, з сумішшю мурашиної кислоти і оцтового ангідриду.

Сполуки формули (5), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (9), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $R^2$  являє собою водень, з триетилортоформіатом у присутності кислотного каталізатора, такого як хлористий водень, в етанолі, і при температурі від близько кімнатної температури до близько температури кипіння зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (6), де  $R^3$ ,  $R^{11}$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^5$  являє собою атом галогену, можна одержати алкілуванням сполуки формули (7), де  $R^3$ ,  $X^1$  і  $X^6$  мають вказані вище значення, відповідним алкенілгалогенідом формули (10):



де  $R^{11}$  має вказані вище значення, і  $X^7$  являє собою атом галогену, переважно броду. Реакцію алкілування зручно проводити у присутності гідриду лужного металу, такого як гідрид натрію, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько кімнатної температури.

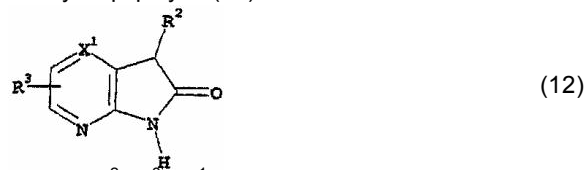
Сполуки формули (7), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^6$  являє собою атом броду, можна одержати бродуванням сполуки формули (11):



де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, в диметилсульфоксиді.

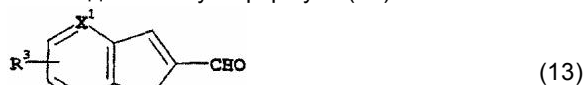
Сполуки формули (7), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^6$  являє собою атом йоду, можна одержати йодуванням сполуки формули (11), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення. Реакцію йодування зручно проводити, використовуючи або адаптуючи спосіб W-W. [Sy, Synth.Comm., 1992,22, pages 3215-3219].

Сполуки формули (V), де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, а  $X^5$  являє собою трифлатну групу, можна одержати взаємодією сполуки формули (12):



де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, з ангідридом трифтороцтової кислоти у присутності основи Ханігса, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, і при температурі близько 0°C. Цю реакцію зручно проводити, використовуючи індол з NH, захищеною, наприклад, тозилною групою.

Сполуки формули (12), де  $R^2$ ,  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати взаємодією сполуки формули (13):



де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, з метаклорпербензойною кислотою, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, і при температурі близько  $5^\circ\text{C}$ . Цю реакцію зручно проводити, використовуючи індол з NH, захищеною, наприклад, тозильною групою.

Сполуки формули (13), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати взаємодією сполуки формули (14):



де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, з літійдіізопропіламідом, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран з подальшою взаємодією з диметилформамідом при температурі близько  $-78^\circ\text{C}$ . Цю реакцію зручно проводити, використовуючи індол з NH, захищеною, наприклад, тозильною групою.

Сполуки формули (14), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, можна одержати взаємодією сполуки формули (7), де  $R^3$  і  $X^1$  мають вказані вище значення, і  $X^6$  являє собою йод, з триметилсиллацетиленом у присутності комплексного металевого каталізатора, такого як хлорид [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладію(II), з подальшим десилілуванням.

Сполуки формули (14), де  $R^3$  мають вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою  $\text{C-Z}^2\text{R}$  (де  $Z^2$  являє собою O і R являє собою алкіл), можна одержати взаємодією сполуки формули (14), де  $R^3$  мають вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-галоген, переважно C-C1, зі спиртом формули R-OH у присутності гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію. Реакцію зручно проводити при підвищеному тиску і при температурі близько  $170^\circ\text{C}$ .

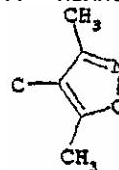
Сполуки формули (14), де  $R^3$  має вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-OH, можна одержати взаємодією сполуки формули (14), де  $R^3$  має вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-галоген, переважно C-C1, з водним розчином лужного металу, таким як розчин гідроксиду натрію. Реакцію зручно проводити при підвищеному тиску і при температурі близько  $180^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули (14), де  $R^3$  мають вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-C1, можна одержати окисленням сполуки формули (14), де  $R^3$  має вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-H, з 3-хлорпербензойною кислотою, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, і при температурі близько  $0^\circ\text{C}$  з подальшою взаємодією одержаного N-оксиду піроло[2,3-b]піридину з

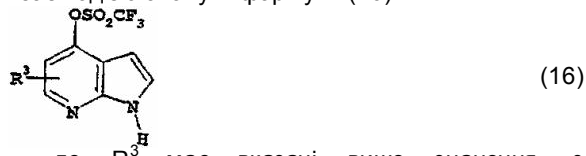
оксихлоридом фосфору при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (14), де  $R^3$  мають вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою групу  $\text{C-C(=O)-OR}^5$  (де  $R^5$  мають вказані вище значення), можна одержати взаємодією відповідних сполук формули (I), що містять групу  $\text{C(=O)-OH}$ , зі спиртами формули  $\text{R}^5\text{-OH}$ . Наприклад, якщо  $R^5$  являє собою трет-бутил, реакцію зручно проводити у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену при температурі близько кімнатної температури.

Сполуки формули (14), де  $R^3$  має вказані вище значення, і  $X^1$  являє собою C-гетероарил



(наприклад, ) можна одержати взаємодією сполуки формули (16):



де  $R^3$  має вказані вище значення, з відповідною гетероарилбороною кислотою (наприклад 3,5-диметилізоксазол-4-бороною кислотою) у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і водного бікарбонату натрію. Реакцію зручно проводити в диметилформаміді при температурі близько  $110^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули (VI), де  $R^1$  має вказані вище значення, можна одержати взаємодією сполуки формули (15):

$R^1X^8$  (15)

де  $R^1$  має вказані вище значення, і  $X^8$  являє собою атом галогену, переважно бром, у присутності трибутилборату, з відповідною основою, такою як, бутиллітій, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько  $-100^\circ\text{C}$ .

Сполуки формули (VI), де  $R^1$  мають вказані вище значення, можна також одержати обробкою сполуки формули (15), де  $R^1$  мають вказані вище значення, і  $X^8$  являє собою групу  $\text{-HgOAc}$ , бораном, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і при температурі близько кімнатної температури.

Сполуки формули (15), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений індол-3-іл і  $X^8$  являє собою атом бром, можна одержати взаємодією необов'язково заміщених індолів з бромом в інертному розчиннику, такому як диметилформамід, і при температурі близько кімнатної температури.

Сполуки формули (13), де  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений індол-3-іл і  $X^8$  являє собою групу  $\text{-HgOAc}$ , можна одержати взаємодією необов'язково заміщених індолінів з ацетатом ртуті в крижаній оцтовій кислоті при температурі близько кімнатної температури.

Далі даний винахід представлений, але без обмеження, прикладами, що є лише ілюстративними прикладами і порівняльними прикладами.

Спектри Н ядерного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  ЯМР) записані на спектрометрі Varian Unity ENOVA з робочою частотою 400 МГц. У спектрах ядерного магнітного резонансу хімічні зсуви ( $\delta$ ) виражені в м.ч. відносно тетраметилсилану. Скорочення мають наступні значення: с=синглет; д=дублет; т=триплет; м=мультиплет; кв=квартет; дд=дублет дублетів; пдд=подвійний дублет дублетів.

Умови високоефективної рідинної хроматографії-Мас-спектрометрії ВЕРХ-МС (LC-MS) для визначення часу утримання (RT) були наступними:

Спосіб А: ВЕРХ колонка YMC ODS-A (50мм×4мм) робочі умови градієнтного елюювання з сумішами води і ацетонітрилу, (А) 95:5 і (В) 5:95, які містять 0,1% мурашиної кислоти, як градієнт рухомої фази (0,00хв., 95%А:5%B; лінійний градієнт до 100% В протягом 2хв.; потім зберігають до 3,4хв.); об'ємна витрата 2мл/хв. і частину приблизно 200мкл/хв. відводять у мас-спектрометр; об'єм проби 10-40мкл; вбудована діодна матриця (220-450нм), вбудований детектор світлорозсіювання в парах (ELS) ELS-температура 50°C, посилення 8-1,8мл/хв.; температура джерела 150°C;

Спосіб В: ВЕРХ колонка Luna C18 (2) (3 мікрони) (30мм×4,6мм) працює в умовах градієнтного елюювання з сумішами (А) вода, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти, і (В) ацетонітрил, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти, як рухома фаза з градієнтом: 0,00хв., 95%А:5%B; 0,50хв., 95%А:5%B; 4,50хв., 5%А:95%B; 5,00хв., 5%А:95%B; 5,50хв., 95%А:5%B; об'ємна витрата 2мл/хв.; частину приблизно 200мкл/хв. відводять в мас-спектрометр; об'єм проби 10-40мкл; вбудована діодна матриця (220-450нм), вбудований детектор світлорозсіювання в парах (ELS) ELS-температура 50°C, посилення 8-1,8мл/хв.; температура джерела 150°C.

Спосіб С: РХ-МС аналізи проводять на приладі Micromass модель LCT пов'язана з приладом моделі HP 1100. Вміст сполук визначають, використовуючи HP модель G1315A з фотодіодним матричним детектором для інтервалу довжин хвиль 200-600нм і Sedex модель 65 детектор світлорозсіювання в парах. Мас-спектри нагромаджують в інтервалі 180-800. Результати аналізують, використовуючи програмне забезпечення Micromass MassLynx. Розділення здійснюють на колонці Hypersil BDS C18, з розміром частинок 3мкм (50×4,6мм), використовуючи елюювання з лінійним градієнтом від 5 до 90% ацетонітрилу, що містить 0,05% (об./об.) трифтороцтової кислоти, у воді, яка містить 0,05% (об./об.) трифтороцтової кислоти, за 3,5хв., при об'ємній витраті 1мл/хв. Час повного циклу, включаючи повторне встановлення рівноваги в колонці, становить 7 хвилин.

Спосіб D: Колонка Hypersil BDS C-18 (4,6мм×50мм) із оберненою фазою; робочі умови; градієнтне елюювання сумішами (А) вода, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти, і (В) ацетонітрил, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти, як градієнт рухомої фази: (0,00хв. 100%А:0%B; лінійний градієнт до 100% В за 2 хвилини; потім підтримують 3,5хв.); об'ємна витрата 1мл/хв.; частину потоку, приблизно 0,25мл/хв., відводять в мас-спектрометр, об'єм проби 10мкл; Hewlett Packard Model HPI 100 Series УФ детектор з робочою довжиною хвилі 200нм; детектор світлорозсіювання в парах (ELS); температура детектування 46°C, тиск азоту 4бар.

Умови очищення з використанням високоефективної рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (РХ-МС) з перемиканням наступні:

сполуки очищають за допомогою РХ/МС, використовуючи систему Waters FractionLynx, що складається з градієнтного насоса Waters модель 600, регенераційного насоса Waters модель 515, підживлювальний насос реагентів (Waters Reagent Manager), автоінжектора Waters модель 2700, двох вимикачів Rheodyne модель LabPro, фотодіоду Waters модель 996. 1/1000 потоку змішують з метанолом (об'ємна витрата 0,5мл/хв.) і направляють в детектор; цей потік знов розділяють, 3/4 потоки направляють в детекторний пристрій з фотодіодом, і 1/4 в мас-спектрометр; інший вихід з колонки (999/1000) направляють в колектор фракцій, де звичайно потік направляють в злив, якщо тільки очікуваний масовий сигнал не визначає програмне забезпечення FractionLynx. Програмне забезпечення FractionLynx містить молекулярні формули очікуваних сполук і перемикає систему на збирання сполук, коли спостерігаються масові сигнали, відповідні  $[\text{M}+\text{H}]^+$  і  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . У деяких випадках (в залежності від аналітичних результатів РХ-МС, якщо  $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$  детектується як інтенсивний іон), програмне забезпечення FractionLynx додатково забезпечується розрахунком значенням половини молекулярної маси ( $\text{MM}/2$ ), в цих умовах система також перемикається на збирання, коли детектується масові сигнали, відповідні  $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$  і  $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^{++}$ . Сполуки збирають в таровані скляні ампули. Після збирання розчинник випаровують в центрифуговому випарнику Jouan модель RC 10.10 або в центрифуговому випарнику Genevac модель HT8 і кількість сполуки визначають, зважуючи ампули після випаровування розчинника. Детекторний пристрій, мас-спектрометр Waters модель ZMD і колектор фракцій Gilson модель 204. Прилад справляється з використанням програмного забезпечення Waters FractionLynx.

В іншому варіанті розділення здійснюють на двох симетричних колонках Waters Symmetry (C-18, 5мкм, 19×50мм, № в каталозі 186000210), причому одна колонка функціонує як регенераційна на суміші 95/5 (об./об.) вода/ацетонітрил, що містить 0,07% трифтороцтової кислоти (об./об.), тоді як інша є поділяючою. Колонки елюють з лінійним градієнтом ацетонітрилу, що містить 0,07% (об./об.) трифтороцтової кислоти у воді, яка

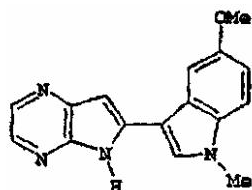
містить 0,07% (об./об.) трифтороцтової кислоти; від 5 до 95% (об./об.) за 8 хвилин при об'ємній витраті 10мл/хв. На виході з розділової колонки потік розділяють у відношенні 1/1000, використовуючи ділильний пристрій LC Packing AccuRate.

Час утримання для високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ: RT значення) визначають, використовуючи (i) Спосіб А, колонку C<sub>18</sub> Phenomenex (150×4,6мм), використовуючи градієнтне елюювання сумішшю ацетонітрилу і води з 0,1% трифтороцтової кислоти як рухома фаза (0-1хв., 5% ацетонітрилу; 1-12хв. підйом аж до 95% ацетонітрилу; 12-14,95хв. 95% ацетонітрилу; 14,95-15хв. 0% ацетонітрилу); або Спосіб В: колонка YMC ODS-AQ (2×50мм) градієнтне елюювання сумішами ацетонітрилу і води з 0,1% мурашиної кислоти як рухома фаза [95/5/0,1%(А) до 5/95/0,1%(В)] при об'ємній витраті 0,4мл/хв.; або Спосіб С: 3 мікрони BDS C<sub>18</sub> Hypersil (50×4,6мм), градієнтне елюювання сумішами ацетонітрилу і води з 0,1% мурашиної кислоти як рухома фаза [95/5/0,1% вода/ацетонітрил/мурашина кислота протягом 0,1 хвилини, лінійний градієнт до 5/95/0,1% вода/ацетонітрил/мурашина кислота, 2 хвилини і зберігають до 3,5хв.].

Значення R<sub>F</sub> для тонкошарової хроматографії (ТШХ) визначають, використовуючи пластини діоксид кремнію Merck.

#### Приклад 1

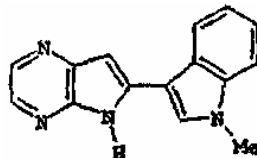
(а) 6-(5-Метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В1-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Розчин, що переміщується, діізопропіламіну (59,9мл) в тетрагідрофурани (1400мл), при -15°C і в атмосфері азоту обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (131мл, 1,6М) протягом 25 хвилин, підтримуючи при цьому температуру нижче -10°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш обробляють метилпіразином (26,8г) протягом 15 хвилин, потім перемішують протягом 1 години і потім обробляють розчином 5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-карбонітрилу [53г, Порівняльний приклад 1(а)] в тетрагідрофурани (600мл) протягом 1 години, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційні суміші дають нагрітись до кімнатної температури протягом 2 годин, потім залишають на ніч і потім обробляють водою (100мл). Тетрагідрофурани видаляють у вакуумі і одержану суміш розподіляють між етилацетатом (500мл) і водою (200мл). Два шари розділяють і водний шар екстрагують етилацетатом (200мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (500мл), потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (19:1, об./об.),

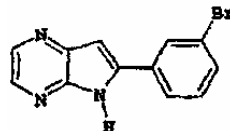
одержуючи вказану в заголовку сполуку (19,4г) у вигляді сірої твердої речовини. Т.пл. 270-272°C. МС: 279 (МН<sup>+</sup>).

(b) 6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин, А1-В1-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



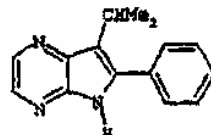
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метиліндол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(b)], одержують 6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 264-266°C. [Елементний аналіз: С, 72,34; Н, 4,68; N, 22,28%. Обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>: С, 72,56; Н, 4,87; N, 22,57%].

(c) 6-(3-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин, А1-В91, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В91 в таблиці 2:



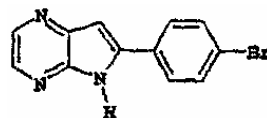
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-бромбензонітрил, одержують 6-(3-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 247-249°C. МС: 276 (МН<sup>+</sup>).

(d) 7-ізопропіл-6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А61-В100, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В100 в таблиці 2:



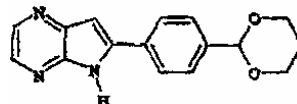
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-ізобутилпіразин і бензонітрил, одержують 7-ізопропіл-6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 216-218°C. МС: 238 (МН<sup>+</sup>).

(e) 6-(4-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В90, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В90 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-бромбензонітрил, одержують 6-(4-бромфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 326-329°C. МС: 276 (МН<sup>+</sup>).

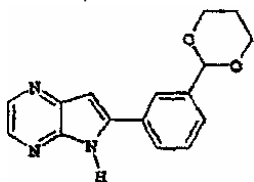
(f) 6-(4-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин А1-В87, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В87 в таблиці 2:





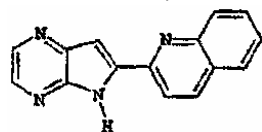
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-(4-ціанофеніл)-1,3-діоксан (одержаний за способом прикладу 3а [патентної заявки США No 5750723]), одержують 6-(4-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 288-289°C. ТШХ:  $R_f=0,34$  (етилацетат/пентан: 1/1).

(g) 6-(3-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин А1-В88, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В88 в таблиці 2:



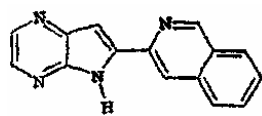
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-(3-ціанофеніл)-1,3-діоксан (одержаний за способом прикладу 3а [патентної заявки США No 5750723]), одержують 6-(3-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 205-206°C. [Елементний аналіз: С, 68,28; Н, 5,46; N, 15,02%. Обчислено для  $C_{16}H_{15}N_3O_2$ : С, 68,31; Н, 5,37; N, 14,94%].

(h) 2-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)хінолін. А1-В103, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В103 в таблиці 2:



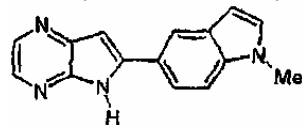
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-хінолінкарбонітрил, одержують 2-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)хінолін у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 293-295°C. МС: 247 (МН<sup>+</sup>). [Елементний аналіз: С, 72,76; Н, 3,82; N, 22,56%. Обчислено для  $C_{16}H_{15}N_3O_2$ : С 73,16; Н, 4,09; N, 22,56%].

(i) 3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)ізохінолін. А1-В104, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В104 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-ізохінолінкарбонітрил, одержують 3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)ізохінолін у вигляді зеленої твердої речовини. Т.пл. 281-285°C. МС: 247(МН<sup>+</sup>).

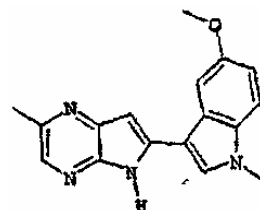
(j) 6-[1-метил-1Н-індол-5-іл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В65, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В65 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-1Н-індол-5-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(с)], одержують 6-[1-метил-1Н-індол-5-іл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у

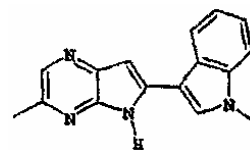
вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 260-265°C. МС: 249 (МН<sup>+</sup>).

(k) 6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-метил-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А64-В1-С1, продукт комбінації групи А64 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



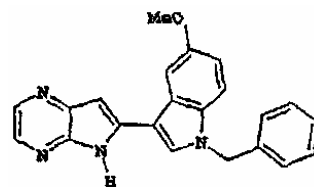
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2,6-диметилпіразин, одержують 6-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-2-метил-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 249 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,2-12,3 (1Н, шс); 8,54, 8,56 (кожний 1Н, с); 7,50 (1Н, д, J=8,9Гц); 7,47 (1Н, д, J=2,4Гц); 6,96 (1Н, дд, J=8,9 і 2,4Гц); 6,91 (1Н, с); 3,91, 3,87 і 2,57 (кожний 3Н, с).

(l) 3-метил-6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А66-В1-С1, продукт комбінації групи А66 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



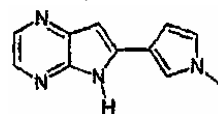
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2,5-диметилпіразин і 1-метил-1Н-індол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(с)], одержують 3-метил-6-(1-метил-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 170-175°C. МС: 263 (МН<sup>+</sup>).

(m) 6-(1-бензил-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В24-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В24 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-бензил-5-метоксі-1Н-індол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(г)], одержують 6-(1-бензил-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 240-244°C. ТШХ:  $R_f=0,5$  (дихлорметан/метанол 19/1).

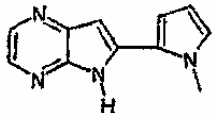
(n) 6-(1-метил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В54, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В54 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-1Н-пірол-3-карбонітрил

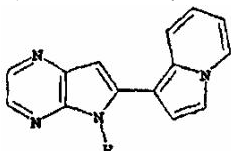
[Порівняльний приклад 2 (i)], одержують 6-(1-метил-1H-пірол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 211-213°C. МС: 199 (МН<sup>+</sup>).

(о) 6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В53, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В53 в таблиці 2:



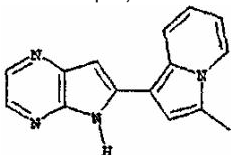
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-1H-пірол-2-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(j)], одержують 6-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 208-209°C, МС: 199 (МН<sup>+</sup>).

(р) 6-індолізін-1-іл-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В40-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В40 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



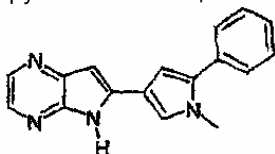
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи індолізін-1-карбонітрил [Порівняльний приклад 5], одержують 6-індолізін-1-іл-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 224-225°C (з розкладанням). МС: 235 (МН<sup>+</sup>).

(q) 6-(3-метиліндолізін-1-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В41-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В41 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



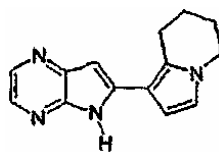
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-метиліндолізін-1-карбонітрил [Порівняльний приклад 6], одержують 6-(3-метиліндолізін-1-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 233-235°C (з розкладанням). МС: 249 (МН<sup>+</sup>).

(r) 6-(1-метил-2-феніл-1H-пірол-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В52, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В52 в таблиці 2:



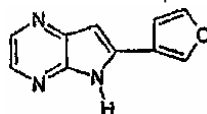
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-5-феніл-1H-пірол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 2(k)], одержують 6-(1-метил-2-феніл-1H-пірол-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 221-222°C (з розкладанням). МС: 275 (МН<sup>+</sup>).

(s) 6-(5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В111, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В111 в таблиці 2:



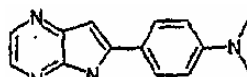
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбонітрил [Порівняльний приклад 8], одержують 6-(5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 236-238°C (з розкладанням). МС: 239 (МН<sup>+</sup>).

(t) 6-фуран-3-іл-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В107, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В107 в таблиці 2:



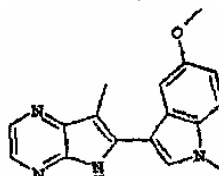
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-фуранітрил, одержують 6-фуран-3-іл-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді оранжевої твердої речовини. МС: 186,79 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,45 (дихлорметан/метанол): 19/1).

(u) диметил[4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]амін. А1-В61, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В61 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-N,N-диметиламінобензонітрил, одержують диметил[4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]амін у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 297-298°C. МС: 239 (МН<sup>+</sup>).

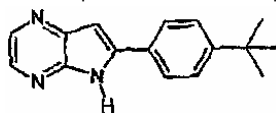
(v) 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7-метил-5H-піроло[2,3-b]піразин. А29-В1-С1, продукт комбінації групи А29 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу (а), але використовуючи етилпіразин, одержують 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-7-метил-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини.

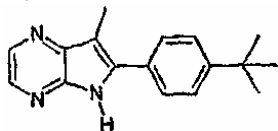
Т.пл. 243-244°C. ВЕРХ (спосіб А): R<sub>T</sub>=6,73хв.

(w) 6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В55, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



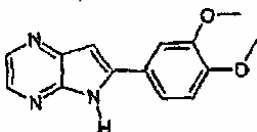
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-трет-бутилбензонітрил, одержують 6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб В: R<sub>T</sub>=3,29хв., 252 (МН<sup>+</sup>).

(x) 6-(4-трет-бутилфеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин А29-В55, продукт комбінації групи А29 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



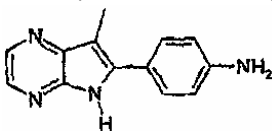
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-етилпіразин і 4-трет-бутилбензонітрил, одержують 6-(4-трет-бутилфеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 213-214°С. МС: 266(МН<sup>+</sup>).

(у) 6-(3,4-диметоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В71, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В71 в таблиці 2:



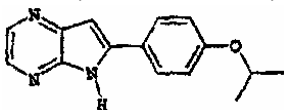
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3,4-диметоксибензонітрил, одержують 6-(3,4-диметоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини. Т.пл. 212-214°С. МС: 256 (МН<sup>+</sup>).

(z) 6-(4-амінофеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А29-В79, продукт комбінації групи А29 в таблиці 1 і В79 в таблиці 2:



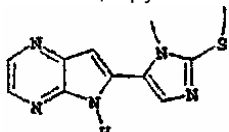
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 2-етилпіразин і 4-амінобензонітрил, одержують 6-(4-амінофеніл)-7-метил-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 330-332°С. МС: 225 (МН<sup>+</sup>).

(aa) 6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В63, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В63 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-(1-метил)етоксибензонітрил [Порівняльний приклад 51], одержують 6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 254 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (спосіб В): R<sub>T</sub>=1,64хв.

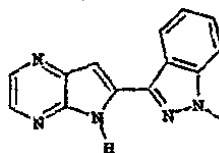
(ab) 6-(1Н-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В110, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В1 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1Н-5-ціано-1-метил-2-(метилтіо)імідазол [Порівняльний приклад 52], одержують 6-(1Н-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-

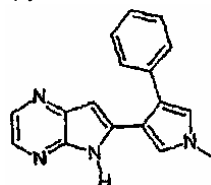
іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 230°С. МС: 246 (МН<sup>+</sup>).

(ac) 6-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин А1-В21, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В21 в таблиці 2:



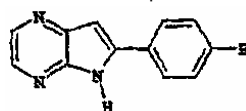
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-ціано-1-метил-1Н-індазол [Порівняльний приклад 56(а)], одержують 6-(1-метил-1Н-індазол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 250 (МН<sup>+</sup>), 248 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,5-12,6 (1Н, шс); 8,38 (1Н, д, J=2,4Гц); 8,24 (д, 1Н, J=7, 9Гц); 8,21 (с, 1Н, J=2,4Гц); 7,76 (д, 1Н, J=8,1Гц); 7,48 (т, 1Н); 7,32 (т, 1Н); 7,29 (с, 1Н); 4,18 (с, 3Н).

(ad) 6-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В43, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В43 в таблиці 2:



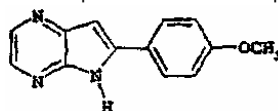
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 3-ціано-1-метил-4-феніл-1Н-пірол [Порівняльний приклад 56(б)], одержують 6-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді твердої речовини, Т.пл. 195°С (з розкладанням). МС: 275 (МН<sup>+</sup>).

(ae) 6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В89, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В89 в таблиці 2:



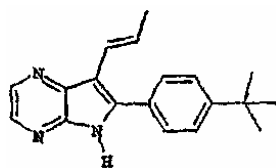
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-фторбензонітрил, одержують 6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 213 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,3 (с, 1Н); 8,4 (д, 1Н); 8,2 (д, 1Н); 8,05 (д, 2Н); 7,4 (д, 2Н); 7,2 (с, 1Н).

(af) 6-(4-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А1-В77, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В77 в таблиці 2:



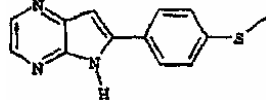
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-метоксибензонітрил, одержують 6-(4-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 244-246°С. МС: 225 (МН<sup>+</sup>).

(ag) 6-[4-(трет-бутил)феніл]-7-(проп-1-еніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин. А43-В55, продукт комбінації групи А43 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



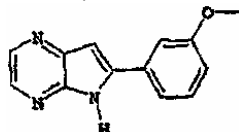
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 4-(трет-бутил)бензонітрил і 4-(піразиніл)-1-бутен [Порівняльний приклад 59], одержують 6-[4-(трет-бутил)феніл]-7-(проп-1-еніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 207-208°C. МС: 292 (МН<sup>+</sup>).

(ah) 6-(4-метилтіофеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B92, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В92 в таблиці 2:



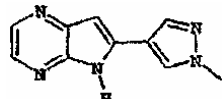
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 4-(метилтіо)бензонітрил, одержують 6-(4-метилтіофеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 242 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР[(СО<sub>3</sub>)<sub>2</sub>8О]: δ 12,48 (1H, с); 8,37 (1H, с); 8,18 (1H, с); 7,98 (2H, д, J=7,9Гц); 7,19 (2H, д, J=7,9Гц); 7,11 (1H, с); 2,52 (3H, с).

(ai) 6-(3-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B62, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В62 в таблиці 2:



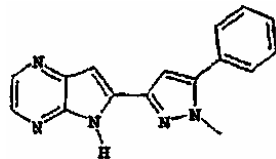
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 3-метоксибензонітрил, одержують 6-(3-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 194-196°C. МС: 226 (МН<sup>+</sup>).

(aj) 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин А1-B108, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В108 в таблиці 2:



Внаслідок обробки за способом, схожим зі способом прикладу 1(a) вище, але використовуючи 1-метил-4-ціанопіразол (одержаний за способом [Yoshida in J.Het.Chem., 1995, 32, page 701]), одержують 6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 232-234°C. МС: 200 (МН<sup>+</sup>).

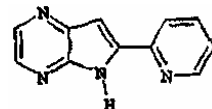
(ak) 6-(1-метил-5-феніл-1H-піразол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B109, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В109 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-ціано-5-фенілпіразол [Порівняльний приклад 1(k)], одержують 6-(1-

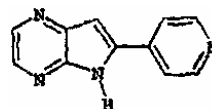
метил-5-феніл-1H-піразол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 222-223°C ВЕРХ R<sub>T</sub>=7,36хв.

(ai) 6-(піридин-2-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B101, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В101 в таблиці 2:



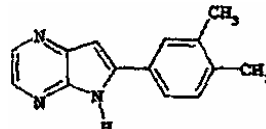
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 2-ціанопіридин, одержують 6-(піридин-2-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 234-235°C. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,71 (1H, д, J=4,1Гц); 8,38 (1H, с); 8,24 (1H, с); 8,17 (1H, д, J=8,2Гц); 7,93 (1H, т, J=8,2Гц); 7,41 (1H, м); 7,36 (1H, с).

(am) 6-(піридин-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B102, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В102 в таблиці 2:



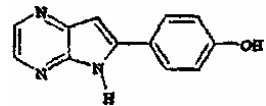
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 4-ціанопіридин одержують 6-(піридин-4-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 324-326°C. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,69 (2H, д, J=7,1Гц); 8,45 (1H, с); 8,33 (1H, с); 8,00 (2H, д, J=7,1Гц); 7,47 (1H, с).

(an) 6-(3,4-диметилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B75, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В75 в таблиці 2:



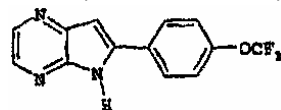
Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 3,4-диметилбензонітрил, одержують 6-(3,4-диметилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 224 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ: R<sub>T</sub>=2,4хв.

(ao) 6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B78, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В78 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 4-гідроксибензонітрил, одержують 6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 212 (МН<sup>+</sup>).

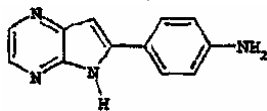
(ар) 6-(4-трифторметоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-B76, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В76 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(a) вище, але використовуючи 4-трифторметоксибензонітрил, одержують 6-(4-трифторметоксифеніл)-5H-

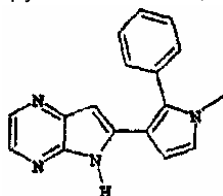
піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини. МС: 280 ( $MH^+$ ).  $R_T=2,64$ хв.

(aq) 6-(4-амінофеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В79, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В79 в таблиці 2:



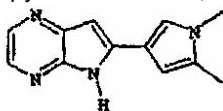
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 4-амінобензонітрил і піддаючи продукт реакції хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану, а потім етилацетатом, одержують 6-(4-амінофеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 211,1( $MH^+$ ).  $R_T=2,12$ хв.

(ar) 6-(1-метил-2-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В112, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В112 в таблиці 2:



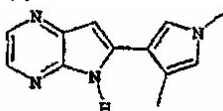
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-2-феніл-1Н-пірол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 56(с)], одержують 6-(1-метил-2-феніл-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 210°C (з розкладанням). МС:ЕІ (емісія електронів) (70еВ);  $m/z=274 M^+$  (100%).

(as) 6-(1,2-диметил-1Н-пірол-4-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В113, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В113 в таблиці 2:



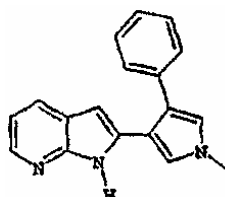
Діючи аналогічно прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1,5-диметил-1Н-пірол-3-карбонітрил [Порівняльний приклад 56(д)], одержують 6-(1,2-диметил-1Н-пірол-4-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 253°C. [Елементний аналіз: С, 67,60; Н, 5,68; N, 26,22%. Обчислено для  $C_{12}H_{12}N_4$ : С, 67,91; Н, 5,70; N, 26,40%].

(at) 6-(1,4-диметил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В114, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В114 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 56(е)], одержують 6-(1,2-диметил-1Н-пірол-3-іл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 210°C. МС: ЕІ (70еВ);  $m/z=212 M^+$  (100%).

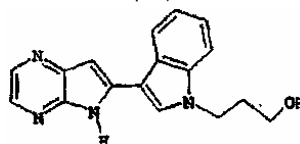
(au) 2-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А2-В43, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1 і В43 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 3-метилпіридин і 3-ціано-1-метил-4-феніл-1Н-пірол [Порівняльний приклад 56(б)], одержують 2-(1-метил-4-феніл-1Н-пірол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 140°C (з розкладанням). МС: ЕІ (70еВ);  $m/z=273 M^+$  (100%).

Приклад 2

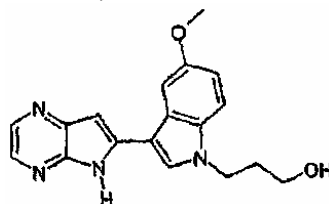
3-[3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол А1-В6-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В6 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Розчин

6-[1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразину [29г, Порівняльний приклад 3(а)] в тетрагідрофурани (500мл) в атмосфері азоту обробляють розчином тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурани (144мл, 1,0М). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок обробляють водою, одержуючи тверду речовину, яку відфільтровують, потім промивають водою і потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполучу (17,5г) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Т.пл. 220-221°C. МС: 293 ( $MH^+$ ).

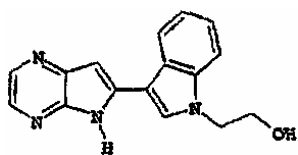
(b) 3-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол. А1-В6-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В6 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 2(а) вище, але використовуючи

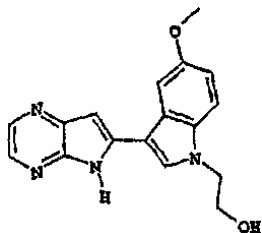
6-[1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-5-метоксі-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин [Порівняльний приклад 3(б)], одержують 3-[5-метокси-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 225-228°C. МС: 323 ( $MH^+$ ). ТШХ:  $R_F=0,16$  (дихлорметан/метанол: 19/1 об./об.).

(с) 2-[3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол, А1-В5-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В5 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 2(a) вище, але використовуючи 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-1H-індол-3-іл}-5H-піроло[2,3-b]піразин [Порівняльний приклад 3 (c)], одержують 2-[3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 272-273°C. МС: 279(MH<sup>+</sup>).

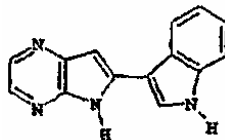
(d) 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол, A1-B5-C1, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B5 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 2(a) вище, але використовуючи 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-5-метокси-1H-індол-3-іл}-5H-піроло[2,3-b]піразин [Порівняльний

приклад 3(d)], одержують 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]етанол у вигляді сірої твердої речовини. Т.пл. 270-273°C. МС: 309,43 (MH<sup>+</sup>).

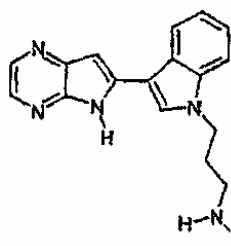
(e) 6-(1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. A1-B2-C46, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B2 в таблиці 2 і C46 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 2(a) вище, але використовуючи 6-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-b]піразин [Порівняльний приклад 3(i)], одержують 6-(1H-індол-3-іл)-5H-піроло-[2,3-b]піразин у вигляді оранжевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,54 (1H, шс); 8,32 (1H, д, J=2,8Гц); 8,27 (1H, с); 8,19 (1H, д, J=2,8Гц); 8,12 (1H, м); 7,71 (1H, м); 7,30 (2H, м); 7,03 (1H, д, J=2,0Гц).

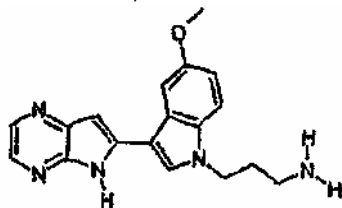
#### Приклад 3

(a) 3-[3-(5H-піроло-6-іл)індол-1-іл]пропіламін. A1-B23-C46, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B23 в таблиці 2 і C46 в таблиці 3:



Розчин 3-[3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індоліл]пропан-1-олу [12г, Приклад 2(а)] і тетраброміду вуглецю (19,1г) в дихлорметані (300мл) при кімнатній температурі обробляють розчином трифенілфосфіну (12,9г) в дихлорметані (100мл) протягом 5хв. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш фільтрують і тверду частину промивають невеликими кількостями дихлорметану. Фільтрат і промивні фракції випаровують, одержуючи смолу коричневого кольору, яку змішують з рідким аміаком (приблизно 80мл) в герметичному автоклаві і залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 18 годин. Потім автоклав охолоджують до  $-78^{\circ}\text{C}$  і потім обережно відкривають. Аміаку дають випаруватись і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану, метанолу і концентрованого аміаку (900:100:7, об./об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (3г). Т.пл.  $170^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  8,28 (1H, д,  $J=2,7\text{Гц}$ ); 8,18 (1H, с); 8,10, 7,64 (кожний 1H, д,  $J=7,7\text{Гц}$ ); 8,09 (1H, д,  $J=2,7\text{Гц}$ ); 7,29, 7,23 (кожний 1H, тд,  $J=7,1$  і  $1,0\text{Гц}$ ); 6,97 (1H, с); 4,32 (2H, т,  $J=7,0\text{Гц}$ ); 2,57 (2H, т,  $J=6,5\text{Гц}$ ); 1,89 (2H, квінтет,  $J=6,4\text{Гц}$ ).

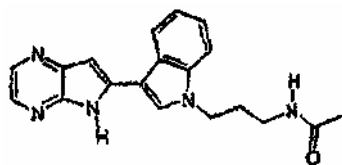
(b) 3-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіламін. А1 -B23-C1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, B23 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 3(а) вище, але використовуючи 3-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-ол [Приклад 2(б)], одержують 3-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіламін у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл.  $95-100^{\circ}\text{C}$  і  $150-160^{\circ}\text{C}$ . МС:322 ( $\text{MH}^+$ ). ТШХ:  $R_f=0,2$ (дихлорметан/метанол/концентрований аміак: 900/100/7 об./об./об.).

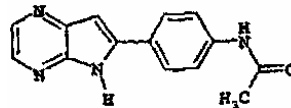
#### Приклад 4

(а) N-[3-[3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіл]ацетамід. А1-B7-C46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В 7 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Ацетилхлорид (31мл) додають краплями до розчину 3-[3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропіламіну [100мг, Приклад 3(а)], триетиламіну (52,2мл) і дихлорметану (20мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 24 годин при кімнатній температурі реакційну суміш випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (82мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл.  $260^{\circ}\text{C}$ . МС: 334 ( $\text{MH}^+$ ).

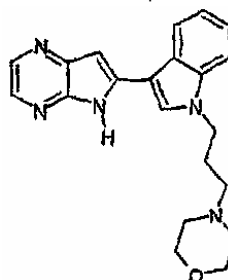
(b) N-[4-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл]ацетамід. А1-B80, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В80 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 4(а) вище, але використовуючи 6-(4-амінофеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин [Приклад 1(а)], але не Порівняльний приклад 1(а)], одержують N-[4-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл]ацетамід у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 253,1 ( $\text{MH}^+$ ),  $R_f=2,3$ хв.

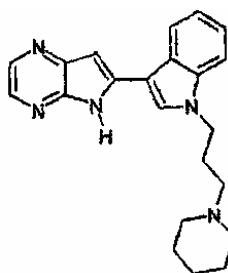
#### Приклад 5

(а) 6-[1-(3-морфолін-4-іл)пропіл]-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-B27-C46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, B27 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Суміш 3-[3-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропілброміду [250мг, Посилальний приклад 4], морфоліну (0,5мл), карбонату калію (100мг) і йодиду калію (2 кристали) в етилметилкетоні кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім суміші дають вихолоннути до кімнатної температури протягом 16 годин, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1, об./об.), одержуючи жовту склоподібну масу, яку потім розтирають з етилацетатом і пентаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (40мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл.  $180-185^{\circ}\text{C}$ . МС: 362 ( $\text{MH}^+$ ).

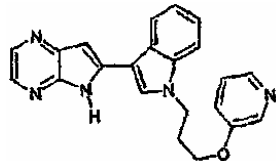
(b) 6-[1-(3-піперидин-1-іл)пропіл]-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-B26, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В26 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 5(a) вище, але використовуючи піперидин, одержують 6-[1-(3-терпидин-1-ілпропіл)-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 240°C. МС: 360 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 6

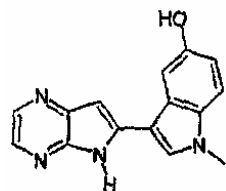
6-{1-[3-(піридин-3-ілокси)пропіл]-1H-індол-3-іл}-1-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В22-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В22 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Розчин діізопропілазодикарбоксилату (269мкМ) в тетрагідрофурані (0,5мл) додають краплями протягом 2хв. до розчину трифенілфосфіну (359мг) в тетрагідрофурані (2,5мл) при 0°C в атмосфері азоту. Після перемішування при цій температурі протягом 20хв. суміш обробляють розчином 3-гідроксипіридину (65мг) в тетрагідрофурані (1мл) протягом 1 хвилини, потім суспензією 3-[3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-олу [200мг, Приклад 2(a)] в тетрагідрофурані (2мл). Суміш залишають нагріватись до кімнатної температури протягом 18 годин, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і метанолу (9:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (110мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 208-135 209°C. МС: 370 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 7

1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ол. А1-В1-С10, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С10 в таблиці 3:

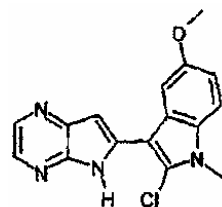


Суміш 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [200мг, Приклад 1(a)], бромистоводневої кислоти (48%, 500мкл) і крижаної оцтової кислоти (3мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Після охолодження суміш нейтралізують, додаючи насичений розчин бікарбонату натрію. Одержану тверду речовину темного кольору фільтрують і потім сушать, одержуючи вказану в

заголовку сполуку (180мг) у вигляді чорної твердої речовини. Т.пл. 289-290°C. МС: 264 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 8

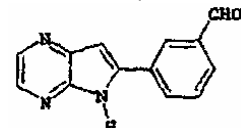
6-(2-хлор-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В15-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В15 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Розчин 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [100мг, Приклад 1(a)] в диметоксистеранолі (25мл), охолоджений до -78°C, обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (172мкл, 2,5М). Після перемішування протягом 30хв. суміш обробляють 4-толуолсульфонілхлоридом (82мг), потім залишають повільно нагріватись до кімнатної температури і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (19:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (45мг) у вигляді чорної твердої речовини. МС: 313 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,20 (1H, с); 8,39 (1H, д, J=3Гц); 8,21 (1H, д, J=3Гц); 7,54 (1H, д, J=9Гц); 7,30 (1H, д, J=2Гц); 6,96 (1H, дд, J=9 і 2Гц); 6,84 (1H, д, J=2Гц); 3,82 (3H, с); 3,81 (3H, с).

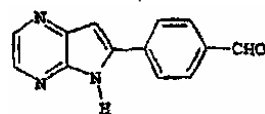
#### Приклад 9

(a) 3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)бензальдегід. А1-В96, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В96 в таблиці 2:



Розчин 6-(3-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [1,6г, Приклад 1(g)] в дихлорметані (50мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (5мл). Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 годин, потім дають вихолонати протягом ночі і потім випаровують. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку перекристалізують з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,6г) у вигляді кристалічної жовтої твердої речовини. Т.пл. 268-270°C. [Елементний аналіз: С, 69,96; Н, 3,92; N, 18,69%. Обчислено для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: С, 69,95; Н, 4,06; N, 18,82%].

(b) пдрат 4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)бензальдеїду, А1-В95, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В95 в таблиці 2:

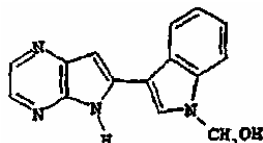


Діючи аналогічно прикладу 9(a) вище, але використовуючи 6-(4-[1,3]діоксан-2-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин [Приклад 1(f)], одержують



гідрат 4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)бензальдегіду, у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >295°C. [Елементний аналіз: С, 67,57; Н, 4,33; N, 18,04%. Обчислено для  $C_{13}H_9N_3O \cdot nH_2O$ : С, 67,23; Н, 4,34; N, 18,09%].

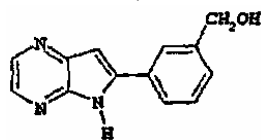
(с) [3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]метанол А1-В4-С46, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В4 в таблиці 2 і С46 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 9(a) вище, але використовуючи 6-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-b]піразин [Порівняльний приклад 3(t)], одержують [3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]метанол у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. >320°C.  $^1H$  ЯМР  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\delta$  8,13 (1H, c); 7,90 (2H, c), 7,75 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,15-7,25 (2H, m), 6,85 (1H, s); 5,60 (2H, c).

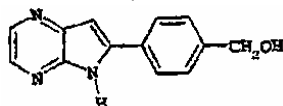
Приклад 10

(a) [3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]метанол. А1-В98, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В98 в таблиці 2:



Суспензію 3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)бензальдегіду [0,4г, Приклад 9(a)] в етанолі (50мл) обробляють боргідром натрію (200мг). Суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 1 годину, потім обробляють водою (10мл) і потім випаровують. Тверду речовину, що залишилась, розтирають з водою (50мл), одержуючи тверду речовину блідо-жовтого кольору, яку промивають водою і потім перекристалізують з метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,35г) у вигляді жовтої твердої кристалічної речовини. Т.пл. 225-226°C. [Елементний аналіз: С, 68,72; Н, 4,73; N, 18,44%. Обчислено для  $C_{13}H_{11}N_3O$ : С, 69,32; Н, 4,92; N, 18,65%].

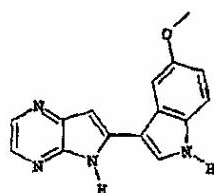
(b) [4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]метанол. А1-В97, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В97 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 10(a) вище, але використовуючи 4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)бензальдегід [Приклад 9 (b)], одержують [4-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)феніл]метанол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 284-285°C. [Елементний аналіз: С, 68,61; Н, 4,65; N, 18,28. Обчислено для  $C_{13}H_{11}N_3O$ : С, 69,32; Н, 4,92; N, 18,65%].

Приклад 11

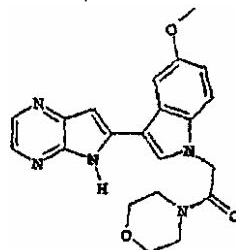
6-(5-Метоксі-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. А1-В2-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Охолоджений (-78°C) розчин 6-(1-бензил-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [50мг, Приклад 1(m)] в тетрагідрофурані (20мл) обробляють рідким аміаком (20мл), потім натрієм (100мг). Після перемішування при -78°C протягом 30хв. реакційну суміш залишають повільно нагріватись до кімнатної температури, потім обробляють водою (50мл) і потім тричі екстрагують етилацетатом (50мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14мг) у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 268-271°C. МС: 265,24 ( $MH^+$ ).

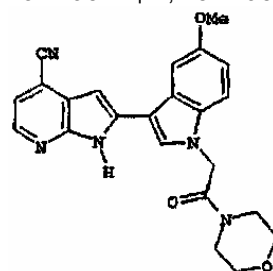
Приклад 12

(a) 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон. А1-В8-С1, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В8 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Розчин, що перемішується, 6-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [70мг, Приклад 11] в безводному диметилформаміді (10мл) обробляють гідридом натрію (21,6мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі). Після перемішування протягом 30хв. суміш обробляють розчином 4-(2-хлорацетил)морфоліну (44,1мг) в диметилформаміді (1мл) і перемішування продовжують протягом ще 3 годин. Реакційну суміш виливають у воду (20мл) і потім тричі екстрагують етилацетатом (30мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (55мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 263-267°C. МС: 392,21 ( $MH^+$ ).

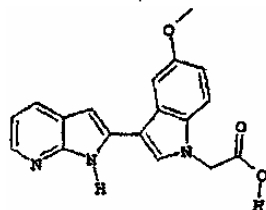
(b) 2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піразин-4-карбонітрил. А3-В8-С1, продукт комбінації групи А3 в таблиці 1, В8 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 12(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил [Приклад 32], одержують 2-[5-метокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб D:  $R_T=3,55\text{хв.}$ , 416 ( $\text{MH}^+$ ).

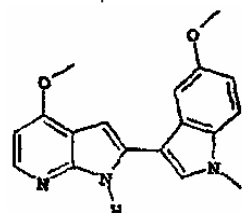
#### Приклад 13

(a) [5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піразин-2-іл)індол-1-іл]оцтова кислота. A2-B25-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B25 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



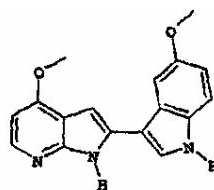
Суміш етилового ефіру {5-метокси-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]індол-1-іл]оцтової кислоти [4,61г, Порівняльний приклад 13(a)], метанолу (250мл) і водного гідроксиду калію (5М, 25мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Метанол видаляють при зниженому тиску, залишок обробляють водою (20мл) і рН розчину доводять до 7, додаючи концентровану хлористоводневу кислоту. Одержану тверду речовину жовтого кольору відфільтровують і піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і метанолу (7:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,69г) у вигляді білої твердої речовини. МС: 320 ( $\text{N-H}^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=6,67\text{хв.}$

(b) 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A5-B1-C1, продукт комбінації групи A5 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



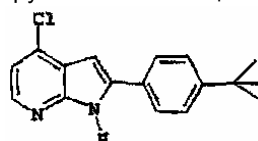
Діючи аналогічно прикладу 13(a), але використовуючи 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 2(l)], одержують 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Т.пл. 288-289°C. МС: 307 ( $\text{MH}^+$ ).

(c) 4-метокси-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A5-B2-C1, продукт комбінації групи A5 в таблиці 1, B2 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



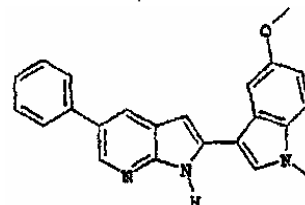
Діючи аналогічно прикладу 13(a), але використовуючи 4-метокси-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (Порівняльний приклад 39), одержують 4-метокси-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Т.пл. 294-295°C. МС: 294 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A28-B55, продукт комбінації групи A28 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



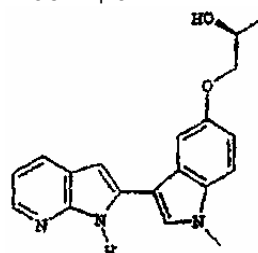
Діючи аналогічно прикладу 13(a), але використовуючи 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 12(j)], одержують 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді кремової твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,71$  (етилацетат/гептан 1:1).  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  12,52 (1H, c); 8,16 (1H, д,  $J=6,1\text{Гц}$ ); 7,93 (2H, д,  $J=8,1\text{Гц}$ ); 7,50 (2H, д,  $J=8,1\text{Гц}$ ); 7,21 (1H, д,  $J=6,1\text{Гц}$ ); 6,96 (1H, c); 1,30 (9H, c).

(e) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин. A65-B1-C1, продукт комбінації групи A65 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 13(a), але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5-феніл(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(j)], одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді кремової твердої речовини. Т.пл. 240-242°C. МС: 354 ( $\text{MH}^+$ ).

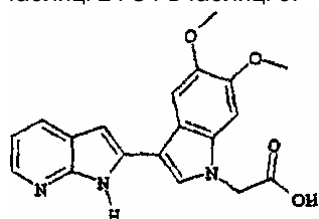
(f) 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол. A2-B1-C5, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C5 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 13(a) вище, але використовуючи 1-[1-метил-3-[1-толуол-4-

сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол [Порівняльний приклад 79], одержують 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол у вигляді кремової твердої речовини. Т.пл. 198-199°C. ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=6,69$ хв.

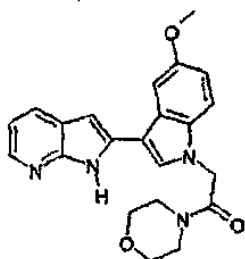
(g) [5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтова кислота. A2-B121-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B121 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 13 (a), але використовуючи трет-бутиловий ефір {5,6-диметокси-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]індол-1-іл]оцтової кислоти [Порівняльний приклад 13(q)], одержують [5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтову кислоту у вигляді твердої речовини кольору хаки. [Елементний аналіз: C, 60,28; H, 5,16; N, 10,85%. Обчислено для  $C_{19}H_{17}N_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$ : C, 60,31; H, 5,33; N, 11,11%]. МС: EI (70eV);  $m/z=351 M^+$  (100%).

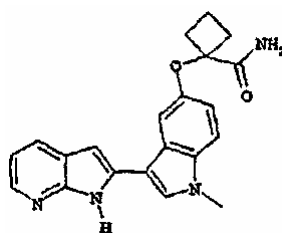
Приклад 14

(a) 2-[[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-іл]етанон. A2-B8-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B8 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



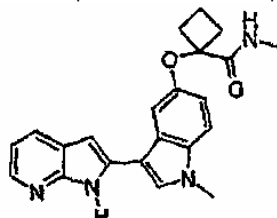
Суспензію [5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтової кислоти [60мг, Приклад 13(a)] в безводному диметилформаміді (7мл) обробляють N-оксидом гексафторфосфату N-[(диметиламіно)(1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-1-іл)метиле]N-метилметинамінію (71мг) і діізопропілетиламіном (45мкл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв. додають морфолін (18мкл) і суміш перемішують при кімнатній температурі ще 12 годин. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок суспендують в насиченому розчині бікарбонату натрію. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (10мг) у вигляді фіолетової твердої речовини. Т.пл. 243-247°C. МС: 391 ( $MH^+$ ).

(b) амід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти. A2-B1-C15, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C15 в таблиці 3:



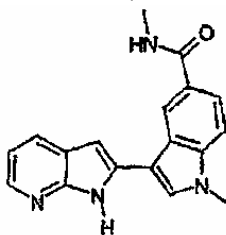
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонову кислоту [Приклад 15(c)] і хлорид амонію, одержують амід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-фіолетового кольору. Т.пл. 267-268°C. МС: 361 ( $MH^+$ ).

(c) метиламід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти. A2-B1-C16, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C16 в таблиці 3:



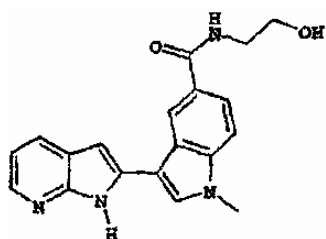
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонову кислоту [Приклад 15(c)] і метиламін, одержують метиламід 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти у вигляді блідо-бузкової твердої речовини. Т.пл. 249-250°C. МС: 315 ( $MH^+$ ).

(d) метиламід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A2-B1-C23, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C23 в таблиці 3:



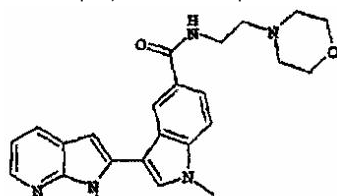
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і метиламін, одержують метиламід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини. Т.пл. 186°C. МС: 304 ( $MH^+$ ).

(e) (2-гидроксиетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A2-B1-C34, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C34 в таблиці 3:



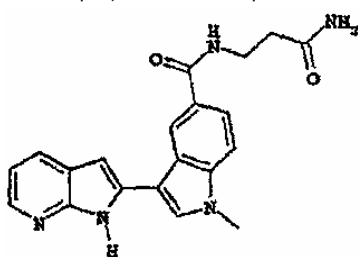
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і етаноламін, одержують (2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 256-257°C. МС: 335 (МН<sup>+</sup>).

(f) (2-морфолін-4-ілетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти, А2-В1-С47, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, Вів таблиці 2 і С47 в таблиці 3:



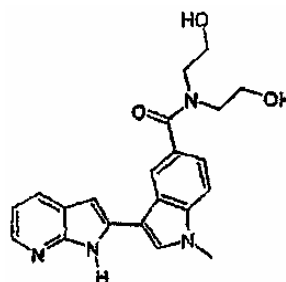
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і 2-аміноетилморфолін, одержують (2-морфолін-4-ілетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 268-270°C. МС: 404 (МН<sup>+</sup>).

(g) (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А2-В1-С24, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С24 в таблиці 3:



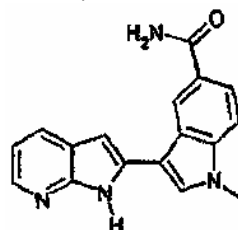
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і р-аланинамід, одержують (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 286-288°C. МС: 362 (МН<sup>+</sup>).

(h) біс(2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А2-В1-С48, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, Вів таблиці 2 і С48 в таблиці 3:



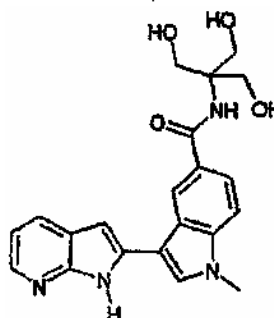
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і діетаноамін, одержують біс(2-гідроксіетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 230-232°C. МС: 379 (МН<sup>+</sup>).

(i) амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А2-В1-С29, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С29 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і хлорид амонію, одержують амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 330-332°C. МС: 291 (МН<sup>+</sup>).

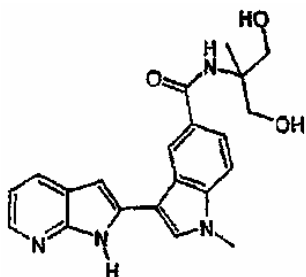
(j) (2-гідрокси-1,1-біс-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А2-В1-С49, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С49 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і трис(гідроксиметил)амінометан, одержують (2-гідрокси-1,1-біс-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 205-206°C. МС: 395 (МН<sup>+</sup>).

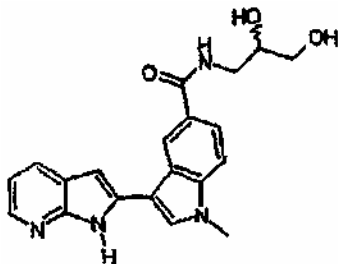
(k) (2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти.

b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A2-B1-C30, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C30 в таблиці 3:



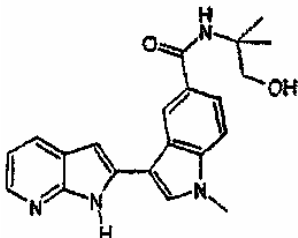
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і 2-аміно-2-метил-1,3-пропандіол, одержують (2-гідрокси-1-гідроксиметил-1-метилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 180-182°C. МС: 379 (МН<sup>+</sup>).

(l) (2,3-дигідроксипропіл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти, A2-B1-C50, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C50 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і 3-аміно-1,2-пропандіол, одержують (2,3-дигідроксипропіл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 171-172°C. МС: 365 (МН<sup>+</sup>).

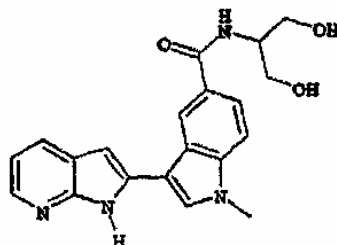
(m) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A2-B1-C31, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C31 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і 2-аміно-2-метил-1-пропанол, одержують (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-

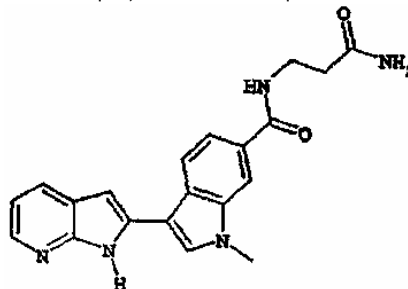
карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 161-162°C. МС: 365 (МН<sup>+</sup>).

(n) (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A2-B1-C33, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C33 в таблиці 3:



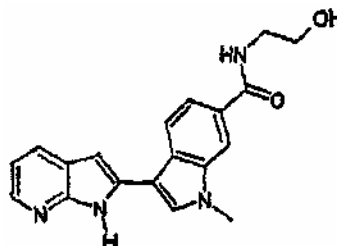
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(d)] і сериол, одержують (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід, 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 178-179°C. МС: 365,41 (МН<sup>+</sup>).

(o) (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти. A2-B18-C24, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B18 в таблиці 2 і C24 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту [Приклад 15(g)] і 3-амінопропіонамідгідрохлорид, одержують (2-карбамоїлетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 277-280°C. МС: 362 (МН<sup>+</sup>).

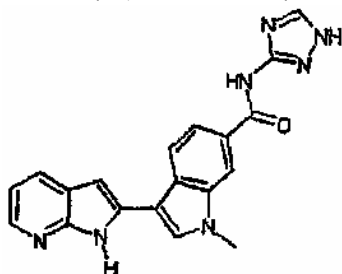
(p) (2-гідроксietил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти. A2-B18-C34, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B18 в таблиці 2 і C34 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту [Приклад 15(g)] і етаноламін, одержують (2-гідроксietил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-

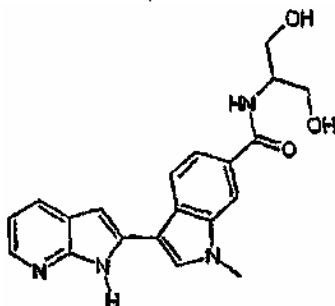
b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 264-267°C. МС: 335 (МН<sup>+</sup>).

(q) (1H-[1,2,4]триазол-3-іл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти. А2-В18-С51, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В18 в таблиці 2 і С51 в таблиці 3:



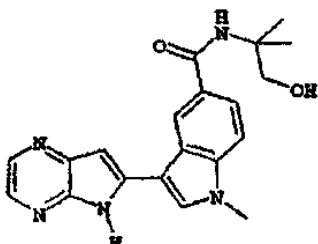
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту [Приклад 15(g)] і 1H-[1,2,4]триазол-3-іламін, одержують (1H-[1,2,4])-(триазол-3-іл)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 343-345°C. МС: 358 (МН<sup>+</sup>).

(r) (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти. А2-В18-С33, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В18 в таблиці 2 і С33 в таблиці 3:



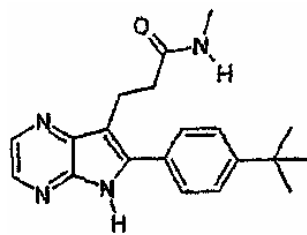
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту [Приклад 15(g)] і серином, одержують (2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Т.пл. 247-249°C. МС: 365 (МН<sup>+</sup>).

(s) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С31, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С31 в таблиці 3:



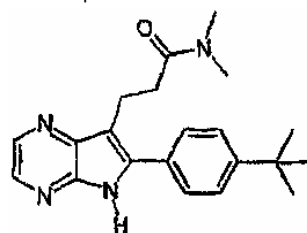
Діючи аналогічно прикладу 14(a), але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(i)] і 2-аміно-2-метил-1-пропанол, одержують (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 210-214°C. МС: 364 (МН<sup>+</sup>).

(t) 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)-N-метилпропіонамід А33-В55, продукт комбінації групи А33 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



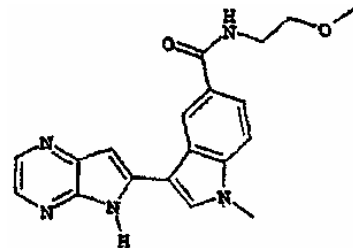
Внаслідок обробки за способом, схожим зі способом прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіонову кислоту [Приклад 25(a)] і метиламін, одержують 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)-N-метилпропіонамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 222-228°C. МС: 337 (МН<sup>+</sup>).

(u) 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)-N,N-диметилпропіонамід. А34-В55, продукт комбінації групи А33 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіонову кислоту [Приклад 25(a)] і диметиламін, одержують 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)-N,N-диметилпропіонамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 203-204°C. МС: 351 (МН<sup>+</sup>).

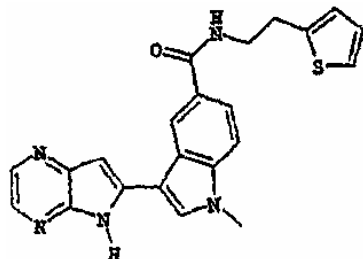
(v) 2-метоксіетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С25, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С25 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(i)] і 2-метоксіетиламін, одержують 2-метоксіетиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 210-214°C. МС: 364 (МН<sup>+</sup>).

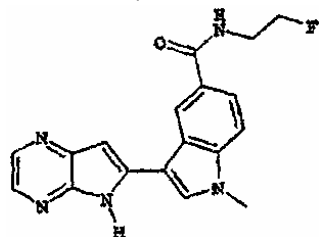
вигляді оранжевої твердої речовини. MS: 350 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=1,27$ хв.

(w) 2-тієн-2-ілетиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С27, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С27 в таблиці 3:



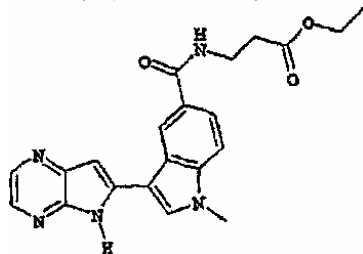
Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(і)] і 2-тієн-2-ілетиламін, одержують 2-тієн-2-ілетиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. MS: 402 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=1,45$ хв.

(x) 2-фторетиламід-1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С53, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С53 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [15(і)] і 2-фторетиламін, одержують 2-фторетиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини. MS: 338 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=1,30$ хв.

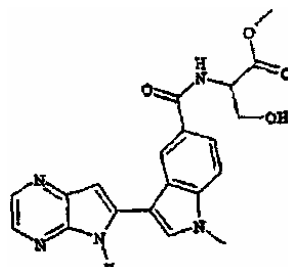
(y) 2-карбоетоксietиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С54, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С 54 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(і)] і гідрохлорид етилового ефіру  $\beta$ -аланіну, одержують 2-карбоетоксietиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді оранжевої твердої

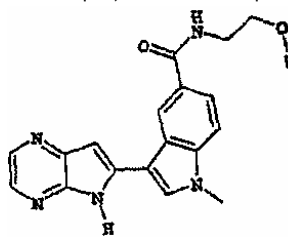
речовини. MS: 392 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=1,38$ хв.

(z) (гідроксиметил)карбометоксиметиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С52, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С52 в таблиці 3:



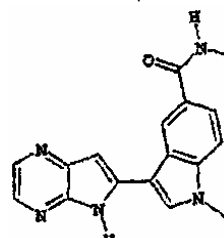
Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(і)] і гідрохлорид метилового ефіру серину, одержують (гідроксиметил)карбометоксиметиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини. MS: 394 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=1,24$ хв.

(aa) 2-гідроксietиламід (1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С34, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С34 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(і)] і етаноламін, одержують 2-гідроксietиламід (1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 171-173°C (з розкладанням). MS: 336 ( $MH^+$ ).

(ab) метиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти. А1-В1-С23, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С23 в таблиці 3:

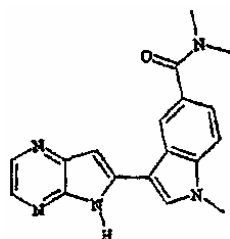


Діючи аналогічно прикладу 14(а) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(і)] і метиламін, одержують метиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-

5-карбонової кислоти у вигляді кремової твердої речовини, МС: 304 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,64 (1H, шс); 8,59 (д, 1H, J=1,0Гц); 8,27 (д, 1H, J=2,4Гц); 8,17 (с, 1H); 8,15 (д, 1H, J=2,4Гц); 7,82 (дд, 1H, J=1,0Гц, 7,9Гц); 7,62 (д, 1H, J=7,9Гц); 7,21 (с, 1H); 3,96 (с, 3H); 2,82 (с, 3H).

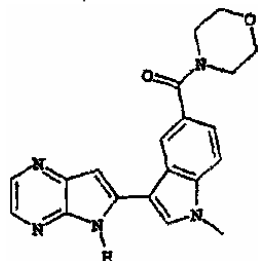
(ас) диметиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти.

A1-B1-C55, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C55 в таблиці 3:



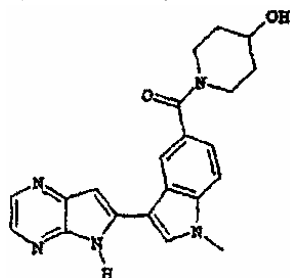
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(i)] і диметиламін, одержують диметиламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 320 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,26 (д, 1H, J=2,1Гц); 8,18 (с, 1H); 8,15 (д, 1H, J=2,1Гц); 7,62 (д, J=8,1Гц); 7,372 (дд, 1H, J=1,0Гц, 8,1Гц); 6,98 (с, 1H); 3,94 (с, 3H); 3,05 (с, 6H).

(ад) [1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]морфолін-4-ікетон. A1-B1-C56, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C56 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(i)] і морфолін, одержують [1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]морфолін-4-ікетон у вигляді жовтої твердої речовини, МС: 362 (МН<sup>+</sup>).

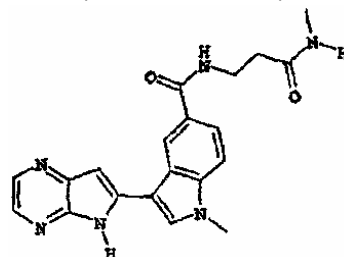
(ае) 4-гідрокси-[1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбонілпіперидин. A1-B1-C57, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C57 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту

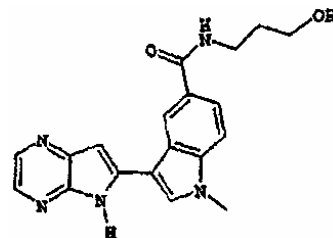
[Приклад 15(i)] і 4-гідроксипіперидин, одержують 4-гідрокси-[1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбонілпіперидин у вигляді жовтої твердої речовини, МС: 376 (МН<sup>+</sup>), 398 (MNa<sup>+</sup>).

(аф) метиламід 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбоніламінопропіонової кислоти. A1-B1-C26, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C26 в таблиці 3:



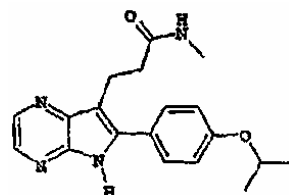
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбоніламінопропіонову кислоту [Приклад 15(i)] і метиламін, одержують метиламід 3-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-іл]карбоніламінопропіонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 377 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,20хв.

(аg) 3-гідроксипропіламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти. A1-B1-C34, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C34 в таблиці 3: 157



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(i)] і 3-гідроксипропіламін, одержують 3-гідроксипропіламід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 350 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,22хв.

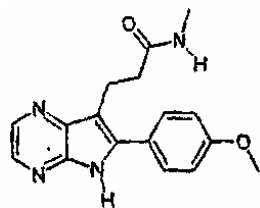
(аh) 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід. A33-B63, продукт комбінації групи A33 в таблиці 1 і B63 в таблиці 2:





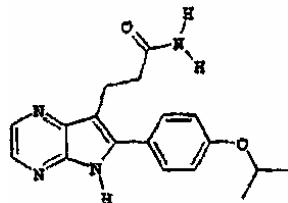
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-[4-(1-метил)етоксибеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [Приклад 25(b)] і метиламін, одержують 3-[6-[4-(1-метил)етоксибеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 339 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,49хв.

(ai) 3-[6-(4-метоксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід. А33-В77, продукт комбінації групи А33 в таблиці 1 і В77 в таблиці 2:



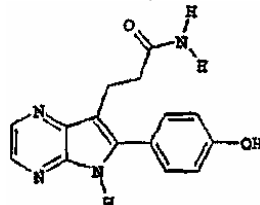
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-метоксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [Приклад 25(d)] і метиламін, одержують 3-[6-(4-метоксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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); 2,5 (с, 3H). МС: 310 (МН<sup>+</sup>).

(aj) 3-[6-[4-(1-метил)етоксибеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід. А32-В63, продукт комбінації групи А32 в таблиці 1 і В63 в таблиці 2:



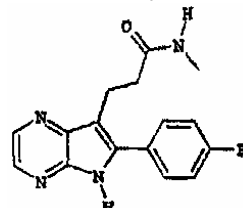
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-[4-(1-метил)етоксибеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [Приклад 25(b)] і хлорид амонію, одержують 3-[6-[4-(1-метил)етоксибеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід у вигляді білої твердої речовини. МС: 325 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,44хв.

(ak) 3-[6-(4-гідроксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід. А32-В78, продукт комбінації групи А32 в таблиці 1 і В78 в таблиці 2:



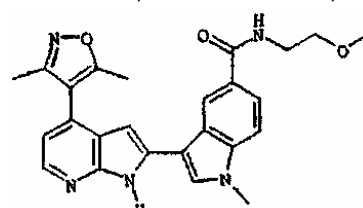
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-гідроксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [Приклад 30] і хлорид амонію, одержують 3-[6-(4-гідроксибеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонамід у вигляді білої твердої речовини. МС: 283(МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=2,18хв.

(al) 3-[6-(4-фторбеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід. А33-В89, продукт комбінації групи А33 в таблиці 1 і В89 в таблиці 2:



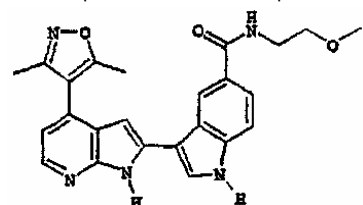
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-фторбеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [Приклад 25(c)] і метиламін, одержують 3-[6-(4-фторбеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>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 (МН<sup>+</sup>).

(am) (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти. А83-В1-С25, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С25 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(m)] і 2-метоксіетиламін, одержують (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. Т.пл. 249-250°C. МС: 443 (М<sup>+</sup>).

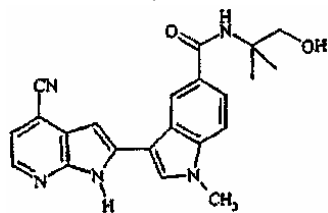
(an) (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти. А83-В2-С25, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С25 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонову кислоту [ПРИКЛАД 15(n)] і 2-метоксіетиламін, одержують (2-метоксіетил)амід 3-[4-(3,5-диметилізоксазоліл-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 274-275°C. МС: 430 (МН<sup>+</sup>).

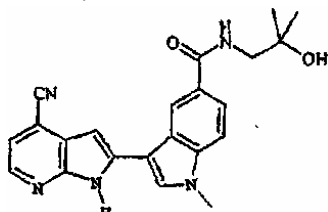
(ao) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-[4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти. А3-В1-С31, продукт

комбінації групи A3 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C31 в таблиці 3:



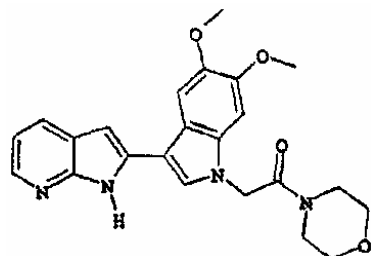
Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(r)] і 2-аміно-2-метилпропанол, одержують (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 388 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=2,81хв.

(ар) (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти. A3-B1-C97, продукт комбінації групи A3 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C97 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a) вище, але використовуючи 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонову кислоту [Приклад 15(r)] і 3-аміно-2-метил-2-пропанол (одержаний за способом, описаним [Cabelta et. al. Tetrahedron, 1995, 51 (6), 1817-1826]), одержують (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 3-(4-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб D: R<sub>T</sub>=2,69хв., 388 (МН<sup>+</sup>).

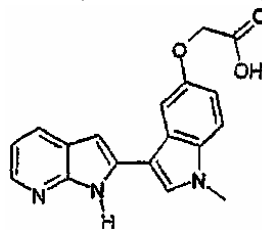
(аq) 2-[5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон. A2-B118-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B118 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 14(a), але використовуючи [5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтову кислоту [Приклад 13(g)], одержують 2-[5,6-диметокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 260°C (з розкладанням). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,37 (дихлорметан/метанол, 9/1). МС: ESI; m/z=421 МН<sup>+</sup>.

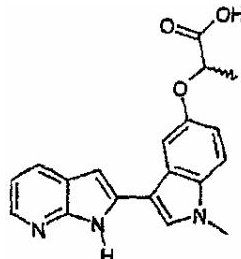
#### Приклад 15

(а) [1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]оцтова кислота. A2-B1-C6, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C6 в таблиці 3:



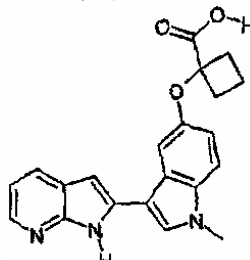
Розчин етилового ефіру {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}оцтової кислоти [500мг, Порівняльний приклад 15(b)] в метанолі (25мл) обробляють гідроксидом калію (5н, 3мл) і потім кип'яють зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок обробляють водою (10мл). рН суміші доводять до 7, додаючи оцтову кислоту, і одержану безбарвну тверду речовину відфільтровують, потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (170мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. >300°C. МС: 322 (МН<sup>+</sup>).

(b) 2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-пропіонова кислота. A2-B1-C2, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C2 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи етиловий ефір 2-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропіонової кислоти [Порівняльний приклад 15(c)], одержують 2-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропіонову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 177-178°C. МС: 336 (МН<sup>+</sup>).

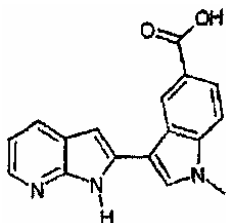
(с) 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-циклобутан-1-карбонова кислота. A2-B1-C11, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C11 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи етиловий ефір 1-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-

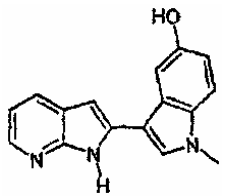
іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонової кислоти [Порівняльний приклад 15(d)], одержують 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси}циклобутан-1-карбонову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 168-169°C. МС: 362 (МН<sup>+</sup>).

(d) 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонова кислота. А2-В1-С28, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



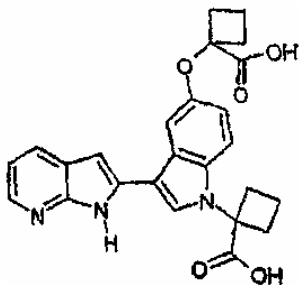
Діючи аналогічно прикладу 15 (а) вище, але використовуючи метиловий ефір 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 19(a)], одержують 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >300°C. МС: 291 (МН<sup>+</sup>).

(e) 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ол. А2-В1-С10, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С10 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ол [Порівняльний приклад 14(a)], одержують 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 199-200°C. МС: 264 (МН<sup>+</sup>).

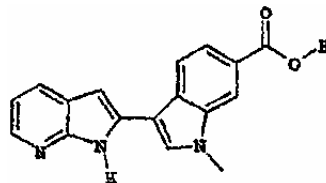
(f) 1-[1-(циклобутанкарбонова кислота)-3-[1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонова кислота. А2-В12-С11, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В12 в таблиці 2 і С11 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи етиловий ефір 1-[1-(етиловий ефір циклобутанкарбонової кислоти)-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонової кислоти [Порівняльний приклад 23 (d)], одержують 1-[1-(циклобутанкарбонова кислота)-3-[1H-піроло[2,3-

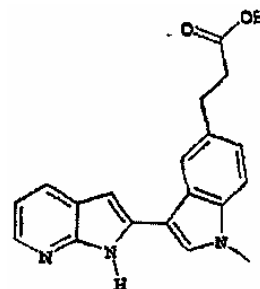
b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 240°C (з розкладанням). МС: 444 (МН<sup>+</sup>).

(g) 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонова кислота. А2-В18-С28, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В18 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



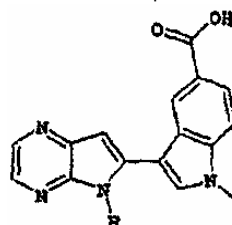
Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-6-карбонової кислоти, [Порівняльний приклад 13(g)], одержують 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 359-361°C. МС 292 (МН<sup>+</sup>).

(h) 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]пропіонова кислота. А2-В1-С21, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С21 в таблиці 3:



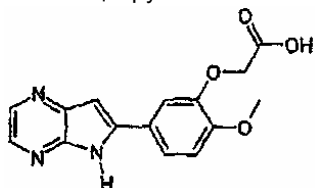
Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи етиловий ефір 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-іл]пропіонової кислоти [Порівняльний приклад 38(a)], одержують 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]пропіонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 268-270°C. МС: 320 (МН<sup>+</sup>).

(i) 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піридин-6-іл)-1H-індол-5-карбонова кислота. А1-В1-С28, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



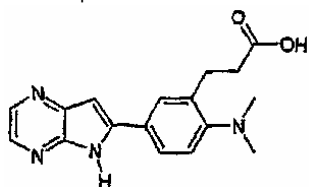
Діючи аналогічно прикладу 15(a), але використовуючи метиловий ефір 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 19(b)], одержують 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піридин-6-іл)-1H-індол-5-карбонову кислоту у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 350°C. ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=5,85хв.

(j) [2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)фенокси]оцтова кислота. А1-В67, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В67 в таблиці 2:



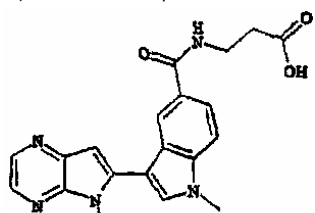
Діючи аналогічно прикладу 15(а) вище, але використовуючи етиловий ефір [2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)фенокси]оцтової кислоти [Приклад 27], одержують [2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)фенокси]оцтову кислоту у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 330-332°C. МС: 300 (МН<sup>+</sup>).

(к) 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)феніл]пропіонова кислота. А32-В74, продукт комбінації групи А32 в таблиці 1 і В74 в таблиці 2:



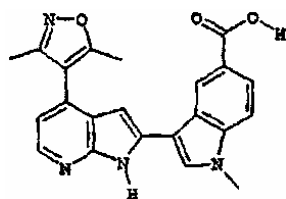
Діючи аналогічно прикладу 15(а) вище, але використовуючи етил 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)феніл]пропіонат [Порівняльний приклад 38(б)], одержують 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)феніл]пропіонову кислоту у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 269-271°C. МС: 311 (МН<sup>+</sup>).

(l) 3-[1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)-1Н-індол-5-іл]-карбоніламінопропіонова кислота. А1-В1-С58, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С58 в таблиці 3:



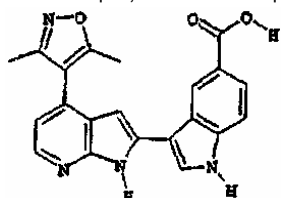
Діючи аналогічно прикладу 15 (а) вище, але використовуючи 2-карбоетоксіетиламід 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти [Приклад 14(у)] і гідроксид натрію, одержують 3-[1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піридин-6-іл)-1Н-індол-5-іл]-карбоніламінопропіонову кислоту у вигляді оранжевої твердої речовини (35мг). МС: 364 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,24хв.

(m) 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонова кислота, А83-В1-С28, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



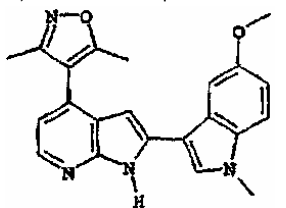
Діючи аналогічно прикладу 15 (а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 13(м)], одержують 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >305°C. РХ-МС(СПОСІБ D): R<sub>T</sub>=2,57хв.

(n) 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонова кислота. А83-В2-С28, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



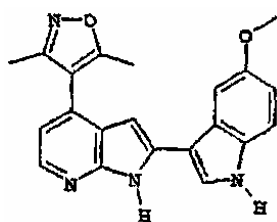
Діючи аналогічно прикладу 15 (а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 12(1)], одержують 3-[4-(3,5-метилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >300°C. МС: 373 (МН<sup>+</sup>).

(о) 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин. А83-В1-С1, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В1 в таблиці і С1 в таблиці 3:



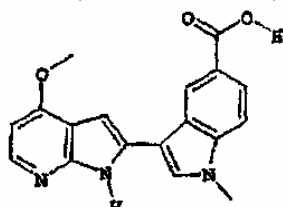
Діючи аналогічно прикладу 15(а) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [Порівняльний приклад 13(м)], одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 254-255°C. МС: 373 (МН<sup>+</sup>).

(р) 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин. А83-В2-С1, продукт комбінації групи А83 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



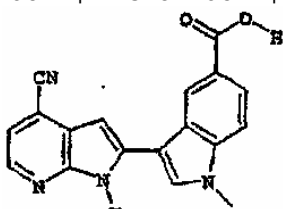
Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [Порівняльний приклад 12(m)], одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 270-271°C. ТШХ:  $R_f=0,29$  (етилацетат/гептан, 4:1).

(q) 3-(4-метоксі-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонова кислота. А5-В1-С28, продукт комбінації групи А5 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



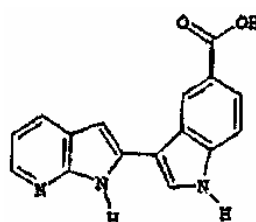
Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-(метоксі-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту [Порівняльний приклад 2(q)], одержують 3-(4-метоксі-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту у вигляді рожевої твердої речовини. РХ-МС: СПОСІБ D:  $R_T=2,39$ хв., МС: 322 (МН<sup>+</sup>).

(r) 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонова кислота. А3-В1-С28, продукт комбінації групи А3 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



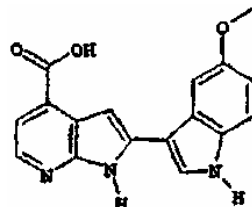
Діючи аналогічно прикладу 15 (a) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбоної кислоти, [Порівняльний приклад 81], одержують 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонову кислоту у вигляді рожевої твердої речовини. ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=2,89$ хв. МС: 317 (МН<sup>+</sup>).

(s) 3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонова кислота. А2-В2-С28, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



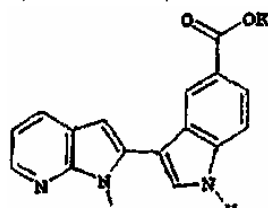
Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбоної кислоти [Порівняльний приклад 12(p)], одержують 3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >300°C. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,85-12,95 (1Н, с); 12,10-12,00 (1Н, с); 8,65 (1Н, с); 8,31 (1Н, дд); 8,28 (1Н, д); 8,25 (1Н, дд); 7,85 (1Н, дд); 7,55 (1Н, д); 7,30 (1Н, м); 6,97 (1Н, д).

(t) 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонова кислота. А67-В2-С1, продукт комбінації групи А67 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоної кислоти [Порівняльний приклад 67(b)], одержують 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонову кислоту у вигляді темної твердої речовини. МС: 308(МН<sup>+</sup>), ТШХ:  $R_f=0,04$  (етилацетат/гептан, 3:1).

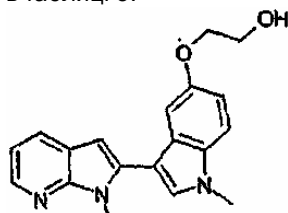
(u) калій 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоксилат, калієва сіль А2-В2-С28, продукту комбінації групи А2 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 15(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбоної кислоти [Порівняльний приклад 19(a)] і випаровуючи реакційну суміш з подальшим суспендуванням в мінімальному об'ємі води, збиранням твердої частини і сушінням при 60°C у вакуумі, одержують калій 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоксилат. ТШХ:  $R_f=0,00$  (етилацетат/пентан, 2:3). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 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).

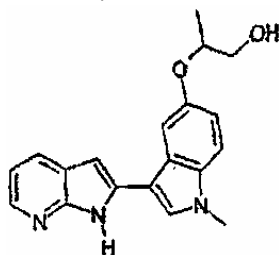
Приклад 16

(а) 2-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]етанол. А2-В1-С3, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С3 в таблиці 3:



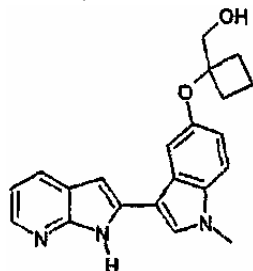
Розчин етилового ефіру {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}оцтової кислоти [120мг, Порівняльний приклад 15(b)] в безводному тетрагідрофурані (5мл) обробляють алюмогідридом літію (1,0М розчин в тетрагідрофурані, 50мкл) при 0°C в атмосфері азоту. Суміш залишають нагріватись до кімнатної температури, потім перемішують протягом 3 годин і потім обережно виливають у воду (75мл). Суміш тричі екстрагують етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі (75мл), сушать над сульфатом натрію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (45мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 209-210°C. МС: 308 (МН<sup>+</sup>).

(b) 2-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]пропан-1-ол. А2-В1-С7, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С7 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 16(а) вище, але використовуючи етиловий ефір 2-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропіонової кислоти [Порівняльний Приклад 15(с)], одержують 2-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]пропан-1-ол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 164-165°C. МС: 320 (МН<sup>+</sup>).

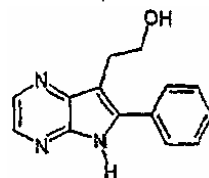
(с) {1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутил} метанол. А2-В1-С12, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С12 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 16(а) вище, але використовуючи етиловий ефір 1-{1-метил-3-[1-

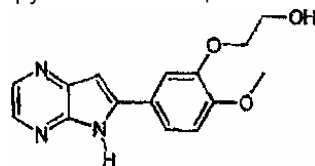
(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонової кислоти [Порівняльний приклад 15(d)], одержують {1-[1-метил-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутил}-метанол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 144-146°C. МС: 348 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=6,37хв.

(d) 2-(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піридин-7-іл)етанол. А44-В100, продукт комбінації групи А44 в таблиці 1 і В100 в таблиці 2:



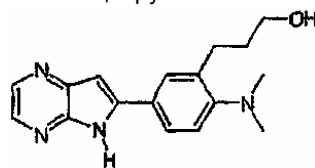
Діючи аналогічно прикладу 16(а) вище, але використовуючи (6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піридин-7-іл)оцтову кислоту [Порівняльний приклад 35], одержують 2-(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піридин-7-іл)етанол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 201-202°C. МС: 348 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=6,37хв. [Елементний аналіз: С, 70,68; Н, 5,77; N, 17,44%. Обчислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: С, 70,28; Н, 5,48; N, 17,56%].

(е) 2-[2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)фенокси]етанол. А1-В66, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В66 в таблиці 2:



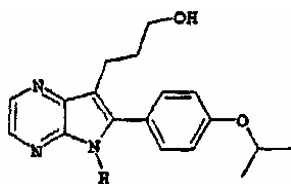
Діючи аналогічно прикладу 16(а) вище, але використовуючи етиловий ефір [2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)фенокси]оцтової кислоти [Приклад 27], одержують 2-[2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)фенокси]етанол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 203-205°C. МС: 286 (МН<sup>+</sup>).

(f) 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]пропан-1-ол. А1-В73, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В73 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 16(а) вище, але використовуючи етил 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]пропіонат [Порівняльний приклад 38(b)], одержують 3-[2-метокси-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]пропан-1-ол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 203-204°C. МС: 297 (МН<sup>+</sup>).

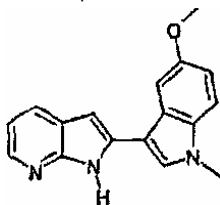
(g) 3-{6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл}пропанол. А30-В63, продукт комбінації групи А30 в таблиці 1 і В63 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 16(a) вище, але використовуючи 3-{6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл} пропіонову кислоту [Приклад 25(b)], одержують 3-{6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл}пропанол у вигляді жовтої твердої речовини (7мг). МС: 312 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=2,9$ хв.

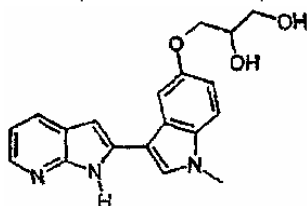
Приклад 17

(a) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С1, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



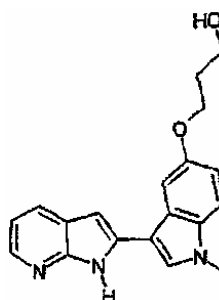
Розчин 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [1,45г, Порівняльний приклад 13(b)] в метанолі (100мл) обробляють гідроксидом калію (5н, 15мл), потім кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують, потім випаровують. Залишок обробляють водою (150мл), одержану тверду частину відфільтровують, потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,75г) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Т.пл. 226-227°C. МС: 278 ( $MH^+$ ).

(b) 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол, А2-В1-С9 продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С9 в таблиці 3:



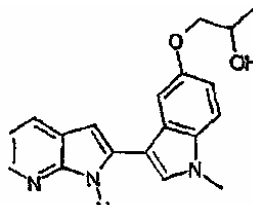
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол [Порівняльний приклад 16], одержують 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 202-203°C. МС: 338 ( $MH^+$ ).

(c) 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол. А2-В1-С4, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С4 в таблиці 3:



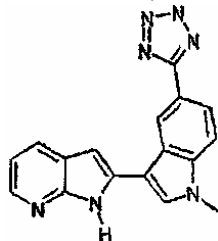
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол [Порівняльний Приклад 17], одержують 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1-ол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 192-193°C. МС: 322 ( $MH^+$ ).

(d) 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол. А2-В1-С5, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С5 в таблиці 3:



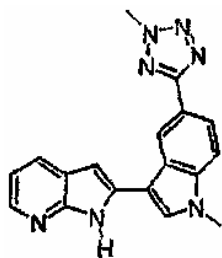
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол [Порівняльний приклад 17], одержують 3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-2-ол у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 201-202°C. МС: 332 ( $MH^+$ ).

(e) 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С36, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С36 в таблиці 3:



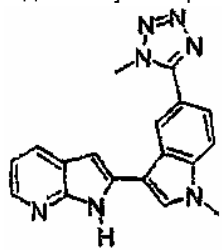
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[1-метил-5-(1-триметилстананіл-1H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 20], одержують 2-[1-метил-5-(2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 303°C. МС: 316 ( $MH^+$ ).

(f) 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С35, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С35 в таблиці 3:



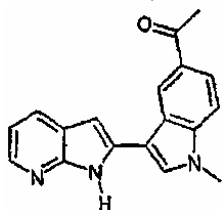
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 21], одержують 2-[1-метил-5-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 299-300°C (з розкладанням). МС: 330 (МН<sup>+</sup>).

(g) 2-[1-метил-5-метил-1H-тетразол-5-іл]-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин



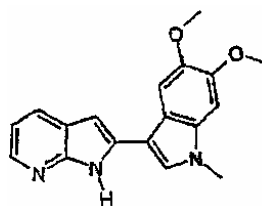
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[1-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 21], одержують 2-[1-метил-5-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 286-289°C (з розкладанням). МС: 330 (МН<sup>+</sup>).

(h) 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]етанон. А2-В1-С20, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С20 в таблиці 3:



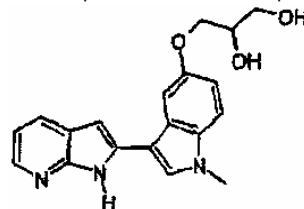
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 1-[1-метил-3-((1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл)етанон [Порівняльний приклад 22], одержують 1-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]етанон у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 210°C (з розкладанням). МС: 290 (МН<sup>+</sup>).

(i) 2-[5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В17-С1, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В17 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



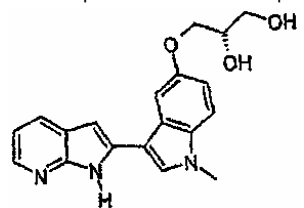
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(d)], одержують 2-[5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 283-285°C (з розкладанням). МС: 308 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,75 (1H, c); 8,10 (1H, дд); 7,85 (1H, дд); 7,77 (1H, c); 7,41 (1H, c); 7,13 (1H, c); 7,00 (1H, дд); 6,75 (1H, c); 3,85 (3H, c); 3,84 (3H, c); 3,80 (3H, c).

(j) (R)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол. А2-В1-С80, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С80 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи (K)-3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол [Порівняльний приклад 24(a)], одержують (R)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 182-185°C. МС: 338 (МН<sup>+</sup>).

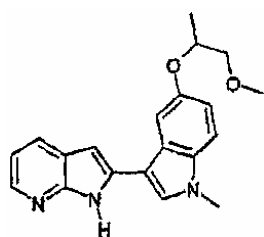
(k) (S)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол. А2-В1-С79, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С79 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи (S)-3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол [Порівняльний приклад 24(b)], одержують (S)-3-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 153-156°C. МС: 338 (МН<sup>+</sup>).

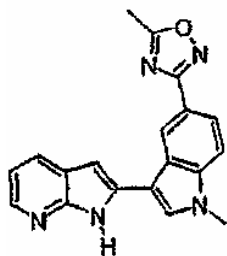
(l) 2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С17, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С17 в таблиці 3:





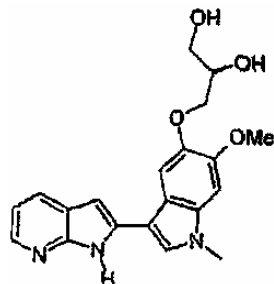
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 25], одержують 2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 150-151°C. МС: 336 (МН<sup>+</sup>).

(m) 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С68, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С68 в таблиці 3:



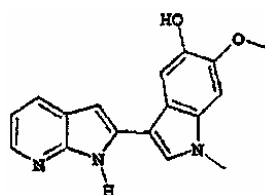
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 27], одержують 2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді кремової твердої речовини. Т.пл. 290-294°C. МС: 330 (МН<sup>+</sup>).

(n) (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол. А2-В17-С80, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В17 в таблиці 2 і С80 в таблиці 3:



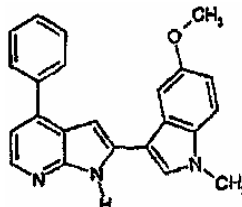
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол [Порівняльний приклад 24(c)], одержують (R)-3-[6-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол у вигляді кремової твердої речовини. МС: 368 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (СПОСІБ А): R<sub>T</sub>=5,81хв.

(o) 6-метокси-1-метил-3-[1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ол. А2-В17-С10, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В17 в таблиці 2 і С10 в таблиці 3:



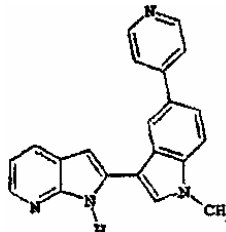
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5-гідрокси-6-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 28], одержують 6-метокси-1-метил-3-[1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ол у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 294 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=6,37хв.

(р) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин. А13-В1-С1, продукт комбінації групи А13 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



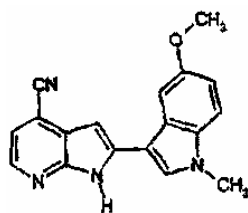
Діючи аналогічно прикладу 17(a), але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 2(m)], одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 11,98 (1H, c); 8,21 (1H, д, J=3,5Гц); 7,94 (1H, c); 7,86 (2H, д, J=8,8Гц); 7,59 (2H, т, J=8,8Гц); 7,47 (2H, м); 7,39 (1H, д, J=1,9Гц); 7,17 (1H, д, J=3,5Гц); 6,93 (1H, дд, J=8,8, 1,9Гц); 6,82 (1H, c); 3,84 (3H, c); 3,82 (3H, c).

(q) 2-[1-метил-5-(піридин-4-іл)-1H-індол-3-іл]-4-1H-піроло[2,3-b]піридин. А2-В1-С37, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С37 в таблиці 3:



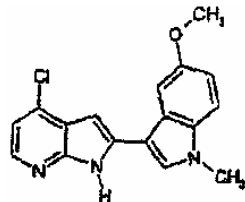
Діючи аналогічно прикладу 17(a), але використовуючи 2-[5-(піридин-4-іл)-1-метил-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (Порівняльний приклад 60), одержують 2-[1-метил-5-(піридин-4-іл)-1H-індол-3-іл]-4-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 325-330°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 8,65 (2H, д, J=7,2Гц); 8,20 (1H, c); 8,15 (1H, м); 8,04 (1H, c); 7,88 (3H, м); 7,72 (2H, м); 7,03 (1H, т, J=7,2Гц); 6,96 (1H, c); 3,93 (3H, c).

(r) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил. А3-В1-С1, продукт комбінації групи А3 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



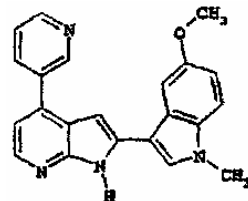
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил [Порівняльний приклад 13(n)], одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 304-305°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 12,60 (1H, c); 8,24 (1H, c); 8,07 (1H, c); 7,50 (3H, м); 6,96 (1H, д, J=8,6Гц); 6,88 (1H, c); 3,91 (3H, c); 3,86 (3H, c).

(s) 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A28-B1-C1, продукт комбінації групи A28 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



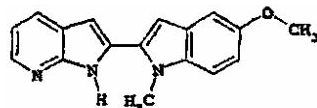
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(i)], одержують 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Т.пл. 250-252°C. МС: 312 (МН<sup>+</sup>).

(t) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A15-B1-C1, продукт комбінації групи A15 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 2(o)], одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 248-249°C. МС: 355 (МН<sup>+</sup>).

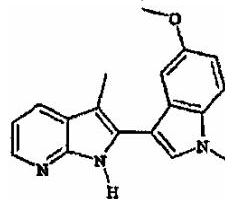
(u) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A2-B20-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B20 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-

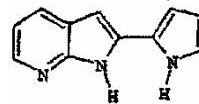
іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло [2,3-b] піридин [Порівняльний приклад 2(p)] і після перекристалізації продукту реакції з етилацетату і подальшого промивання діетиловим ефіром одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої кристалічної речовини. Т.пл. 234-235°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; 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-індол-3-іл)-3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин. A84-B1-C1, продукт комбінації групи A84 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



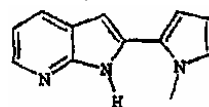
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(k)], одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 237°C. [Елементний аналіз: С, 74,15; Н, 6,10; N, 14,54%. Обчислено для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: С, 74,21; Н, 5,88; N, 14,42%].

(w) 2-(1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин, A2-B115, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1 і B115 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(1H-пірол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 67(g)], одержують 2-(1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 240°C (з розкладанням). [Елементний аналіз: С, 72,11; Н, 4,95; N, 22,94%. Обчислено для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: С, 72,33; Н, 4,97; N, 21,85%]. МС: EI (70eV); m/z=183 M<sup>+</sup> (100%); 155 (30%).

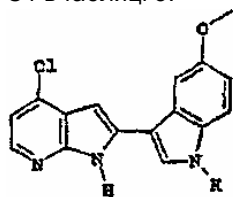
(x) 2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A2-B53, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1 і B53 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 17(a), але використовуючи 2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(1)], одержують 2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 183°C. МС: EI (70eV); m/z=197 M<sup>+</sup> (100%).

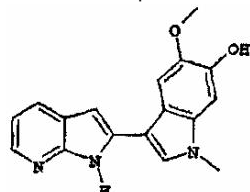
(y) 4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин, A28-B2-C1, продукт

комбінації групи A28 в таблиці 1, B2 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



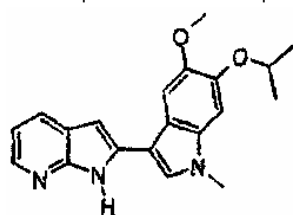
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 12(h)], одержують 4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді твердої речовини. РХ-МС: Спосіб D:  $R_T=2,76$ хв., 298 (MH<sup>+</sup>).

(z) 5-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-ол. A2-B119-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B119 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



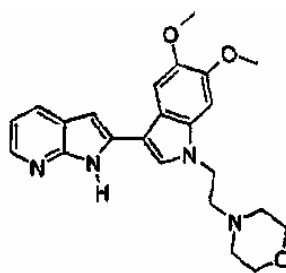
Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(6-гідрокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 83], одержують 5-метокси-1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-6-ол у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 250°C, МС: EI (70eV);  $m/z=293$  M<sup>+</sup> (100%).

(aa) 2-(6-ізопропокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. A2-B120-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B120 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-(6-ізопропокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 84], одержують 2-(6-ізопропокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 216°C. МС: EI (70eV);  $m/z=335$  M<sup>+</sup> (100%); 293 (90%); 278 (35%).

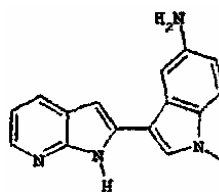
(ab) 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин. A2-B122-C1, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B122 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 17(a) вище, але використовуючи 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Порівняльний приклад 13(г)], одержують 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1H-індол-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді блідо-рожевої твердої речовини. Т.пл. 218°C. МС: ESI;  $m/z=407$  MH<sup>+</sup>.

Приклад 18

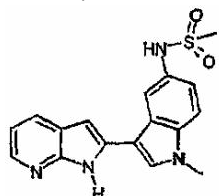
1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іламін. A2-B1-C63, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C63 в таблиці 3:



Розчин трет-бутилового ефіру [1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбамінової кислоти [0,2г, Порівняльний приклад 30], що перемішується, в дихлорметані обробляють трифтороцтовою кислотою (2мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, реакційну суміш випаровують. Залишок суспендують в насичений розчин бікарбонату натрію (10мл) і одержану тверду речовину фільтрують, потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 247-248°C. МС: 263 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 19

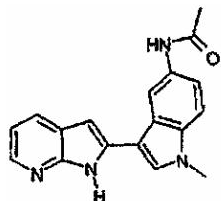
(a) N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]-метансульфонамід. A2-B1-C62, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C62 в таблиці 3:



Розчин 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іламіну [52,4мг, Приклад 18] в дихлорметані (5мл) обробляють триетиламіном (30мкл), потім метансульфонілхлоридом (17мкл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (10мл), промивають водою (10мл), потім промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Тверду речовину, що залишилась, розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи

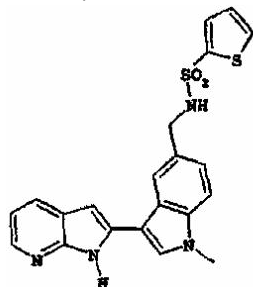
вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 223-224°C. МС: 341 (МН<sup>+</sup>).

(b) N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]ацетамід. A2-B1-C45, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C45 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 19(a) вище, але використовуючи ацетилхлорид, одержують N-[1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]ацетамід у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 220-221°C. МС: 305 (МН<sup>+</sup>).

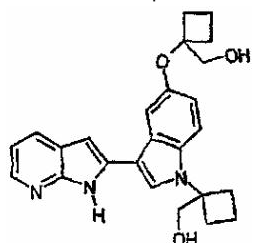
(c) N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метилтієн-2-ілсульфонамід. A2-B1-C69, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C69 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 19(a) вище, але використовуючи [3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-іл]метиламін [Приклад 52] і 2-тієнілсульфонілхлорид, одержують N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метилтієн-2-ілсульфонамід у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини. Т.пл. 226-227°C.

Приклад 20

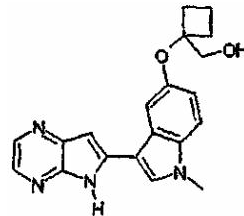
(a) {1-[5-(1-гідроксиметилциклобутокси)-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]циклобутил}метанол. A2-B13-C12, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1, B13 в таблиці 2 і C12 в таблиці 3:



Розчин етилового ефіру, що перемішується, 1-[1-(етилловий ефір циклобутанкарбонової кислоти)-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси]циклобутанкарбонової кислоти [0,54г, Порівняльний приклад 23(d)] в тетрагідрофурани (50мл) при 0°C в атмосфері азоту обробляють краплями розчином тетрагідроалюмінату літію в тетрагідрофурани (4,9мл, 1,0М). Після перемішування протягом 2 годин при 0°C реакційну суміш залишають при кімнатній

температурі ще на 18 годин, потім обробляють краплями водою (20мл) і потім фільтрують через Hyflo Super Gel®, діатомову землю. Осад на фільтрі промивають етилацетатом (20мл), двофазний фільтрат розділяють і водний шар двічі екстрагують етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (25мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок розтирають з діетиловим ефіром і речовину, яка не розчинилась, піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (19:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,19г) у вигляді кремової твердої речовини. Т.пл. 165-166°C. МС: 418 (МН<sup>+</sup>).

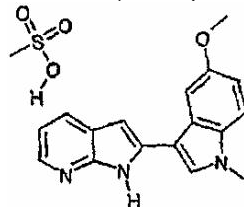
(b) {1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутил}метанол. A1-B1-C13, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C13 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 20(a) вище, але використовуючи етиловий ефір 1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутилкарбонової кислоти [Порівняльний приклад 15(e)], одержують {1-[1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-ілокси]циклобутил}метанол у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 267-271°C. МС: 349 (МН<sup>+</sup>).

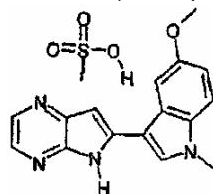
Приклад 21

(a) метансульфонат 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



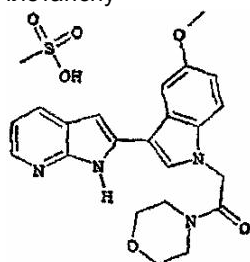
Метансульфонову кислоту (70мкл) додають до розчину 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [300мг, Приклад 17(a)] в тетрагідрофурани (20мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 45хв. і одержаний осад відфільтровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (390мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 256-257°C. [Елементний аналіз: С, 57,60; Н, 4,77; N, 10,90%. Обчислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: С, 57,90; Н, 5,13; N, 11,25%].

(b) метансульфонат 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину



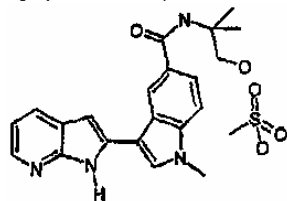
Діючи аналогічно прикладу 21(a) вище, але використовуючи 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразин [Приклад 1(a)], одержують метансульфонат 6-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5H-піроло[2,3-b]піразину у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 245-250°C. МС: 279 (МН<sup>+</sup>).

(с) метансульфонат 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанону



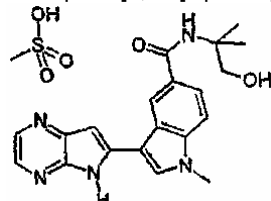
Діючи аналогічно прикладу 21(a) вище, але використовуючи 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон [Приклад 14(a)], одержують метансульфонат 2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанону у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 214-215°C. МС: 391 (МН<sup>+</sup>).

(d) метансульфонат (2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміду 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти



Діючи аналогічно прикладу 21 (a) вище, але використовуючи (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти [Приклад 14(m)], одержують метансульфонат (2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміду 1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 190-192°C. МС: 363 (МН<sup>+</sup>).

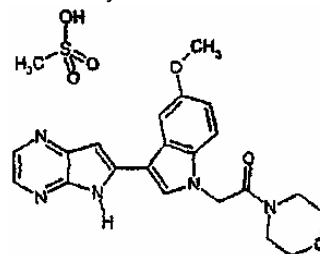
(е) метансульфонат 6-[5-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-b]піразину



Діючи аналогічно прикладу 21(a), але використовуючи (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 1-метил-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти [Приклад 14(s)], одержують метансульфонат 6-[5-(2-гідрокси-1,1-диметилетилкарбамоїл)-1-метил-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-b]піразину у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 240°C (з розкладанням). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 8,50 (1H, c); 8,37 (1H, д,

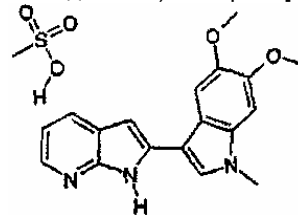
J=3,0Гц); 8,32 (1H, д, J=3,0Гц); 8,29 (1H, c); 7,82 (1H, д, J=8,2Гц); 7,77 (1H, c); 7,64 (1H, д, J=8,2Гц); 7,20 (1H, c); 3,95 (3H, c); 3,59 (2H, c); 2,37 (3H, c); 1,38 (6H, c).

(f) метансульфонат 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанону



Діючи аналогічно прикладу 21(a), але використовуючи 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанон (Приклад 12), одержують метансульфонат 2-[5-метокси-3-(5H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілетанону. Т.пл. 250°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 8,32 (1H, c); 8,22 (1H, c); 8,11 (1H, c); 7,50 (1H, c); 7,44 (1H, д, J=8,8Гц); 7,04 (1H, c); 6,93 (1H, д, J=8,8Гц); 5,36 (2H, c); 3,90 (3H, c); 3,61 (8H, м); 2,31 (3H, c).

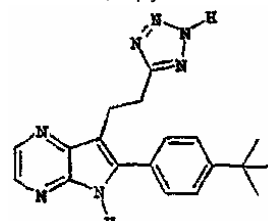
(g) метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



Діючи аналогічно прикладу 21(a), але використовуючи 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [Приклад 17(i)], одержують метансульфонат 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 8,25 (2H, м); 7,90 (1H, c); 7,42 (1H, c); 7,33 (1H, дд); 7,16 (1H, c); 7,04 (1H, c); 3,90 (3H, c); 3,85 (3H, c); 3,84 (3H, c); 2,36 (3H, c).

#### Приклад 22

5-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)етил-2H-тетразол. А35-B55, продукт комбінації групи А35 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:

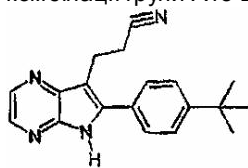


До розчину, що перемішується, 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіонітрилу [0,2г, Приклад 23] в толуолі (25мл), при кімнатній температурі в атмосфері азоту, додають азидотрибутилолово (0,61мл). Реакційну суміш нагрівають при 117°C. Через 24 години додають додаткову аліквоту азидотрибутилолово (0,21мл) і реакційну суміш нагрівають ще 24 години. Реакційну суміш гасять

крижаною оцтовою кислотою (44мл) і перемішують протягом 15 хвилин, перед тим як розподіляють між водою і етилацетатом. Два шари розділяють і органічну фракцію промивають водою, сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,06г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 348 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб В): R<sub>T</sub>=64хв.

#### Приклад 23

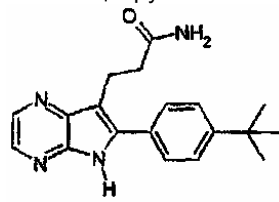
3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)-2Н-пропіонітрил. А45-В55, продукт комбінації групи А45 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



До розчину 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіонамід [0,1г, Приклад 24] в тетрагідрофурани (15мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (1мл) і оксихлорид фосфору (1мл). Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 30хв., потім виливають в 10% розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), потім етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 215-216°C. МС: 305 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 24

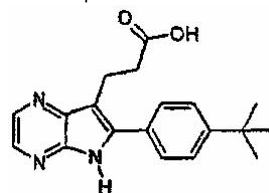
3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіонамід. А32-В55, продукт комбінації групи А32 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



До розчину 3-[6-(4-третбутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіонової кислоти [0,51г, Приклад 25(а)] в диметилформаміді (15мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-*N,N,N',N'*-тетраметилуронію (0,54г) і триетиламін (0,22мл). Газоподібний аміак барботують через розчин протягом 5хв. і герметизовану реакційну суміш залишають стояти при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчин виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічні екстракти промивають водою і сушать над сульфатом натрію, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини без додаткового очищення. МС: 323 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб В): R<sub>T</sub>=4,49хв.

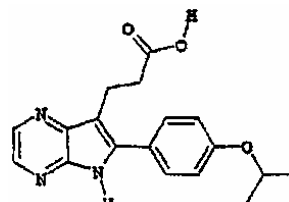
#### Приклад 25

(а) 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіонова кислота. А31-В55, продукт комбінації групи А31 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



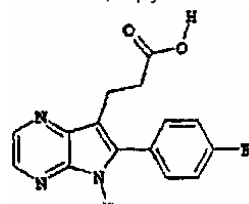
До розчину диметил 1,1-дикарбоксилату 3-[6-(4-трет-бутилфеніл-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіонової 1,1-дикислоти [0,4г, Порівняльний приклад 44(а)] в метанолі (20мл) додають 1н розчин гідроксиду натрію (4мл). Реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом 6 годин, потім залишають стояти при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють випаровуванням, потім додають 6н розчин сірчаної кислоти (50мл) і реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження рН розчину доводять до 4, використовуючи 1н розчин гідроксиду натрію, і одержаний осад відфільтровують, сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,26г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини без додаткового очищення. Т.пл. 274-275°C. МС: 324 (МН<sup>+</sup>).

(б) 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонова кислота. А31-В63, продукт комбінації групи А31 в таблиці 1 і В63 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 25(а), але використовуючи диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-(1-метил)етоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти [Порівняльний приклад 44(б)], одержують 3-[6-[4-(1-метил)етоксифеніл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 326 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=1,56хв.

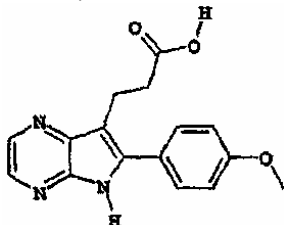
(с) 3-[6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонова кислота. А31-В89, продукт комбінації групи А31 в таблиці 1 і В89 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 25(а), але використовуючи диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти [Порівняльний приклад 44(с)], одержують 3-[6-(4-фторфеніл)-5Н-

піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ ;  $\delta$  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 ( $\text{MH}^+$ ).

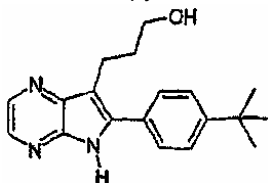
(d) 3-[6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонова кислота. A31-B77, продукт комбінації групи A31 в таблиці 1 і B77 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 25(a) вище, але використовуючи диметил 1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти [порівняльний Приклад 44(d)], одержують 3-[6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ ;  $\delta$  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 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 26

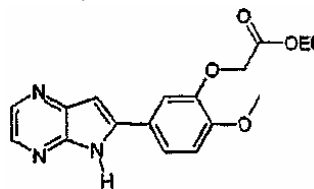
3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропан-1-ол. A30-B55, продукт комбінації групи A30 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



До суміші 4н хлористоводневої кислоти в діоксані і метанолі (5мл 1:1, об./об.) додають 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонову кислоту [0,02г, Приклад 25(a)] і реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Після випаровування залишок суспендують в розчині бікарбонату натрію (10%) і етилацетату. Фази розділяють, органічну фракцію промивають водою і сушать над сульфатом натрію. Після випаровування залишок суспендують в діетиловому ефірі (50мл). Додають алюмогідрид літію (0,12мл 1М розчину в діетиловому ефірі) і суспензію кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додають додаткову аліквоту алюмогідриду літію (0,12мл 1М розчину в діетиловому ефірі) і реакційну суміш нагрівають протягом ще 1 години. Реакцію гасять холодним водним (10%) розчином гідросульфату калію, який додають краплями до припинення виділення водню, розбавляють водою і екстрагують ефіром. Об'єднані органічні фракції промивають водою, сушать над сульфатом натрію і піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,035г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 187-189°C. МС: 310 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 27

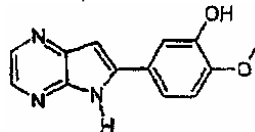
Етиловий ефір [2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)фенокси]оцтової кислоти. A1-B68, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1 і B68 в таблиці 2:



До розчину 2-метокси-5-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)фенолу [0,5г, Приклад 28] в диметилформаміді (10мл) і карбонату цезію (0,67г) додають етилхлорацетат (0,025г). Реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом ночі. Після охолодження диметилформамід видаляють у вакуумі і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фракцію сушать над сульфатом натрію, випаровують і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2,5% метанолом в дихлорметані. Потім продукт розтирають з сумішшю етилацетату і пентану, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 183-184°C. МС: 328 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 28

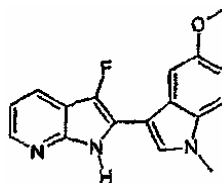
2-Метокси-5-(5H-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)фенол. A1-B70, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1 і B70 в таблиці 2:



До розчину 6-(3-трет-бутилдиметилсилілокси-4-метокси)феніл-5H-піроло[2,3-*b*]піразину [1,0г, Порівняльний приклад 49] в тетрагідрофурани (50мл) додають фторид тетрабутиламонію (5,63мл 1М розчину в тетрагідрофурани). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Тетрагідрофурани видаляють при зниженому тиску і залишок суспендують у воді. Одержаний твердий продукт відфільтровують і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,56г), яку використовують без додаткового очищення. МС: 242. ( $\text{MH}^+$ ). ВЕРХ (Спосіб В):  $R_t=3,02\text{хв}$ .

Приклад 29

3-Фтор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин. A62-B1-C1, продукт комбінації групи A62 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:

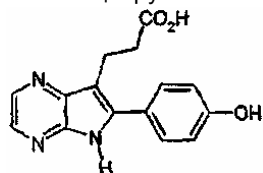


Розчин 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридину [0,1г, Приклад 17(a)] в безводному тетрагідрофурани (4мл), при 0°C, обробляють метилмагнійбромідом (0,042мл) і після перемішування протягом ще 20хв. при 0°C

суміш обробляють біс(тетрафторборатом) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2,2,2]октану (0,13г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім витримують при кімнатній температурі протягом ночі, потім нагрівають при 40°C протягом 4 годин, потім нагрівають при 80°C протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між етилацетатом і водою. Водний шар тричі екстрагують етилацетатом (25мл). Об'єднані екстракти і етилацетатний шар після розділення промивають насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок розтирають з етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,057г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 248-250°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 12,20 (1H, c); 8,24 (1H, м); 7,81 (1H, c); 7,79 (1H, д, J=9,6Гц); 7,46 (1H, д, J=9,6Гц); 7,27 (1H, c); 7,18 (1H, дд, J=13,1, 6,0Гц); 6,90 (1H, д, J=9,6Гц); 3,88 (3H, c); 3,80 (3H, c).

#### Приклад 30

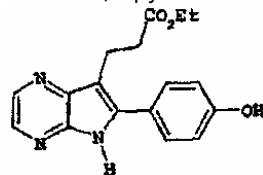
3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонова кислота. A31-B78, продукт комбінації групи A31 в таблиці 1 і B78 в таблиці 2:



До розчину диметил 1,1-дикарбоксилату 3-[6-(4-(1-метил)етоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-кислоти [0,77г, Порівняльний приклад 44(b)] в метанолі (45мл) додають 1н розчин гідроксиду натрію (7,7мл). Реакційну суміш нагрівають при 50°C протягом 6 годин, потім залишають при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють випаровуванням, додають 6н розчин сірчаної кислоти (20мл) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження розчин підлогувають до pH 4 4н розчином гідроксиду натрію, одержаний залишок фільтрують і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,42г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. МС: 284 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=2,3хв.

#### Приклад 31

Етил 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонат. A57-B78, продукт комбінації групи A57 в таблиці 1 і B78 в таблиці 2:

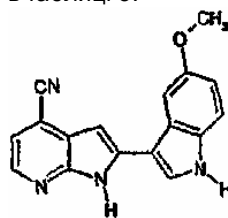


Розчин 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової кислоти (0,02г) [Приклад 30] в етанолі (2мл) обробляють каталітичною кількістю паратолуолсульфонової кислоти. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, розчинник видаляють випаровуванням і

осад відфільтровують. Потім тверду частину вміщують в етилацетат, органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і випаровують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку. МС: 298 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=2,58хв.

#### Приклад 32 і порівняльний Приклад 100

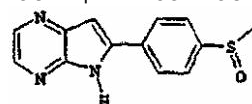
2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил. A3-B2-C1, продукт комбінації групи A3 в таблиці 1, B2 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a), але використовуючи 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил [Порівняльний приклад 62(a)], одержують 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 303-304°C, ТШХ R<sub>F</sub>=0,07 (етилацетат/гептан 1:1) і 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил [Порівняльний приклад 100] у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 443 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,38 (етилацетат/гептан 1:1).

#### Приклад 33

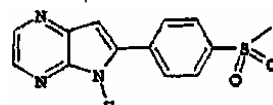
6-(4-метилсульфонілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. A1-B93, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1 і B 93 в таблиці 2



Суспензію, що перемішується, 6-(4-метилтіофеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [0,2362г, Приклад 1(a)] в дихлорметані (20мл) обробляють ТВА оксоном (2,545г). Через 2 години одержаний розчин оранжевого кольору випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС: 258 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; δ 12,66 (1H, c); 8,41 (1H, c); 8,24 (3H, м); 7,82 (2H, д, J=8,7Гц); 7,33 (1H, c); 2,81 (3H, c).

#### Приклад 34

6-(4-метилсульфонілфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин. A1-B94, продукт комбінації групи A1 в таблиці 1 і B94 в таблиці 2



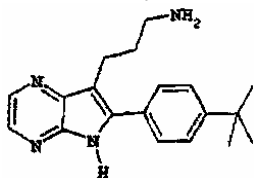
Суспензію, що перемішується, 6-(4-метилтіофеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [0,125г, Приклад 1(a)] в дихлорметані (15мл) обробляють ТВА оксоном (1,35г). Через 4 години реакційну



суміш випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і дихлорметану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС: 274 ( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\delta$  12,78 (1H, c); 8,44 (1H, c); 8,28 (3H, м); 8,04 (2H, д,  $J=8,8Гц$ ); 7,40 (1H, c); 3,27 (3H, c).

#### Приклад 35

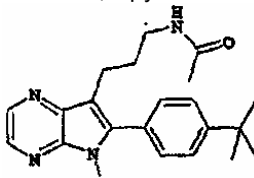
3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламін. A46-B55, продукт комбінації групи A46 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2



Розчин 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіонаміду [0,2г, Приклад 24] в безводному тетрагідрофурани (20мл) обробляють розчином алюмогідриду літію в діетиловому ефірі (5мл, 1M). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім обробляють водою (20мл). Суміш фільтрують через целіт, двічі промивають етилацетатом (20мл). Об'єднані фільтрат і промивні фракції промивають водою, потім насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (0,12г). МС: 309 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=2,54хв$ .

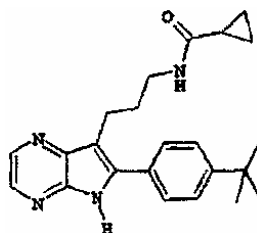
#### Приклад 36

(а) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-ацетамід. A39-B55, продукт комбінації групи A3 9 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



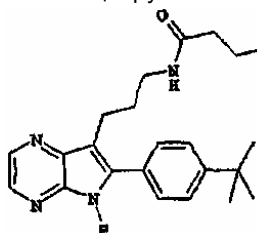
Розчин 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламін (0,0324ммоль) [Приклад 35] в тетрагідрофурани (1,5мл) обробляють ацетилхлоридом (0,0324ммоль) і триетиламіном (0,0788ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім обробляють водою і етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і метанолу (9:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 351 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=3,05хв$ .

(b) Амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}циклопропілкарбонової кислоти. A47-B55, продукт комбінації групи A47 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



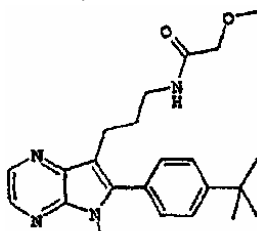
Діючи аналогічно прикладу 36(а) вище, але використовуючи циклопропілкарбонілхлорид, одержують амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}циклопропілкарбонової кислоти у вигляді твердої смолистої жовтої твердої речовини. МС: 377 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=3,25хв$ .

(с) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-бутирамід. A48-B55, продукт комбінації групи A48 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



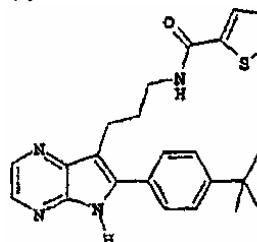
Діючи аналогічно прикладу 36(а) вище, але використовуючи н-бутироїлхлорид, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}бутирамід у вигляді смолистої жовтої твердої речовини. МС: 379 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=3,28хв$ .

(d) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-метоксіяцетамід. A49-B55, продукт комбінації групи A49 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 36(а) вище, але використовуючи метоксіяцетилхлорид, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}метоксіяцетамід у вигляді білої твердої речовини. МС: 381 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=3,15хв$ .

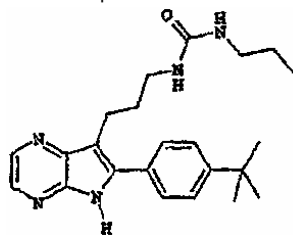
(е) Амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}тієн-2-ілкарбонової кислоти. A50-B55, продукт комбінації групи A50 в таблиці 1 і B55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 36(a) вище, але використовуючи тієн-2-ілкарбонілхлорид, одержують амід N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}тієн-2-ілкарбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 419 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,28хв.

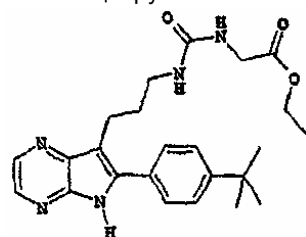
#### Приклад 37

(а) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-н-пропілсечовина. А51-В55, продукт комбінації групи А51 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



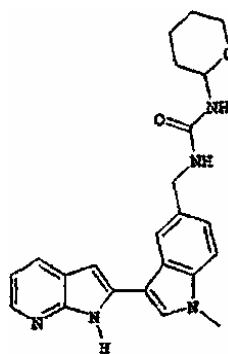
Розчин 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламіну (0,0324ммоль) [Приклад 35] в тетрагідрофурані (2мл) обробляють н-пропілізоціанатом (0,0324ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і потім обробляють водою (3мл). Одержаний осад відфільтровують, потім промивають водою і потім сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. МС: 394 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,25хв.

б) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-карбоетоксиметилсечовина. А52-В55, продукт комбінації групи А52 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 37(a) вище, але використовуючи етилізоціанатоацетат, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N'-карбоетоксиметилсечовину у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 437 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,18хв.

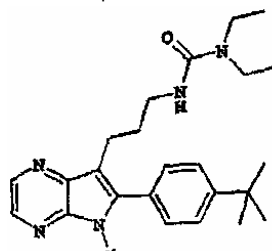
с) N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метил}-N'-тетрагідропіран-2-ілсечовина. А2-В1-С74, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С74 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 37(a) вище, але використовуючи [3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-6-іл]метиламін [Приклад 52] і тетрагідропіран-2-ілзоціанат, одержують N-{1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл}метил}-N'-тетрагідропіран-2-ілсечовину у вигляді твердої речовини. Т.пл. 229-231°C.

#### Приклад 38

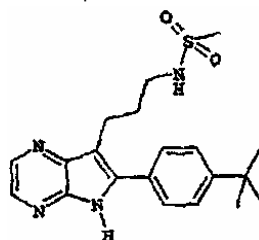
N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-N',N'-діетилсечовина. А53-В55, продукт комбінації групи А53 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Розчин 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламіну [0,0324ммоль, Приклад 35] в тетрагідрофурані (1,5мл) обробляють діетилкарбамоїлхлоридом (0,0324ммоль) і триетиламіном (0,0788ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і додають воду і етилацетат. Шари розділяють і органічний розчин сушать над сульфатом магнію. Осушувальний агент відфільтровують і розчинник випаровують. Залишок очищають на хроматографічній колонці (силікагель, етилацетат, потім 10% метанол в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 408 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,43хв.

#### Приклад 39

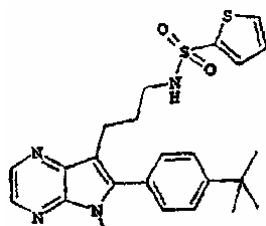
(а) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіл}-метансульфонамід. А38-В55, продукт комбінації групи А38 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Розчин 3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл)пропіламіну [0,0324ммоль, Приклад 35] в тетрагідрофурані (1,5мл) обробляють

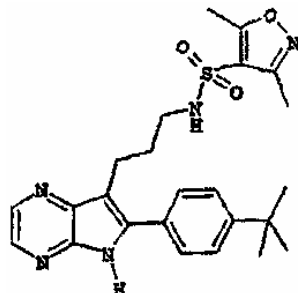
метансульфонілхлоридом (0,0324ммоль) і триетиламіном (0,0788ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і додають воду і етилацетат. Шари розділяють і органічний розчин сушать над сульфатом магнію. Осушувальний агент відфільтровують і розчинник випаровують. Залишок очищають на хроматографічній колонці (сілікагель, етилацетат, потім 10% метанол в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 387 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,23хв.

(b) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}тієн-2-ілсульфонамід. А50-В55, продукт комбінації групи А50 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



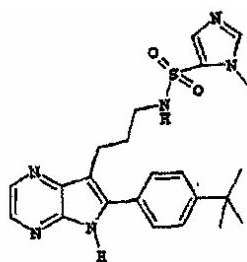
Діючи аналогічно прикладу 39(а) вище, але використовуючи тієн-2-ілсульфонілхлорид, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}тієн-2-ілсульфонамід у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 455 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,56хв.

(c) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}-диметилізоксазол-4-ілсульфонамід. А54-В55, продукт комбінації групи А54 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 39(а) вище, але використовуючи 3,5-диметилізоксазол-4-ілсульфонілхлорид, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}диметилізоксазол-4-ілсульфонамід у вигляді смолистої білої твердої речовини. МС: 468 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,55хв.

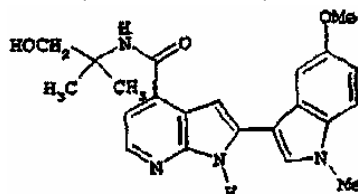
(d) N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}-1-метилімідазол-4-ілсульфонамід. А56-В55, продукт комбінації групи А56 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Діючи аналогічно прикладу 39(а) вище, але використовуючи 1-метилімідазол-4-ілсульфонілхлорид, одержують N-{3-(6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл)пропіл}-1-метилімідазол-4-ілсульфонамід у вигляді смолистої білої твердої речовини. МС: 453 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=3,13хв.

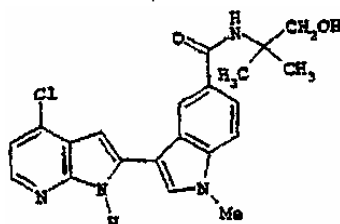
#### Приклад 40

(а) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбоної кислоти. А68-В1-С1, продукт комбінації групи А68 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Розчин 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбоної кислоти [32мг, Приклад 41(а)] в безводному диметилформаміді (10мл) в атмосфері азоту обробляють діізопропілетиламіном (35мкл), потім гексафторфосфатом О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (38мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш обробляють розчином 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (10,5мкл) в безводному диметилформаміді (1мл) і перемішування продовжують ще протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровують і залишок обробляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (15мл). Суміш перемішують протягом 1 години і одержану тверду речовину жовтого кольору відфільтровують, потім добре промивають водою і сушать при 100°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 210-212°C.

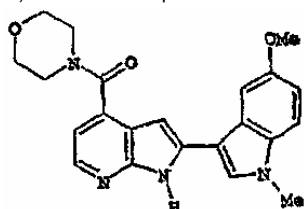
(b) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбоної кислоти. А28-В1-С31, продукт комбінації групи А28 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С31 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 40(а) вище, але використовуючи суміш 3-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]

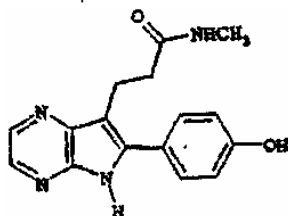
b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти і метилового ефіру 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти [Приклад 41(b)] і піддаючи неочищений продукт реакції хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку сумішшю етилацетату і гептану (85:15, об./об.), потім етилацетатом, одержують (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді червонувато-сірої твердої речовини. МС: 397, 399(M<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=4,038хв.

(с) [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-морфолін-4-ілметанон. A12-B1-C1, продукт комбінації групи A12 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



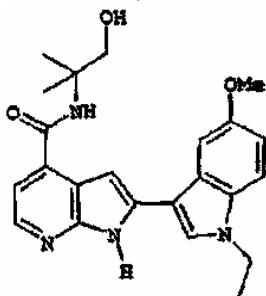
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи морфолін замість 2-аміно-2-метил-1-пропанолу, одержують [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]морфолін-4-ілметанон у вигляді твердої речовини. Т.пл. 259-260°C. МС: 391 (M<sup>+</sup>).

(d) 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід. A33-B78, продукт комбінації групи A33 в таблиці 1 і B78 в таблиці 2:



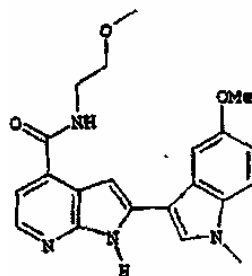
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонову кислоту (Приклад 30) і N-метиламін, одержують 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід у вигляді твердої речовини. МС: 297 (M<sup>+</sup>).

(e) (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. A68-B3-C1, продукт комбінації групи A68 в таблиці 1, B3 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



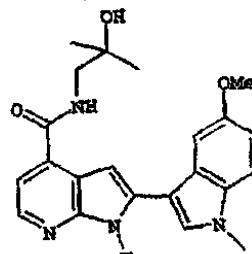
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [Приклад 41(c)], одержують (2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді зеленої твердої речовини. Т.пл. 244-245°C. МС: 407 (M<sup>+</sup>).

(f) (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. A69-B1-C1, продукт комбінації групи A69 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



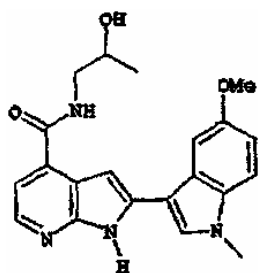
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [Приклад 41(a)] і 2-метоксіетиламін, одержують (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 248-249°C. МС: 379 (M<sup>+</sup>).

(g) (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. A70-B1-C1, продукт комбінації групи A70 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



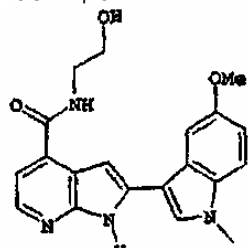
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [Приклад 41(a)] і 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (одержаний за способом, представленим в літературі [Cabella et. al. Tetrahedron, 1995, 51 (6), 1817-1826]), одержують (2-гідрокси-2-метилпропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. РХ-МС: Спосіб D: R<sub>T</sub>=2,54хв., 393,3 (M<sup>+</sup>).

(h) (2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. A85-B1-C1, продукт комбінації групи A85 в таблиці 1, B1 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:



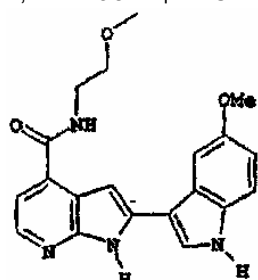
Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [Приклад 41(a)] і 1-амінопропан-2-ол, одержують (2-гідроксипропіл)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. РХ-МС: СПОСІБ D:  $R_T=2,74$ хв., 379 ( $MH^+$ ).

(i) (2-гідроксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. А86-В1-С1, продукт комбінації групи А86 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-[5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [ПРИКЛАД 41(a)] і 2-аміноетанол, одержують (2-гідроксіетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. РХ-МС: СПОСІБ D:  $R_T=2,22$ хв., 365 ( $MH^+$ ).

(j) (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти. А69-В2-С1, продукт комбінації групи А69 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:

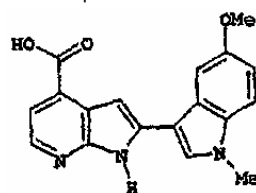


Діючи аналогічно прикладу 40(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонову кислоту [Приклад 15(t)] і 2-метоксіетиламін, одержують (2-метоксіетил)амід 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. РХ-МС (СПОСІБ D):  $R_T=3,65$ хв., 365 ( $MH^+$ ).

Приклад 41

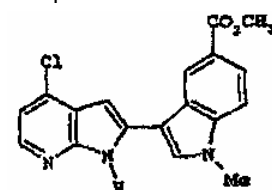
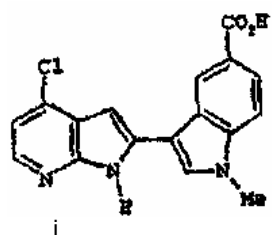
(a) 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонова кислота. А67-В1-

С1, продукт комбінації групи А67 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



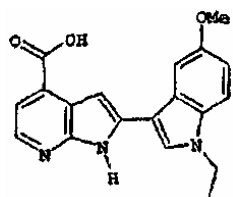
Розчин трет-бутилового ефіру 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти [106мг, Порівняльний приклад 2(n)] в метанолі (10мл) обробляють розчином гідроксиду калію (1мл, 5н), потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години і потім випаровують. Залишок обробляють водою (15мл) і суміш промивають етилацетатом (10мл). Потім рН водного розчину доводять до 4, додаючи хлористоводневу кислоту, і охолоджують на льоду. Одержану тверду речовину жовтого кольору відфільтровують, добре промивають водою і потім сушать при 80°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (33мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >300°C. МС: 322 ( $MH^+$ ).

(b) 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонова кислота. А28-В1-С28, продукт комбінації групи А28 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С28 в таблиці 3; і метиловий ефір 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти:



Діючи аналогічно прикладу 41(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 19(d)], одержують 60:40 суміш 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти і метилового ефіру 3-(4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 326 і 340( $M^+$ ).

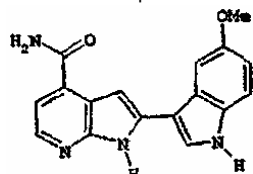
(c) 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонова кислота. А67-В3-С1, продукт комбінації групи А67 в таблиці 1, В3 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Діючи аналогічно прикладу 41 (а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 2-(1-етил-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти [Порівняльний приклад 13(о)], одержують 2-(1-етил-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонову кислоту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС: 336 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,24 (етилацетат/гептан, 1:1).

#### Приклад 42

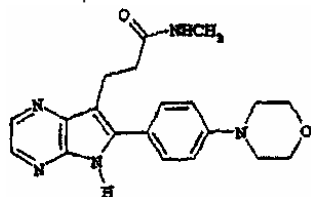
2-(5-Метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбоксамід. А10-В2-С1, продукт комбінації групи А10 в таблиці 1, В2 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:



Суспензію 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонітрилу [0,25г, Порівняльний приклад 67(е)] в метанолі (25мл) обробляють розчином гідроксиду натрію (1,5г в 4мл води). Суміш охолоджують на бані з льодом і потім обробляють, додаючи краплями пероксид водню (0,35мл, 30%). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години до реакційної суміші додають додаткову аліквоту пероксиду водню (0,3мл) і перемішування продовжують ще 3 години, потім реакцію гасять, додаючи метабісульфіт натрію для видалення надлишку пероксиду водню. Потім реакційну суміш розбавляють водою (75мл) і двічі екстрагують етилацетатом (50мл). Об'єднані екстракти двічі промивають насиченим розчином солі (30мл), потім сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Тверду речовину жовтого кольору, що залишилася, піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і дихлорметану (1:1, об./об.), одержуючи після розтирання з метанолом і промивання діетиловим ефіром вказане в заголовку сполуки (50мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. >320°C. МС: 307 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 43

3-[6-(4-морфолін-4-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]-N-метил-пропіонамід. А33-В59, продукт комбінації групи А33 в таблиці 1 і В59 в таблиці 2:

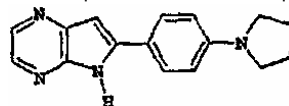


#### Суміш

3-[6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід [30мг, Порівняльний приклад 18(d)], ацетонітрилу (2мл) і морфоліну (0,5мл) нагрівають при 200°C в мікрохвильовій печі протягом 4 годин. Потім реакційну суміш випаровують і залишок розтирають з етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. МС: 429,1 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 44

6-(4-піролідин-1-ілфеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В82, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В82 в таблиці 2:

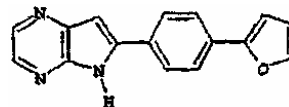


#### Суміш

6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразину [20мг, Порівняльний Приклад 18(e)], діоксану (3мл) і піролідину (0,2мл) нагрівають при 200°C в мікрохвильовій печі протягом 1 години. Потім реакційну суміш випаровують і залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (1:1, об./об.), одержуючи після розтирання з сумішшю етилацетату і метанолу вказане в заголовку сполуки (1мг) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 265,1 (МН<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=2,92хв.

#### Приклад 45

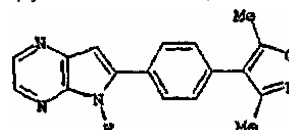
(а) 6-(4-(фуран-2-іл)феніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В100, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В100 в таблиці 2:



#### Суміш

6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразину [20мг, Порівняльний приклад 18(e)], діоксану (2,5мл), фуран-2-боронової кислоти (9,8мг), розчину карбонату натрію (0,06мл, 2н) і тетраакс(трифенілфосфін)паладію[0] (4мг) нагрівають при 180°C в мікрохвильовій печі протягом 40хв. Потім реакційну суміш випаровують, і залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи після розтирання з сумішшю етилацетату і метанолу вказану в заголовку сполуку (7мг) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 262,1 (МН<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=3,05хв.

(б) 6-(4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)феніл)-5H-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В99, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В99 в таблиці 2:

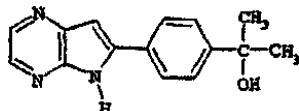


Діючи аналогічно прикладу 45(а) вище, але використовуючи 3,5-диметилізоксазол-4-боронову кислоту і піддаючи продукт реакції хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержують 6-(4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)феніл)-5H-

піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді кремової твердої речовини. МС: 279 (МН<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=3,19хв.

Приклад 46

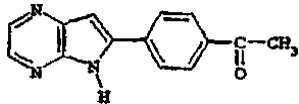
2-[4-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл]пропан-2-ол. А1-В56, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В56 в таблиці 2:



Суспензію магнію (2мг) в тетрагідрофурані (2мл) обробляють метилідом (0,06мл) і після того, як весь магній прореагує, розчин обробляють розчином 1-[4-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл]етанону (10мг, Приклад 47) в тетрагідрофурані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш обробляють метилмагнійхлоридом (0,04мл 2н розчин в тетрагідрофурані), і після перемішування ще протягом 2 годин за даними ТШХ (етилацетат) реакція завершується. Потім реакційну суміш виливають в насичений розчин хлориду амоній і екстрагують етилацетатом. Екстракт випаровують і тверду частину (14мг), що залишилась, піддають ТШХ на оксиді алюмінію, елюючи сумішшю етилацетату і метанолу (95:5, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. МС: 254(МН<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=2,5хв.

Приклад 47

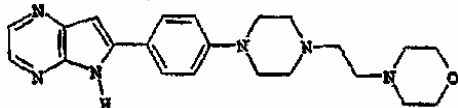
1-[4-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл]етанон. А1-В99, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В99 в таблиці 2:



6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин [100мг, Порівняльний приклад 18(е)] додають до безводного, дегазованого диметилформаміду (3мл) в атмосфері азоту, потім додають триетиламін (0,081мл), *n*-бутилвініловий ефір (0,49мл), 1,3-біс(дифенілфосфіно)бутан (34мг) і ацетат паладію (17мг). Суміш нагрівають при 80°C протягом 12 годин, потім охолоджують до кімнатної температури, обробляють хлористоводневою кислотою (7мл, 1н), потім перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (26мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС: 328,1 (МН<sup>+</sup>). R<sub>T</sub>=2,59хв.

Приклад 48

6-[4-(4-{2-морфолін-4-ілетил}піперазин-1-іл)феніл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В84, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В84 в таблиці 2:

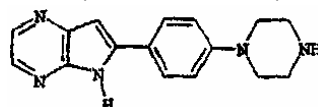


Суміш 6-(4-піперазин-1-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразину (Приклад 49) і води (5мл) обробляють гідроксидом калію (71мг), після завершення розчинення суміш обробляють морфолінетилхлоридом (59мг) і одержану

суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш обробляють водою (100мл) і тричі екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі і потім випаровують. Органічну тверду речовину, що залишилась, обробляють етилацетатом і метанолом і розчин підкисляють, додаючи хлористоводневу кислоту (2н) в метанолі і потім концентрують на паровій бані, одержуючи після обробки етилацетатом і дихлорметаном вказану в заголовку сполуку (55мг) у вигляді оранжевої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб А: R<sub>T</sub>=2,09хв., 393 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 49

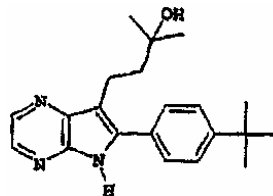
6-(4-піперазин-1-ілфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин. А1-В83, продукт комбінації групи А1 в таблиці 1 і В83 в таблиці 2:



Розчин трет-бутилового ефіру 4-[4-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)феніл] піперазин-1-карбонової кислоти [10мг, Порівняльний приклад 3 (е)] в безводному метанольному хлористому водні (15мл, 2н) нагрівають при 60°C протягом 18 годин, потім випаровують. Залишок суспендують в дихлорметані (20мл), потім обробляють карбонатною смолою Argonaut Technologies MP, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Через 1 годину суміш обробляють метанолом (2мл), щоб одержати в розчині хлористоводневу сіль. Тверду частину двічі промивають сумішшю дихлорметану і метанолу (22мл, 10:1, об./об.). Фільтрат випаровують і залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю хлороформу, метанолу і гідроксиду амонію (9:1:0.1, об./об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (25мг) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб А: R<sub>T</sub>=2,11хв., 280,1 (МН<sup>+</sup>).

Приклад 50

2-метил-4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]бутан-2-ол. А59-В55, продукт комбінації групи А59 таблиці 1 і В55 в таблиці 2:

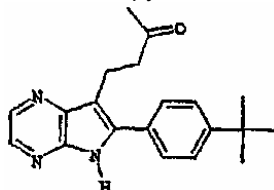


Розчин 4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]бутан-2-ону (10г, Приклад 51) в тетрагідрофурані (2,3мл), потім розбавляють ефіром (25мл), потім охолоджують до 0°C і потім обробляють розчином метилмагнійброміду в діетиловому ефірі (10мл, 3М). Суміш залишають нагріватись до кімнатної температури, потім через 3 години охолоджують до 0°C, обробляють додатково аліквотою розчину метилмагнійброміду в діетиловому ефірі (0,3мл, 3М), залишають нагріватись до кімнатної температури і потім витримують при кімнатній

температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш виливають у хлористоводневу кислоту (1н) і суміш підлугуюють, додаючи розчин гідроксиду натрію (1н) і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,5г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 338 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 51

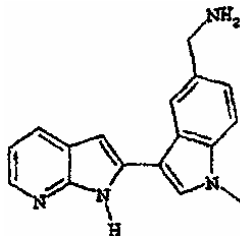
4-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]-бутан-2-он. А58-В55, продукт комбінації групи А58 в таблиці 1 і В55 в таблиці 2:



Розчин метилацетоацетату (1,35мл) в *N*-метилпіролідоні (15мл), охолоджений до 0°C, обробляють порціями гідриду натрію (0,33г, 60% дисперсія в мінеральному маслі) і після перемішування при 0°C протягом 30хв. суміш обробляють розчином [6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодиду [2г, Порівняльний приклад 45(а)] в *N*-метилпіролідоні (100мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш піддають хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гептану і етилацетату. Одержаний метиловий ефір 2-ацетил[6-(4-трет-бутилфеніл)-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-7-іл]пропіонової кислоти (1,2г) розчиняють в суміші гідроксиду натрію (250мл, 2н), метанолу (25мл) і тетрагідрофурану. Потім розчин нагрівають при 50°C протягом 1 години, випаровують, підкисляють, додаючи хлористоводневу кислоту (25мл, 2н), і потім екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать над сульфатом натрію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1г). МС: 322 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 52

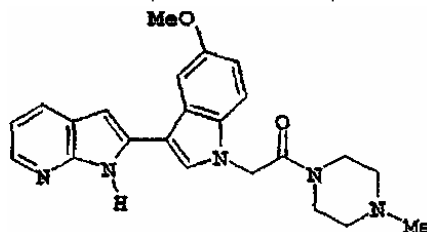
[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-іл]метиламін. А2-В1-С71, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С71 в таблиці 3:



Розчин алюмогідриду літію в тетрагідрофурані (14,04мл 1М) обробляють розчином 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонітрилу [2г, Порівняльний приклад 13(с)] в безводному тетрагідрофурані (20мл). Одержану суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім обробляють ще однією аліквотою літійалюмінійгідриду в тетрагідрофурані (4,64мл, 1М) і перемішування продовжують ще протягом години. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, потім обробляють водою (1,63мл) і потім фільтрують. Речовину, яка не розчинилась, промивають етилацетатом і об'єднані фільтрат і промивні фракції випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (1,1г). МС: 277 (МН<sup>+</sup>).

#### Приклад 53

2-[[5-метокси-3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(1-метилпіперазин)-4-іл]етанон. А2-В30-С1, продукт комбінації групи А2 в таблиці 1, В30 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:

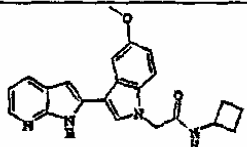
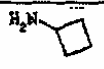
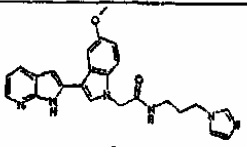
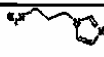
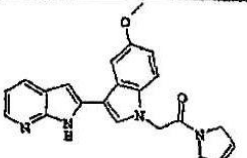
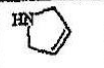
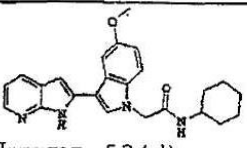
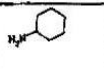
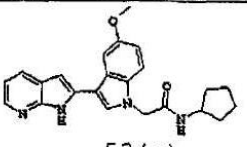
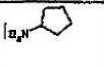
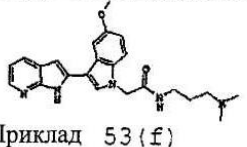



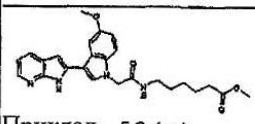
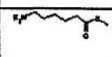
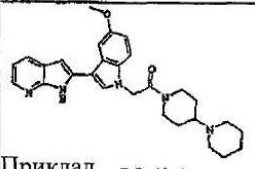
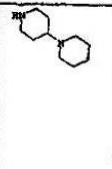
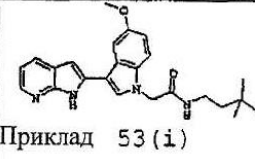
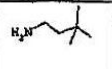
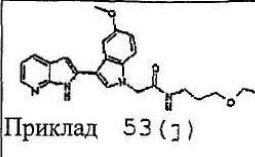
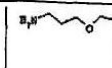
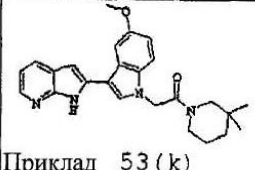
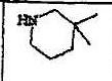
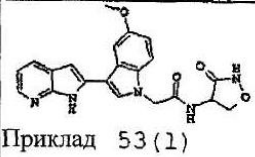
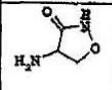
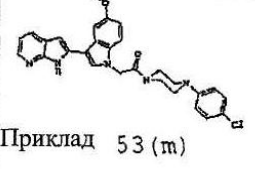
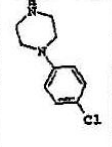
Розчин [5-метокси-3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)індол-1-іл]оцтової кислоти [9,6мг, Приклад 13(а)] в безводному диметилформаміді (0,31мл) об'єднують з гексафторфосфатом 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (11,2мг) в безводному диметилформаміді (0,1мл), потім перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім обробляють розчином *N*-метилпіперазину (6мг) і діізопропілетиламіну 5,24мкл в безводному диметилформаміді (0,116мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Потім неочищену суміш очищують РХ-МС з відтинанням фракцій, внаслідок чого одержують вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: СПОСІБ С: R<sub>T</sub>=2,99хв., 404 [М+Н]<sup>+</sup>.

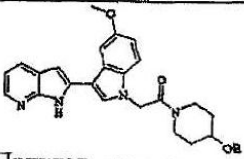

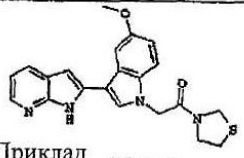

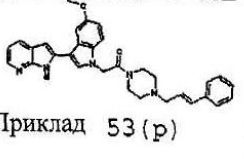

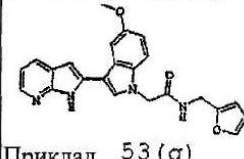

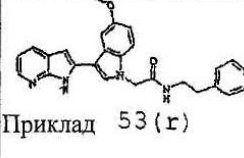

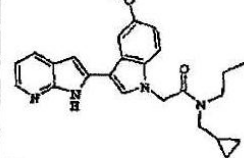

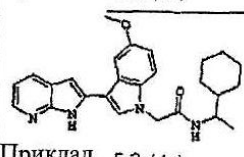
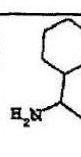
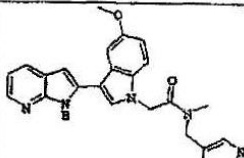
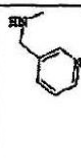
Діючи аналогічно прикладу 53, але замінюючи *N*-метилпіперазин відповідним чином заміщеним аміном формули HNY<sup>λ</sup>2, одержують сполуки прикладів 53 (а)-5 3 (eg) в таблиці 4.

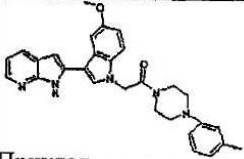
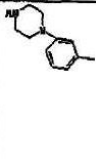
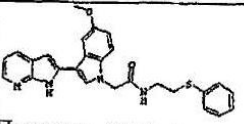
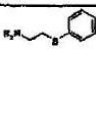
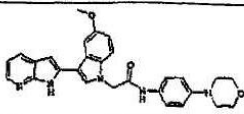
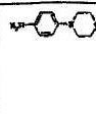
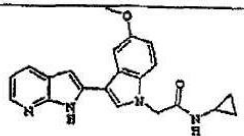

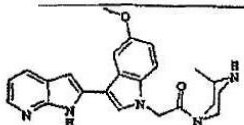
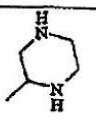
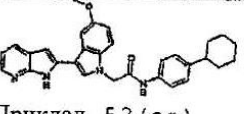
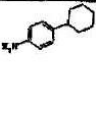
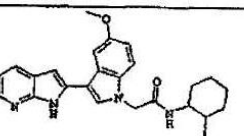
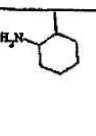
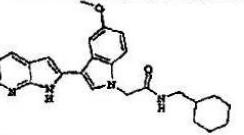



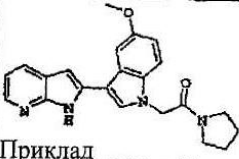

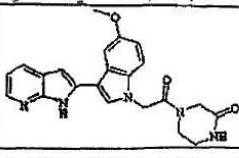

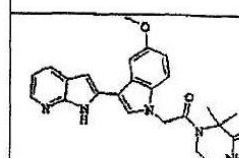

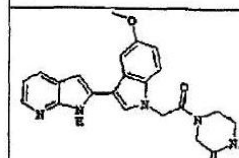

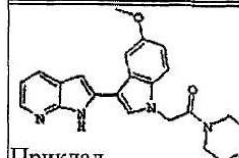

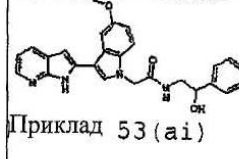

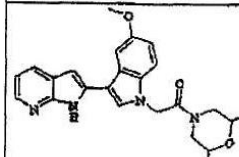

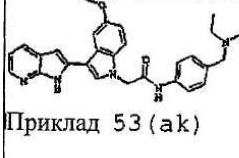

Таблиця 4

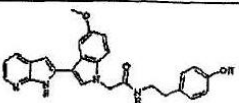

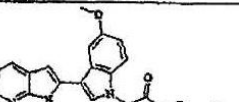

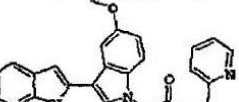

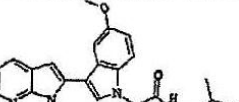

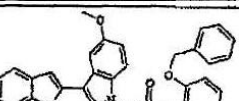

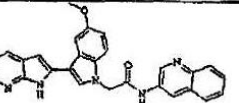

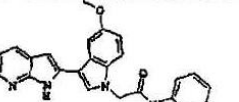

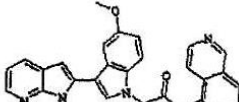

Структура і № прикладу	HNY <sup>1</sup> Y <sup>2</sup>	Молекулярна формула	РХ-МС: Спосіб С		Номенклатура
			[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>T</sub> (хв.)	
 Приклад 53 (a)		C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	375	3, 37	N-циклобутил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 Приклад 53 (b)		C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	429	2, 94	N-(3-імідазол-1-іл-пропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 Приклад 53 (c)		C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	373	3, 30	1-(2,5-дигідропірол-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 Приклад 53 (d)		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	403	3, 55	N-циклогексил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 Приклад 53 (e)		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	389	3, 46	N-циклопентил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 Приклад 53 (f)		C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	406	3, 93	N-(3-диметиламіно-пропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід

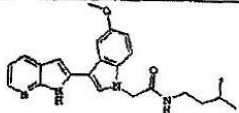

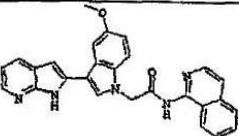

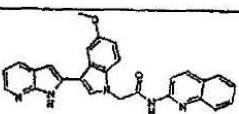

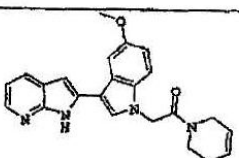

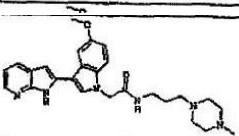

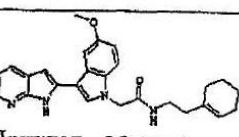

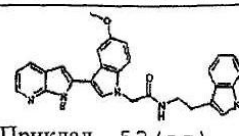

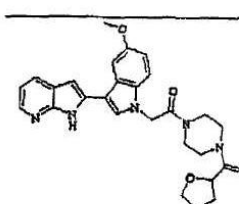
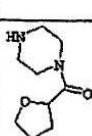
 <p>Приклад 53 (g)</p>		C25H28N4O4	449	3, 20	метиловий ефір 6-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетиламіно]-гексанової кислоти
 <p>Приклад 53 (h)</p>		C28H33N5O2	472	2, 72	1-[1,4']біпіперидиніл-1'-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (i)</p>		C24H28N4O2	405	3, 52	N-(3,3-диметилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (j)</p>		C23H26N4O3	407	3, 07	N-(3-етоксипропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (k)</p>		C25H28N4O2	417	3, 52	1-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (l)</p>		C21H19N5O2	406	2, 81	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-оксоізоксазолідин-4-іл)ацетамід
 <p>Приклад 53 (m)</p>		C28H26ClN5O2	500	3, 71	1-[4-(4-хлорфеніл)-піперазин-1-іл]-2-(5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон

Приклад 53 (n)			C23H24N4O3	405	2, 83	1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
Приклад 53 (o)			C21H20N4O2S	393	3, 13	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-тіазолідин-3-іл]етанон
Приклад 53 (p)			C31H31N5O2	506	3, 06	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(3-фенілаліл)-піперазин-1-іл]етанон
Приклад 53 (q)			C23H20N4O3	401	3, 18	N-фуран-2-ілметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
Приклад 53 (r)			C25H23N5O2	426	2, 6	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піридин-4-ілетил)-ацетамід
Приклад 53 (s)			C25H28N4O2	417	3, 57	N-циклопропілметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-пропілацетамід
Приклад 53 (t)			C26H30N4O2	431	3, 64	N-(1-циклогексилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід
Приклад 53 (u)			C25H23N5O2	426	2, 47	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-метил-N-піридин-3-ілметилацетамід

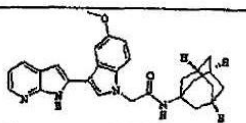
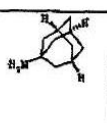
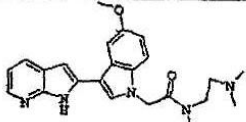

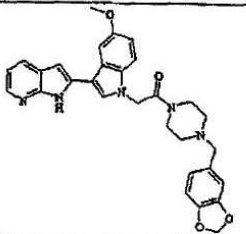
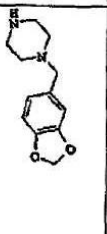
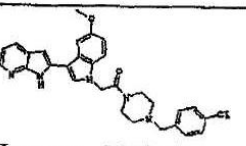
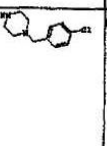
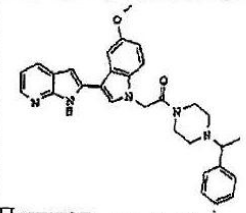
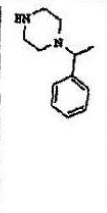
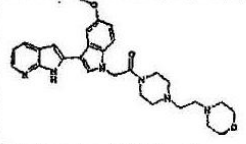
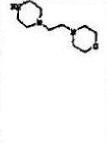
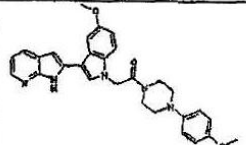
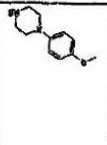
Приклад 53 (v)			C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	480	3, 29	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(4-метатолілпіперазин-1-іл)етанон
Приклад 53 (w)			C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	457	3, 30	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-фенілсульфанілетил)-ацетамід
Приклад 53 (x)			C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	482, 2	2, 67	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(4-морфолін-4-іл-феніл)-ацетамід
Приклад 53 (y)			C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	361 и 721 [2M+H] <sup>+</sup>	2, 76	N-циклопропіл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
Приклад 53 (z)			C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	404	2, 42	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(3-метилпіперазин-1-іл)етанон
Приклад 53 (aa)			C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	479, 3	3, 88	N-(4-циклогексилфеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
Приклад 53 (ab)			C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	417, 3	3, 30	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-метилциклогексил)ацетамід
Приклад 53 (ac)			C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	417	3, 26	N-циклогексилметил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід

 <p>Приклад 53(ad)</p>		C22H22N4O2	429	2, 41	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-піролідин-1-ілетанон
 <p>Приклад 53(ae)</p>		C22H21N5O3	432	2, 65	4-{2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетил}-піперазин-2-он
 <p>Приклад 53(af)</p>		C24H25N5O3	432 и 863 [2M+H] <sup>+</sup>	2, 83	4-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетил]-3,3-диметил-піперазин-2-он
 <p>Приклад 53(ag)</p>		C23H23N5O3	418	2, 79	4-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетил]-1-метилпіперазин-2-он
 <p>Приклад 53(ah)</p>		C22H22N4O2S	407	3, 22	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілетанон
 <p>Приклад 53(ai)</p>		C26H24N4O3	441	3, 13	N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53(aj)</p>		C24H26N4O3	419	3, 19	1-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53(ak)</p>		C29H31N5O2	482	2, 88	N-(4-діетиламінометилфеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід

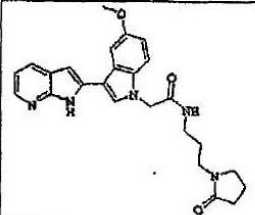

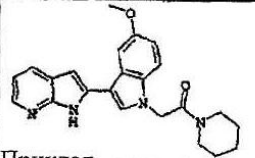
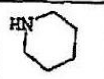
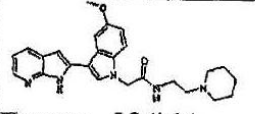

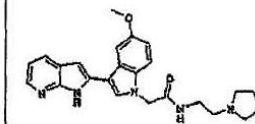
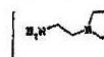
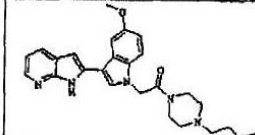
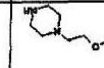
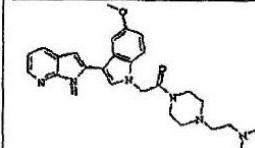
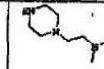
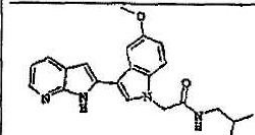

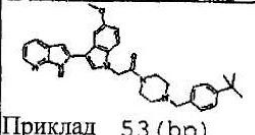
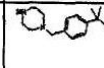
 <p>Приклад 53(al)</p>		C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	441	3, 08	N-[2-(4-гідроксифеніл)-етил]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53(am)</p>		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	405	3, 01	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ацетамід
 <p>Приклад 53(an)</p>		C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	412	2, 68	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-піридин-2-ілметил-ацетамід
 <p>Приклад 53(ao)</p>		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	391	3, 36	N-(1,2-диметилпропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53(ap)</p>		C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	504	3, 25	N-(3-бензилоксипіридин-2-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53(aq)</p>		C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	448	3, 05	2-(5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл)-N-хінолін-3-ілцетамід
 <p>Приклад 53(ar)</p>		C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	448	3, 49	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-хінолін-8-ілцетамід
 <p>Приклад 53(as)</p>		C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	448	2, 76	N-ізохінолін-5-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід

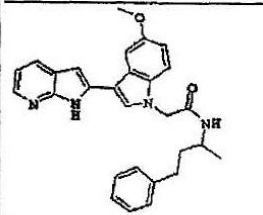

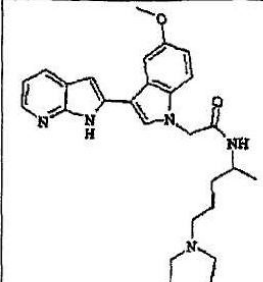
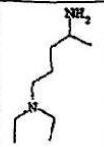
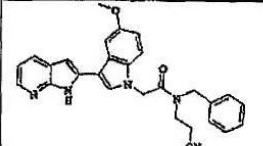
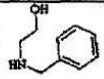
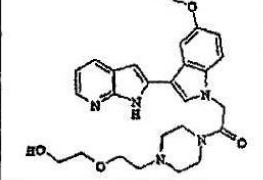

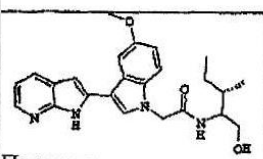
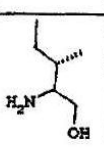
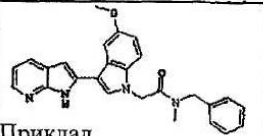
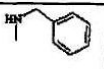
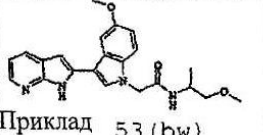
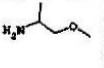
 <p>Приклад 53(at)</p>		C23H26N4O2	391	3, 42	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-метилбутил)-ацетамід
 <p>Приклад 53(au)</p>		C27H21N5O2	448	2, 97	N-ізохінолін-1-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід
 <p>Приклад 53(av)</p>		C27H21N5O2	448	3, 29	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-хінолін-2-ілцетамід
 <p>Приклад 53(aw)</p>		C23H22N4O2	387 и 773 [2M+H] <sup>+</sup>	3, 28	1-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53(ax)</p>		C26H32N6O2	461	2, 55	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]ацетамід
 <p>Приклад 53(ay)</p>		C26H28N4O2	429	3, 62	N-(2-циклогекс-1-енілетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід
 <p>Приклад 53(az)</p>		C28H25N5O2	464	3, 41	N-[2-(1H-індол-3-іл)-етил]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53(ba)</p>		C27H29N5O4	488	2, 94	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(тетрагідрофуран-2-карбоніл)піперазин-1-іл]етанон

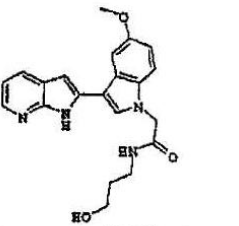

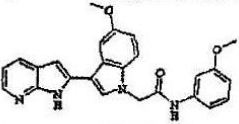
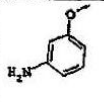
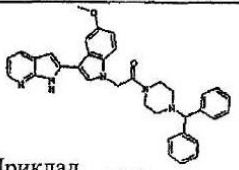
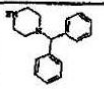
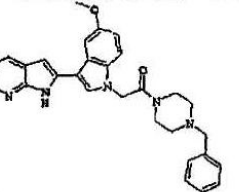
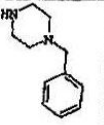
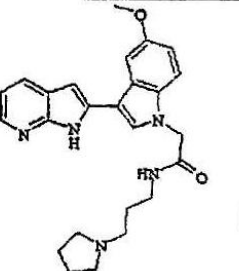
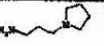
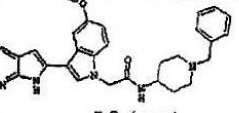
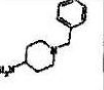
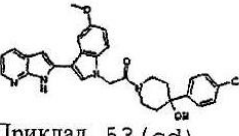
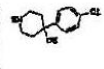


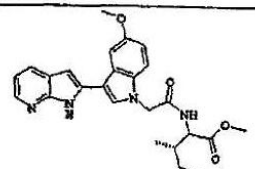
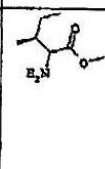
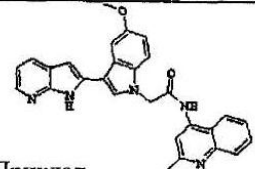
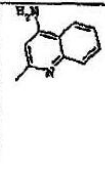
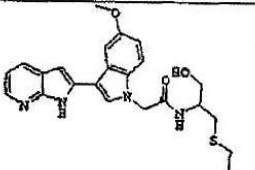
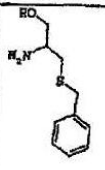
 <p>Приклад 53 (bb)</p>		C28H30N4O2	455	3, 84	N-адамантан-1-іл-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bc)</p>		C23H27N5O2	406	2, 72	N-(2-диметиламіноетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-метилацетамід
 <p>Приклад 53 (bd)</p>		C30H29N5O4	524	2, 92	1-(4-бензо[1,3]діоксол-5-ілметилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (be)</p>		C29H28ClN5O2	514	3, 03	1-[4-(4-хлорбензил)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bf)</p>		C30H31N5O2	494	2, 94	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bg)</p>		C28H34N6O3	503	2, 61	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-[4-(2-морфолін-4-ілетил)піперазин-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bh)</p>		C29H29N5O3	496	3, 16	1-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон



 <p>Приклад 53 (bi)</p>		C25H27N5O3	446	3, 26	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-[3-(2-окспіролідін-1-іл)пропіл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bj)</p>		C23H24N4O2	389	3, 26	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-піперидин-1-ілетанон
 <p>Приклад 53 (bk)</p>		C25H29N5O2	432	2, 71	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піперидин-1-ілетил)ацетамід
 <p>Приклад 53 (bl)</p>		C24H27N5O2	418	2, 66	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-піролідін-1-ілетил)ацетамід
 <p>Приклад 53 (bm)</p>		C25H29N5O3	448	2, 68	1-[4-(2-метоксіетил)-піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bn)</p>		C26H32N6O2	461	2, 59	1-[4-(2-диметиламіноетил)піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bo)</p>		C22H24N4O2	377	3, 27	N-ізобутил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bp)</p>		C33H37N5O2	536	3, 20	1-[4-(4-трет-бутилбензил)піперазин-1-іл]-2-[5-метилокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон

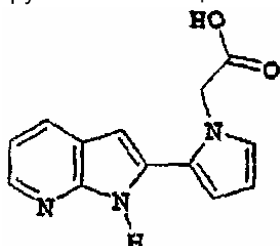
 <p>Приклад 53 (bq)</p>		C28H28N4O2	453	3, 63	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(1-метил-3-феніл-пропіл)ацетамід
 <p>Приклад 53 (br)</p>		C27H35N5O2	462	2, 74	N-(4-діетиламіно-1-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bs)</p>		C27H26N4O3	455	3, 33	N-бензил-N-(2-гідроксіетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bt)</p>		C26H31N5O4	478	2, 65	1-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етил]піперазин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (bu)</p>		C24H28N4O3	421	3, 19	N-(1-гідроксиметил-2-метилбутил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bv)</p>		C26H24N4O2	425	3, 52	N-бензил-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-індол-1-іл]-N-метилацетамід
 <p>Приклад 53 (bw)</p>		C22H24N4O3	393	3, 05	N-(2-метокси-1-метилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід

 <p>Приклад 53 (bx)</p>		C21H22N4O3	379 и 757 [2M+H] <sup>+</sup>	2, 79	N-(3-гідроксипропіл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетамід
 <p>Приклад 53 (by)</p>		C25H22N4O3	427	3, 45	N-(3-метоксифеніл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (bz)</p>		C35H33N5O2	556	3, 25	1-(4-бензгідрилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (ca)</p>		C29H29N5O2	480	2, 9	1-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 53 (cb)</p>		C25H29N5O2	432	2, 67	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(3-піролідин-1-ілпропіл)ацетамід
 <p>Приклад 53 (cc)</p>		C30H31N5O2	494	2, 89	N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід
 <p>Приклад 53 (cd)</p>		C29H27ClN4O3	515	3, 50	1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон

 <p>Приклад 53 (ce)</p>		C25H28N4O4	449	3, 44	метильовий ефір 2-[2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-ацетиламіно]-3-метилпентанової кислоти
 <p>Приклад 53 (cf)</p>		C28H23N5O2	462	2, 89	2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(2-метилхінолін-4-іл)ацетамід
 <p>Приклад 53 (cg)</p>		C28H28N4O3S	501	3, 40	N-(2-бензилсульфаніл-1-гідроксиметилетил)-2-[5-метокси-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]ацетамід

## Приклад 54

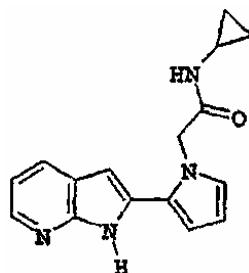
[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]оцтова кислота, A2-B316, продукт комбінації групи A2 в таблиці 1 і B116 в таблиці 2:



Суспензію трет-бутилового ефіру [2-(1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]оцтової кислоти [400мг, порівняльний приклад 76] в метанольному розчині гідроксиду калію (15,4мл, 100мг/мл) перемішують протягом 19 годин при кімнатній температурі, потім обробляють дихлорметаном (15мл). Суміш розтирають з водною хлористоводневою кислотою (1н), доводячи рН до 2, потім декантують. Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном (10мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (15мл) і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (137мг). РХ-МС: спосіб С:  $R_T=2,20$ хв., 242,1  $[M+H]^+$  і 198,1 (декарбоксильований фрагмент).

## Приклад 55

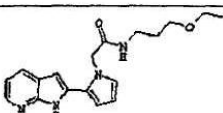
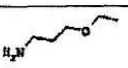
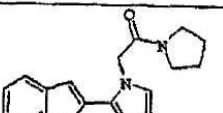
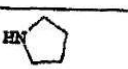
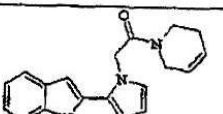

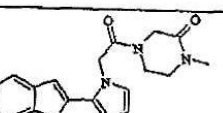
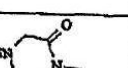
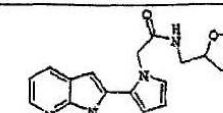

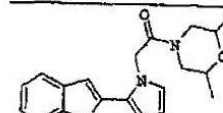
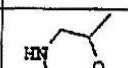
2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-1-циклопропіламіно)етанон:

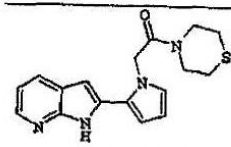
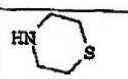
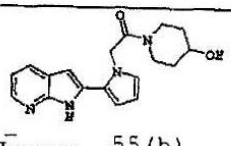
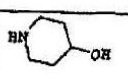
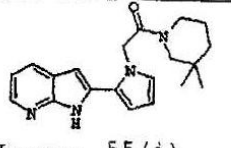
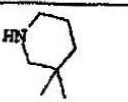
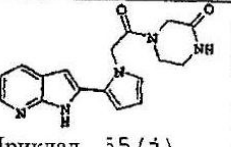
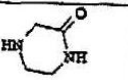
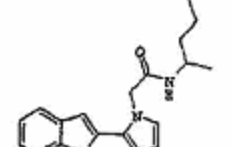
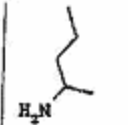
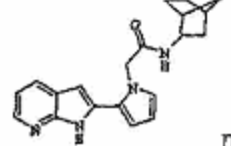
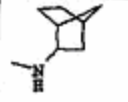
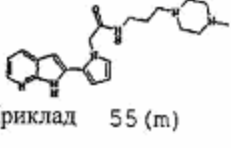
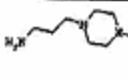


Суміш [2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]оцтової кислоти [10мг, приклад 54] і гексафторфосфату 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (15,7мг) в безводному диметилформаміді (0,2мл) перемішують протягом 1 години, потім обробляють циклопропіламіном (5,68мкл) і діізопропілетиламіном (7,16мкл) в безводному диметилформаміді (0,226мл). Після перемішування протягом ще 15 годин неочищену суміш піддають очищенню за допомогою РХ-МС з відтинанням фракцій, одержуючи вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: Спосіб С:  $R_T=2,44$ хв., 281  $[M+H]^+$  і 224 (фрагмент, відповідний розриву амідного зв'язку).

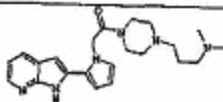
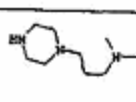
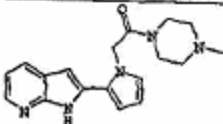
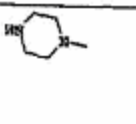
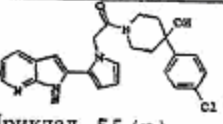
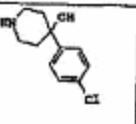
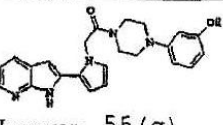
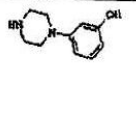
За способом прикладу 55, але замінюючи циклопропіламін відповідним заміщеним аміном формули  $-NY^1Y^2$ , одержують сполуки прикладів 55(a)-55(q) в таблиці 5. В спектрах РХ-МС прикладів 55(a)-55(q) основним іоном є 224 (фрагмент, відповідний розриву амідного зв'язку).

Таблиця 5

Структура і № прикладу	-HNY <sup>1</sup> Y <sup>2</sup>	Молекуляр- на формула	РХ-МС: Спосіб С		Номенклатура
			[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>T</sub> (хв.)	
 Приклад 55 (a)		C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	327	2, 44	N-(3-етоксипропіл)-2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід
 Приклад 55 (b)		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	295	2, 40	1-піролідин-1-іл-2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон
 Приклад 55 (c)		C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	307	2, 56	1-(3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)-2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-етанон
 Приклад 55 (d)		C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	338	2, 09	1-метил-4-{2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-піроло-1-іл]-ацетил} піперазин-2-он
 Приклад 55 (e)		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	325	2, 33	2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)ацетамід
 Приклад 55 (f)		C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	339	2, 51	1-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-2-[2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон

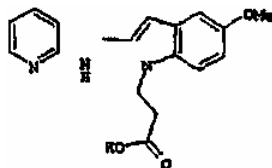
 <p>Приклад 55 (g)</p>		C17H18N4OS	327	2, 52	2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілетанон
 <p>Приклад 55 (h)</p>		C18H20N4O2	325	2, 10	1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 55 (i)</p>		C20H24N4O	337	2, 94	1-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-етанон
 <p>Приклад 55 (j)</p>		C17H17N5O2	324	2, 02	3-{2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-ацетил}піперазин-2-он
 <p>Приклад 55 (k)</p>		C18H22N4O	311	3, 00	N-(1-метилбутил)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]-ацетамід
 <p>Приклад 55 (l)</p>		C20H22N4O	335	3, 11	N-біцикло[2,2,1]-гепт-2-іл-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-пірол-1-іл]-ацетамід
 <p>Приклад 55 (m)</p>		C21H28N6O	381	2, 18	N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]ацетамід



 <p>Приклад 55 (n)</p>		C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O	395	2, 12	1-[4-(3-диметиламінопропіл)піперазин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 55 (o)</p>		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O	324	2, 15	1-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 55 (p)</p>		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	435	3, 19	1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон
 <p>Приклад 55 (q)</p>		C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	402	2, 74	1-[4-(3-гідроксифеніл)піперазин-1-іл]-2-[2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)пірол-1-іл]етанон

## Приклад 56

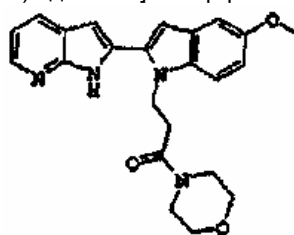
3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]пропіонова кислота:



Суміш метилового ефіру 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]пропіонової кислоти [100мг, порівняльний приклад 77] і гідроксиду калію [352 мг] в метанолі (3,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 21,5 години. Потім реакційну суміш випаровують, залишок знов суспендують в дихлорметані (10мл) і додають воду (5мл). Суміш розтирають з 1н водною хлористоводневою кислотою до pH 2. Одержаний залишок відфільтровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (46мг) у вигляді кремової твердої речовини. РХ-МС: Спосіб С: R<sub>T</sub>=2,76хв., 336,14 [M+H]<sup>+</sup> і 224 (фрагмент основної інтенсивності, відповідний руйнуванню амідного зв'язку).

## Приклад 57

3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-морфолін-4-ілпропан-1-он:

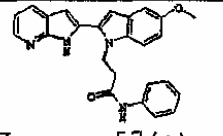

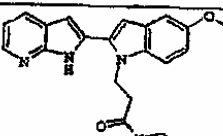

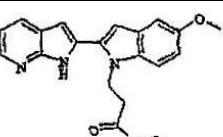

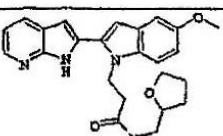

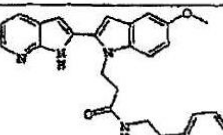

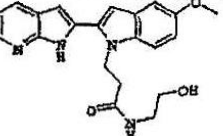



Суміш 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]пропіонової кислоти [10мг, приклад 56] і гексафторфосфату 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію (11,2мг) в безводному диметилформаміді (0,41 л) перемішують протягом 45 хвилин, потім обробляють розчином морфоліну (5,23мкл) і діізопропілетиламіну (5,24мкл) в безводному диметилформаміді (0,126мл). Реакційну суміш перемішують протягом ще 15 хвилин, потім очищують, використовуючи РХ-МС з відтинанням фракцій, одержуючи вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: спосіб С: R<sub>T</sub>=2,78хв., 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

За способом прикладу 57, але замінюючи морфолін відповідним заміщеним аміном формули

ННУ<sup>1</sup>У<sup>2</sup>, одержують сполуки прикладів 57(а)-57(ф), які представлені в таблиці 6.

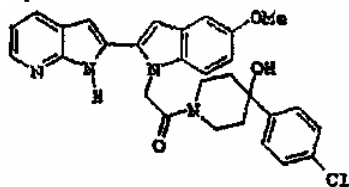
Таблиця 6

Структура і № прикладу	ННУ <sup>1</sup> У <sup>2</sup>	Молекуляр- на формула	РХ-МС: Спосіб С		Номенклатура
			[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>T</sub> (хв.)	
 Приклад 57 (а)		C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	411, 2	3, 18	3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-фенілпропіонамід
 Приклад 57 (b)		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	421, 2	3, 07	3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-індол-1-іл]-1-тіоморфолін-4-ілпропан-1-он
 Приклад 57 (c)		C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	418, 2	2, 42	3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)-пропан-1-он
 Приклад 57 (d)		C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	419	3, 13	3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-пропіонамід
 Приклад 57 (e)		C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	455	3, 13	N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]-пропіонамід
 Приклад 57 (f)		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	379 и 757 [2M+H] <sup>+</sup>	2, 67	N-(2-гідроксіетил)-3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонамід



## Приклад 58

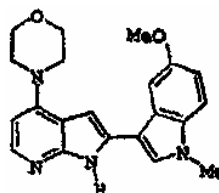
1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)індол-1-іл]етанон:



Розчин трет-бутилового ефіру 3-[5-метокси-2-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]оцтової кислоти [22,6мг, порівняльний приклад 78] в метанольному розчині гідроксиду калію (742мкл, 100мг/мл) перемішують протягом 15 годин при кімнатній температурі і потім випаровують. Залишок суспендують в дихлорметані (1мл), обробляють водою і потім водною хлористоводневою кислотою (1н) доти, доки рН розчину не досягне 1. Органічну фазу декантують, потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок суспендують в безводному диметилформаміді (1,27мл) і суміш обробляють гексафторфосфатом 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1Д,3,3-тетраметилуранію (32мг). Після перемішування протягом 1 години суміш обробляють 4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидином (35,6мг) і діізопропілетиламіном (14,7мкл), перемішують протягом ще 15 годин, потім випаровують, використовуючи центрифугувальний випарник. Залишок суспендують в диметилсульфоксиді (3мл), і очищають, використовуючи РХ-МС з перемиканням за 6 ін'єкцій, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,5мг). РХ-МС: спосіб С:  $R_T=3,28$ хв., 515,1  $[M+H]^+$  і 304,1 (фрагмент основної інтенсивності, відповідний розриву амідного зв'язку).

## Приклад 59

2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-морфолін-4-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин. А20-В1-С1, продукт комбінації груп А20 в таблиці 1, В1 в таблиці 2 і С1 в таблиці 3:

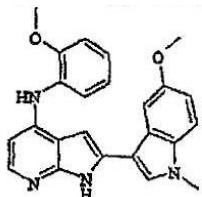
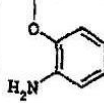
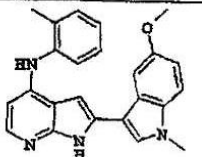
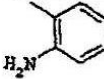
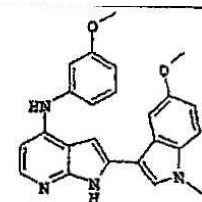
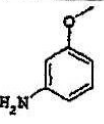
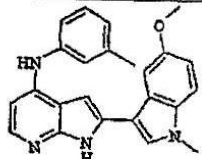
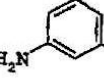
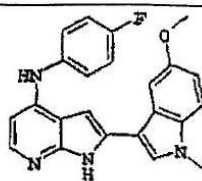
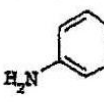
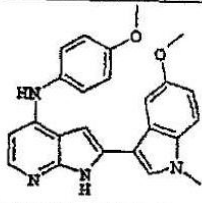
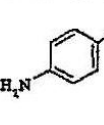
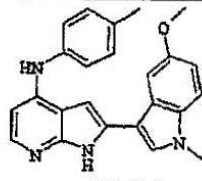
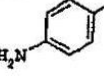


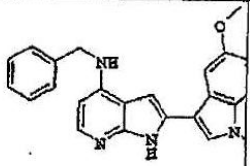

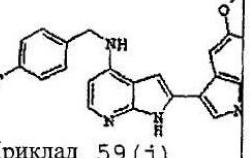
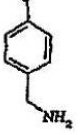
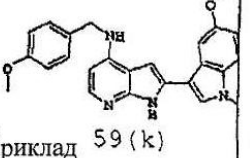
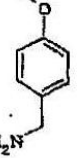
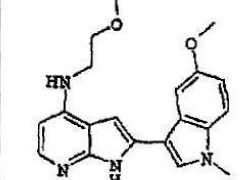
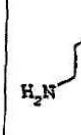
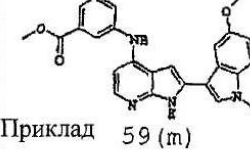
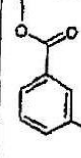
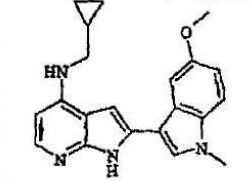
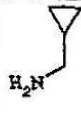
В ампулу, що містить карбонат цезію (153мг), додають (i) розчин 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину [50мг, порівняльний приклад 13(І)] в 1,2-диметоксietані (1мл), (ii) трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (15мг) в 1,2-диметоксietані (0,5мл), (iii) 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (42мг) в 1,2-диметоксietані (0,5мл) і (iv) морфолін (30мг). Суміш нагрівають при перемішуванні при 80°C протягом 15 годин, потім фільтрують через шар силікагелю, який потім промивають дихлорметаном і метанолом (1мл кожний). Об'єднаний фільтрат плюс промивні фракції випаровують, використовуючи центрифугувальний випарник. Залишок розчиняють в диметилсульфоксиді (1мл) і потім очищають, використовуючи РХ-МС з відтинанням фракцій (введення відповідає до 20мг неочищеної сполуки), одержуючи 4-(морфолін-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин, який знов суспендують в метанолі (2мл), і додають магнієві стружки (89мг, 15 еквівалентів з маси, визначеної після випаровування хроматографічного розчинника). Потім суспензію перемішують протягом 15 годин при кімнатній температурі, потім фільтрують на целіті. Фільтрат випаровують, залишок солюбілізують в диметилсульфоксиді і очищають за допомогою РХ-МС з перемиканням, одержуючи відповідно вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: Спосіб С:  $R_T=3,27$ хв., 363,3  $[M+H]^+$ .

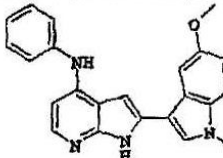
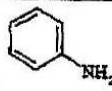
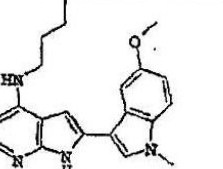
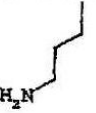
За способом прикладу 59, але замінюючи морфолін відповідним заміщеним аміном формули  $HNH^1Y^2$ , одержують сполуки прикладів 59(а)-59(р), які наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Структура і № прикладу	$HNH^1Y^2$	Молекулярна формула	РХ-МС: Спосіб С		Номенклатура
			$[M+H]^+$	$R_T$ (хв.)	
<p>Приклад 59 (а)</p>		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	361	3,72	2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-4-піперидин-1-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин

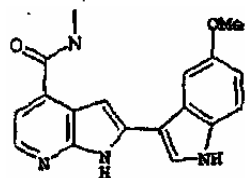
 Приклад 59 (b)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	399, 3	3, 59	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(2-метоксифеніл)амін
 Приклад 59 (c)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	383, 3	3, 68	2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-o-толіламін
 Приклад 59 (d)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	399, 3	3, 64	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(3-метоксифеніл)амін
 Приклад 59 (e)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	383, 2	3, 74	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-метатоліламін
 Приклад 59 (f)		C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O	387, 2	3, 62	(4-фторфеніл)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін
 Приклад 59 (g)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	399, 3	3, 60	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]-(4-метоксифеніл)амін
 Приклад 59 (h)		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	383, 3	3, 75	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]паратоліламін

 <p>Приклад 59 (i)</p>		C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	383, 3	3, 63	бензил[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін
 <p>Приклад 59 (j)</p>		C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O	401, 3	3, 68	(4-фторбензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]-піридин-4-іл]амін
 <p>Приклад 59 (k)</p>		C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	413, 3	3, 65	(4-метоксибензил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін
 <p>Приклад 59 (l)</p>		C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	351, 3	3, 23	(2-метоксіетил)-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]-піридин-4-іл]амін
 <p>Приклад 59 (m)</p>		C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	427, 3	3, 59	метиловий ефір 3-[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]-піридин-4-іламіно]бензойної кислоти
 <p>Приклад 59 (n)</p>		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	347	3, 55	циклопропілметил [2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін

 Приклад 59 (o)		C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	369, 2	3, 38	[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]феніламін
 Приклад 59 (p)		C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	349, 2	3, 43	бутил[2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл]амін

## Приклад 60

Метиламід 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти; A9-B2-C1, продукт комбінації групи A9 в таблиці 1, B2 в таблиці 2 і C1 в таблиці 3:

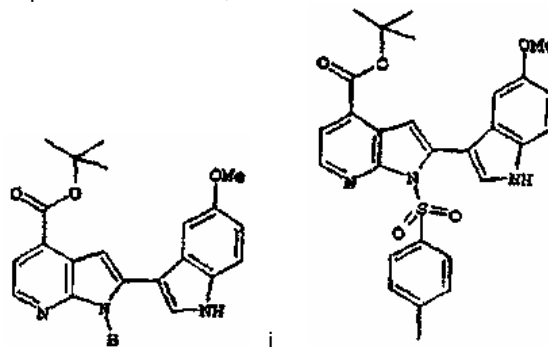


Розчин 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти [0,11г, приклад 15(t)] в диметилформаміді (5мл) при кімнатній температурі обробляють триетиламіном (0,048мл), метиламіном (0,19мл) і тетрафторборатом 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію. Реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливають у воду (20мл) і двічі екстрагують етилацетатом (20мл). Об'єднані екстракти промивають водою (5мл), сушать над сульфатом натрію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і етилацетату (49:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 321 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 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).

## Приклад 61 і порівняльний Приклад 101

Трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти і трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-

(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти;

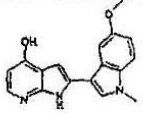
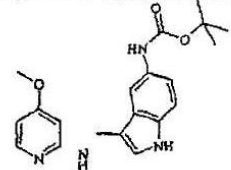
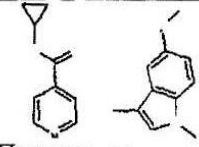
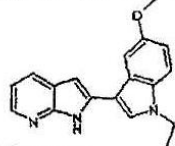
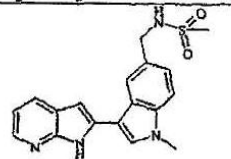
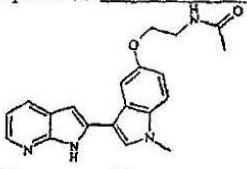
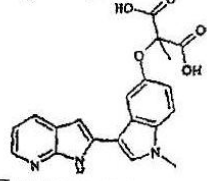
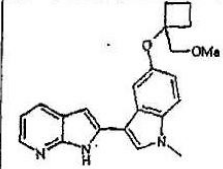


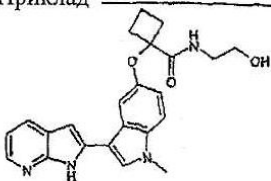
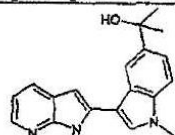
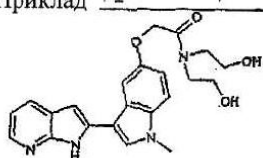
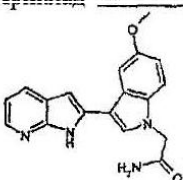
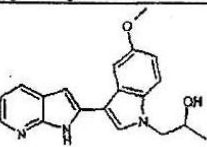
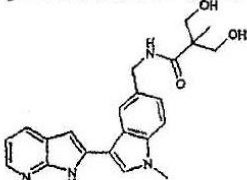
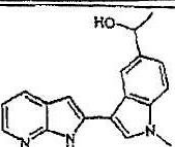
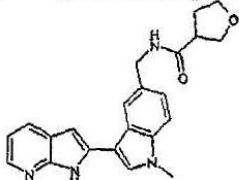
За способом порівняльного прикладу 67(a), але використовуючи 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1H-індол-3-боронову кислоту [порівняльний приклад 74(b)] і трет-бутиловий ефір 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти [порівняльний приклад 62(e)] і очищаючи неочищену суміш на хроматографічній колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (3:7, об./об.), одержують трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді жовто-коричневої твердої речовини; МС: 364 (МН<sup>+</sup>), і трет-бутиловий ефір 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти (порівняльний приклад 101) у вигляді масла жовто-зеленого кольору; МС: 518 (МН<sup>+</sup>).

## Приклади 62-126

Способами, описаними в даній заявці одержані наступні сполуки формули (I), які представлені в таблиці 8.

Таблиця 8

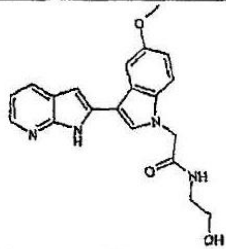
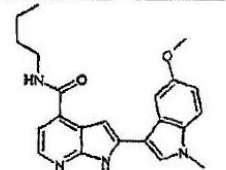
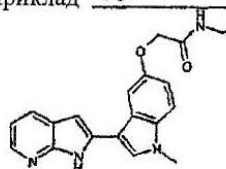
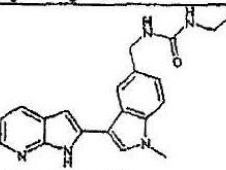
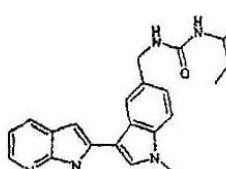
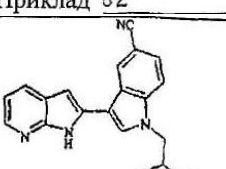
Структура і № прикладу	Т.пл. (°C)	Молекуляр- на формула	R <sub>F</sub>	РХ-МС: Спосіб D		Елемент- ний аналіз з % знайдено
				[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>T</sub> (хв)	
 Приклад 62		C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>		294	2, 35	
 Приклад 63		C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>		379	2, 55	
 Приклад 64		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		361	3, 63	
 Приклад 65		C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O		292	3, 75	
 Приклад 66	168- 170	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S		355		
 Приклад 67		C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0,15 a			
 Приклад 68	225- 226	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>			5, 86 ВЕРХ Спосіб А	
 Приклад 69	98-99	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>			8,15 ВЕРХ Спосіб А	

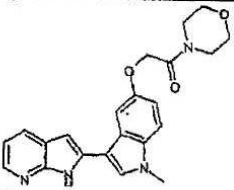
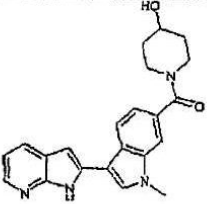
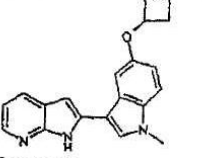
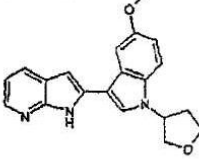
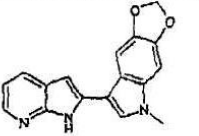
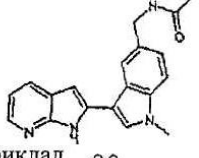
 <p>Приклад 70</p>	244- 245	C23H24N4O3	0,56 <sup>p</sup>			
 <p>Приклад 71</p>		C19H18N3		306		
 <p>Приклад 72</p>	175- 176	C22H24N4O4				C: 61, 63 H: 5,8 0 N: 13, 30
 <p>Приклад 73</p>	>299 розкл.	C18H16N4O2		321		
 <p>Приклад 74</p>		C19H19N3O2	0,15 <sup>a</sup>		6,44 ВЕРХ Спосіб А	
 <p>Приклад 75</p>		C22H24N4O3		393		
 <p>Приклад 76</p>	225- 227	C18H17N3O		292		
 <p>Приклад 77</p>		C22H22N4O2		375		

245

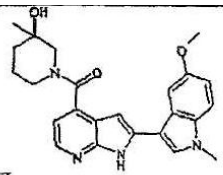
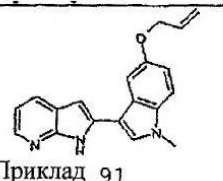
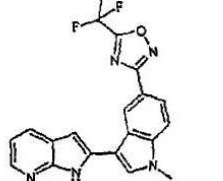
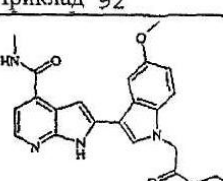
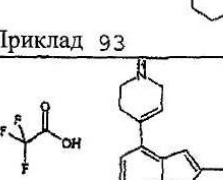
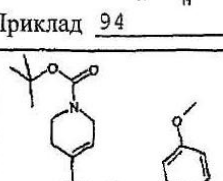
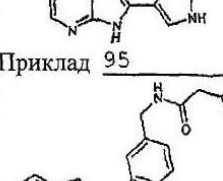
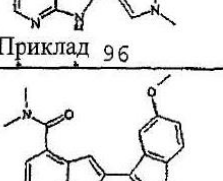
85660

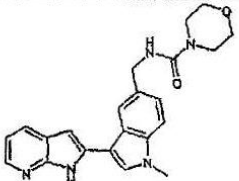
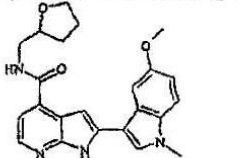
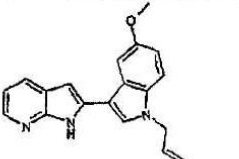
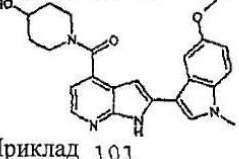
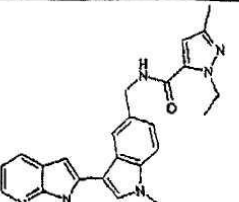
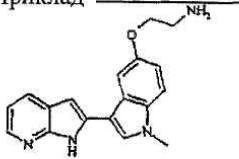
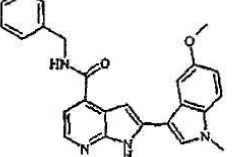
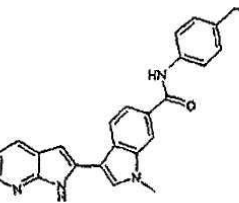
246

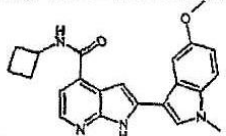
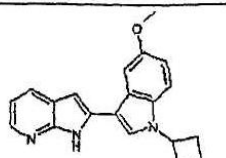
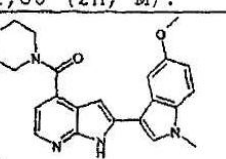
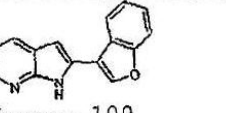
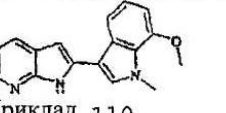
 <p>Приклад 78</p>		C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>				C: 61,30 H: 5,09 N: 14,04
 <p>Приклад 79</p>		C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		377	4,34	
 <p>Приклад 80</p>	231-232	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	0,61°			
 <p>Приклад 31</p>	>297 розкл	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O				
 <p>Приклад 82</p>	239-240	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>				
 <p>Приклад 83</p>	266-267	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O		317		

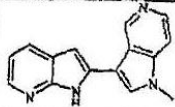
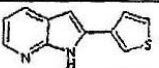
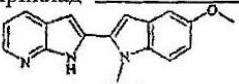
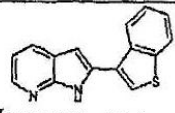
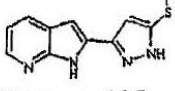
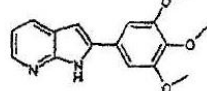
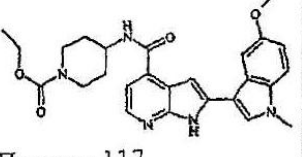
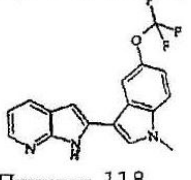
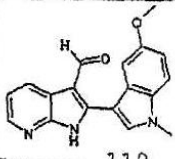
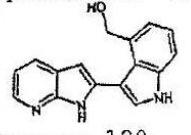
 <p>Приклад 84</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР <math>[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]</math>: <math>\delta</math>  11,80 (1H, c); 8,11  (1H, дд, <math>J=4,8, 1,4</math>  Гц); 7,92 (1H, c);  7,82 (1H, дд,  <math>J=8,0, 1,4</math> Гц);  7,45 (2H, м); 7,01  (1H, дд, <math>J=8,0, 4,8</math>  Гц); 6,94 (1H, дд,  <math>J=8,8, 2,4</math> Гц);  6,75 (1H, д, <math>J=2,0</math>  Гц); 4,91 (2H, c);  3,83 (3H, c); 3,65-  3,47 (8H, м).</p>		C22H22N4O3				
 <p>Приклад 85</p>	217- 200	C22H22N4O2		375		
 <p>Приклад 86</p>	205- 206	C20H19N3O				
 <p>Приклад 87</p>	199- 200	C20H19N3O2	0,12 d			
 <p>Приклад 88</p>		C17H13N3O2				C: 68,87 H: 4,10 N: 13,82
 <p>Приклад 89</p>		C19H18N4O		319		



 <p>Приклад 90</p>		C24H26N4O3		419	3,29	
 <p>Приклад 91</p>	189- 190	C19H17N3O	0,09 a			
 <p>Приклад 92</p>	247- 253	C19H12F3N5O		384		
 <p>Приклад 93</p>		C24H25N5O4		448	2,27	
 <p>Приклад 94</p>		C22H22N4O. C2HF3O2		359	2,05	
 <p>Приклад 95</p>		C26H28N4O3		459		
 <p>Приклад 96</p>	214- 215	C23H20N4OS				
 <p>Приклад 97</p>		C20H20N4O2			2,57	

 <p>Приклад 98</p>		C22H23N5O2	390		
 <p>Приклад 99</p>		C23H24N4O3	405	2, 72	
 <p>Приклад 100</p>	180- 181	C19H17N3O			
 <p>Приклад 101</p>		C23H24N4O3	405	2, 37	
 <p>Приклад 102</p>	249- 250	C24H24N6O	413		
 <p>Приклад 103</p>	100 розкл	C18H18N4O	0,05 e		
 <p>Приклад 104</p>		C25H22N4O2	411	4, 72	
 <p>Приклад 105</p>	298- 300	C25H23N5O3S	474		

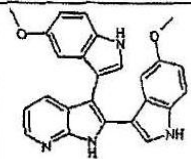
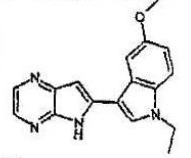
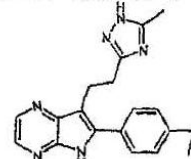
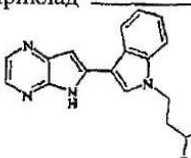
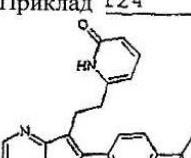
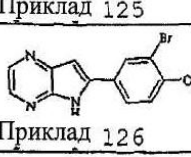
 <p>Приклад 106</p>		C22H22N4O2	375	2,89	
 <p>Приклад 107</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР <math>[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]</math>: <math>\delta</math> 11,75 (1H, c); 8,25 (1H, c); 8,11 (1H, дд, <math>J=4,8, 1,4</math> Гц); 7,85 (1H, дд, <math>J=7,8, 1,4</math> Гц); 7,46 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц); 7,42 (1H, д, <math>J=2,4</math> Гц); 7,01 (1H, дд, <math>J=7,8, 4,8</math> Гц); 6,87 (1H, дд, <math>J=8,8, 2,4</math> Гц); 6,78 (1H, д, <math>J=2,4</math> Гц); 4,99 (1H, квинт, <math>J=8,0</math> Гц); 3,86 (3H, c); 2,58-2,53 (2H, м), 1,93-1,88 (2H, м).</p>		C20H19N3O			
 <p>Приклад 108</p>	259-260	C22H22N4O2	391		
 <p>Приклад 109</p>	208-209	C15H10N2O	235		
 <p>Приклад 110</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР <math>[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]</math>: <math>\delta</math> 8,13 (1H, дд); 7,85 (1H, дд); 7,83 (1H, c); 7,57 (1H, дд); 7,08 (1H, т); 7,00 (1H, дд); 6,78 (1H, д); 6,73 (1H, д); 4,08 (3H, c); 3,93 (3H, c).</p>		C17H15N3O			

 Приклад 111	290- 291	C15H12N4				C: 62,33 H: 5,36 N: 19,27
 Приклад 112	224- 226	C11H8N2S		201		
 Приклад 113	234- 235	C17H15N3O				C: 73,17 H: 5,42 N: 15,22
 Приклад 114		C15H10N2S				
 Приклад 115	248- 250	C11H10N4S				C: 57,71 H: 4,27 N: 23,16 S: 13,22
 Приклад 116	179- 182	C16H16N2O3				
 Приклад 117		C26H29N5O4		476	2,84	
 Приклад 118	234- 235	C17H12F3N3O				C: 61,77 H: 3,63 N: 12,23 F: 16,81
 Приклад 119		C18H15N3O2				C: 69,12 H: 4,64 N: 13,29
 Приклад 120	288- 289	C16H13N3O				C: 72,20 H: 4,81 N: 15,73

257

85660

258

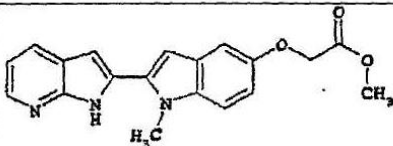
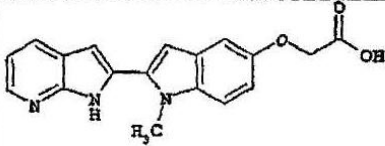
 Приклад 121		C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		409	2, 67	
 Приклад 122		C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O		293	1, 39	
 Приклад 123		C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub>		348	2, 47	
 Приклад 124		C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0, 1 <sup>г</sup>			C: 65, 72 H: 5, 51 N: 15, 67
 Приклад 125		C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O		373, 5	5, 96 ВЕРХ Спосіб А	
 Приклад 126		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O		303, 9	2, 37	

<sup>а</sup>етилацетат; <sup>б</sup>метанол/дихлорметан 1:9 об./об.; <sup>с</sup>метанол/етилацетат 1:9 об./об.; <sup>д</sup>пентан/етилацетат 1:2 об./об.; <sup>е</sup>метанол/етилацетат 1:4 об./об.; <sup>г</sup>ацетон/етилацетат 1:1 об./об.

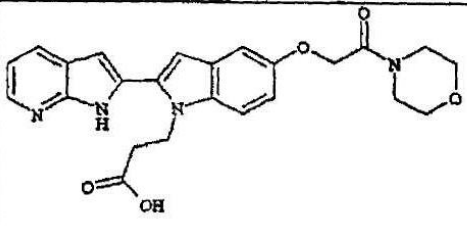
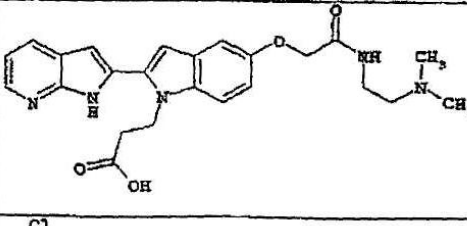
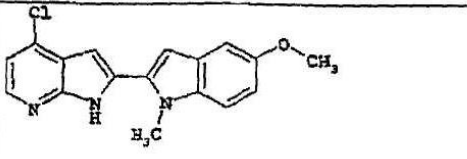
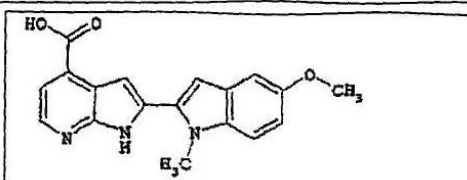
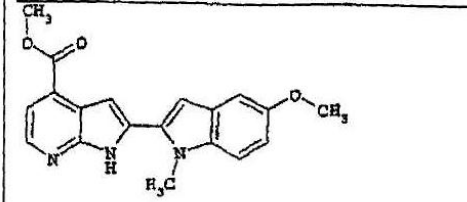
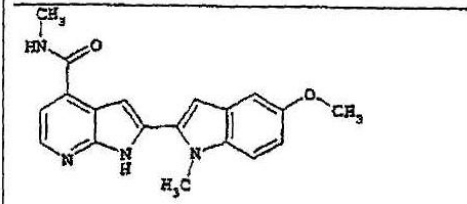
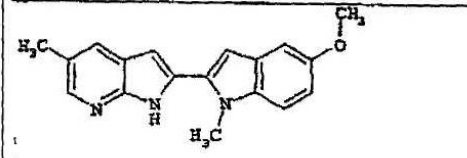
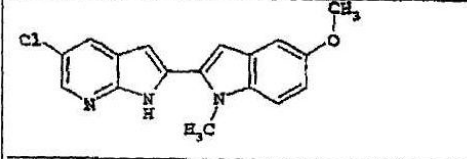
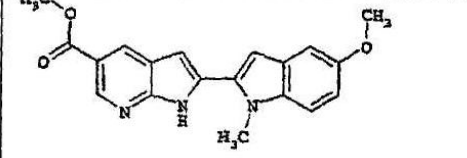
Приклад 127

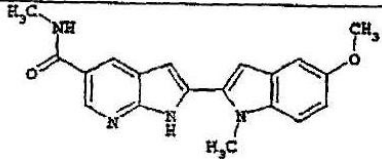
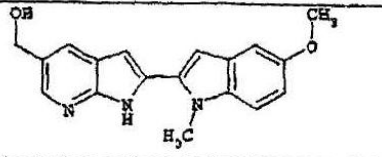
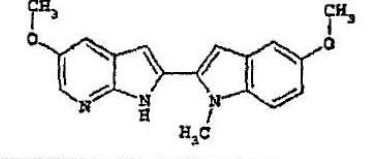
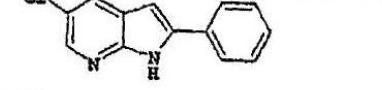
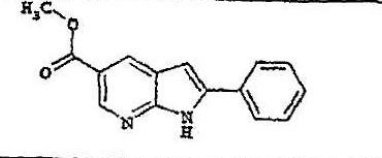
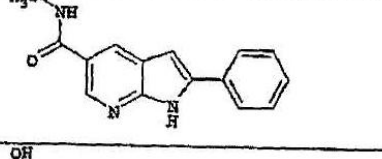
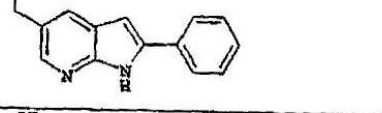
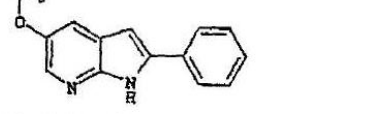
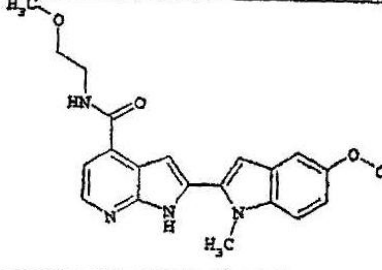
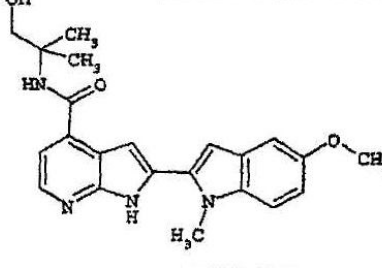
Наступні сполуки формули I в таблиці 9 можна одержати способами, описаними в заявці, що розглядається:

Таблиця 9

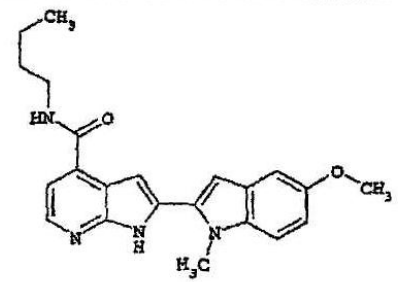
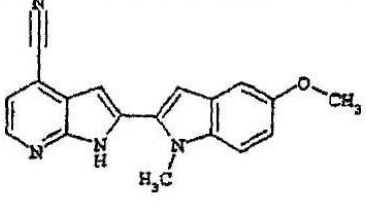
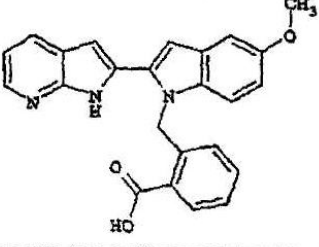
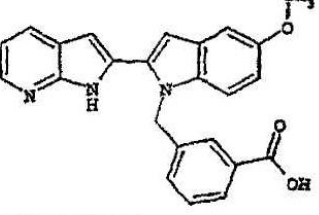
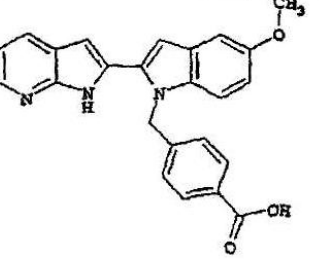
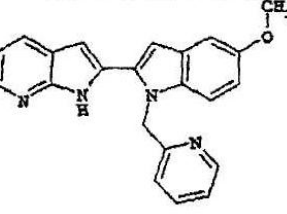
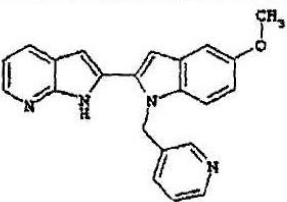
Структура	Номенклатура
	Метильний ефір [1-метил-2-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]оцтової кислоти
	[1-метил-2-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]оцтова кислота

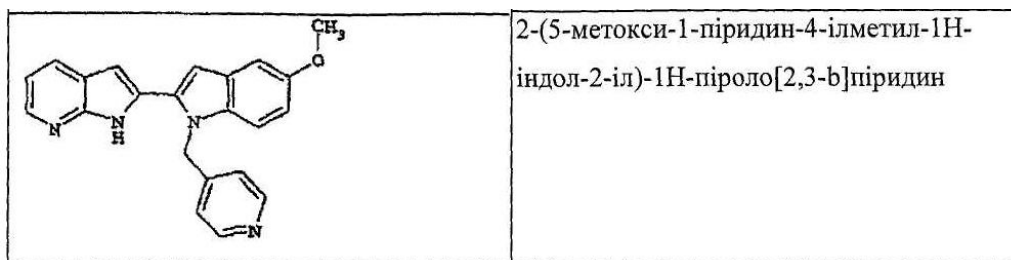
	N-(2-гідроксietил)-2-[1-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]ацетамід
	N,N-біс(2-гідроксietил)-2-[1-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]ацетамід
	2-[1-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]-1-морфолін-4-ілетанон
	N-(2-диметиламіноетил)-2-[1-метил-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-ілокси]оцтова кислота
	3-[5-метоксикарбонілметокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]-пропіонова кислота
	3-[5-карбонілметокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонова кислота
	3-[5-[(2-гідроксietилкарбамоїл)метокси]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонова кислота
	3-[5-[(біс-(2-гідроксietил)карбамоїл)-метокси]-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонова кислота

	3-[5-[(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)-2-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-2-іл)індол-1-іл]-пропіонова кислота
	3-[5-[(2-диметиламіноетилкарбамоїл)-метокси]-2-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-2-іл)індол-1-іл]пропіонова кислота
	4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин
	2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-карбонова кислота
	метилівий ефір 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-карбонової кислоти
	метиламід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-карбонової кислоти
	2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-5-метил-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин
	5-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин
	метилівий ефір 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-5-карбонової кислоти

	метиламід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти
	[2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл]метанол
	5-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин
	5-хлор-2-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин
	метиловий ефір 2-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти
	метиламід 2-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти
	(2-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-метанол
	5-метокси-2-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин
	(2-метоксіетил) амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти
	(2-гідрокси-1,1-диметилетил)амід 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти



	<p>бутиламід 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти</p>
	<p>2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил</p>
	<p>2-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-ілметил]бензойна кислота</p>
	<p>3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-ілметил]бензойна кислота</p>
	<p>4-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)індол-1-ілметил]бензойна кислота</p>
	<p>2-(5-метокси-1-піридин-2-ілметил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин</p>
	<p>2-(5-метокси-1-піридин-3-ілметил-1H-індол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин</p>



#### Порівняльний Приклад 1

(а) 5-метокси-1-метил-1H-індол-3-карбонітрил 5-метокси-і-метил-1H-індол-3-карбоксальдегід [76г, порівняльний приклад 2(а)] і гідроклорид гідроксиламіну (55,9г) перемішують разом в диметилформаміді (900мл) при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш залишають охолоджуватись, потім виливають у воду і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають водою, потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (53г) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору. Т.пл. 100-104°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,17 (1H, с); 7,54 (1H, д, J=9,0Гц); 7,09 (1H, д, J=2,4Гц); 6,97 (1H, дд, J=9,0 і 2,4Гц); 3,82 і 3,84 (6H, с).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 1(а) вище, але використовуючи 1-метил-5-фенілпіразол-3-карбальдегід [порівняльний приклад 53(b)] одержують 1-метил-3-ціано-5-фенілпіразол.

#### Порівняльний Приклад 2

(а) 5-метокси-1-метил-1H-індол-3-карбоксальдегід

Розчин 5-метоксііндол-3-карбоксальдегіду (80г) в диметилформаміді (1л) в атмосфері азоту обробляють порціями гідриду натрію (1г, 60% дисперсія в мінеральному маслі) протягом 15хв. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин суміш обробляють краплями метилйодидом (31,3мл) більше 10 хвилин і перемішування потім продовжують ще протягом 2 годин. Реакційну суміш обережно виливають у воду і потім екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, потім сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок розтирають з пентаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (76г) у вигляді коричневої твердої речовини. Т.пл. 133-134°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 9,86 (1H, с); 8,20 (1H, с); 7,60 (1H, д, J=2,6Гц); 7,50 (1H, д, J=8,9Гц); 6,96 (1H, дд, J=8,9 і 2,6Гц); 3,86 і 3,80 (6H, с).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи індол-3-карбонітрил, одержують 1-метил-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді безбарвної твердої кристалічної речовини. Т.пл. 61-63°C.

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи індол-5-карбонітрил, одержують 1-метил-1H-індол-5-карбонітрил у вигляді безбарвної твердої кристалічної речовини. Т.пл. 77-79°C.

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи індол-3-карбонітрил і (3-бромпропокси)трет-

бутилдиметилсилан, одержують 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді прозорого безбарвного масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,6 (дихлорметан). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 7,70 (1H, д, J=8Гц); 7,56 (1H, с); 7,39 (1H, д, J=8Гц); 7,27 (1H, т, J=8Гц); 7,22 (1H, т, J=8Гц); 4,25 (2H, т, J=6Гц); 3,49 (2H, т, J=6Гц); 1,95 (2H, квінтет, J=6Гц); 0,87 (9H, с); 0,00 (6H, с).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи 5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 1(а)] і (3-бромпропокси)трет-бутилдиметилсилан, одержують 1-[3-трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,18 (1H, с); 7,55 (1H, д, J=9Гц); 7,09 (1H, д, J=2Гц); 6,95 (1H, дд, J=9 і 2Гц); 4,27 (2H, т, J=6Гц); 3,82 (3H, с); 3,53 (2H, т, J=6Гц); 1,95 (2H, квінтет, J=6Гц); 0,87 (9H, с); 0,00 (6H, с).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи індол-3-карбонітрил і (2-брометокси)трет-бутилдиметилсилан, одержують 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді прозорого безбарвного масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,65 (дихлорметан).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи 5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 1(а)] і бензилбромід, одержують і-бензил-5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді коричневої твердої речовини, МС: 263,22 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,8 (дихлорметан/метанол: 19/1).

(h) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи 5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 1(а)] і 2-брометоксидиметил-трет-бутилсилан, одержують 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-5-метоксі-1H-індол-3-карбонітрил у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, МС: 331,23 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,6 (пентан/етилацетат: 8/2).

(і) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи 1H-пірол-3-карбонітрил (одержаний за способом, описаним в [Tetrahedron Letters, 1972, 52, 5337-5340]), одержують 1-метил-1H-пірол-3-карбонітрил у вигляді масла коричневого кольору, МС: 107 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [CDCl<sub>3</sub>]: δ 7,09 (1H, м); 6,60 (1H, м); 6,40 (1H, м); 3,68 (3H, с).

(j) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи 1H-пірол-2-карбонітрил, одержують 1-метил-1H-пірол-2-карбонітрил у вигляді безбарвної рідини. МС: 106

(МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [CDCl<sub>3</sub>]: δ 6,80 (1H, м); 6,67 (1H, м); 6Д5(1H,м);3,79(3H,с).

(к) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2 (а) вище, але використовуючи 2-феніл-1H-пірол-4-карбонітрил (одержаний за способом, описаним в [Synthetic Communications, 25, (1995) 6, 795-802]), одержують 1-метил-2-феніл-1H-пірол-4-карбонітрил у вигляді кремової твердої речовини. Т.пл. 50-51°C. МС: 183 (МН<sup>+</sup>).

(л) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), але використовуючи 4-метокси-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин (порівняльний приклад 39), одержують 4-метокси-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин у вигляді темного масла. ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=9,49хв. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,50 (пентан/етилацетат: 1/1).

(м) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин (порівняльний приклад 12(г)) одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,39 (1H, д, J=4,4Гц); 7,71 (2H, д, J=7,2Гц); 7,63 (3H, м); 7,52 (2H, т, J=8,5Гц); 7,44 (3H, м); 7,29 (2H, д, J=7,2Гц); 6,94 (1H, с); 6,86 (1H, д, J=8,5Гц); 6,82 (1H, с); 3,86 (3H, с); 3,71 (3H, с); 2,29 (3H, с).

(н) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), але використовуючи трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти [порівняльний приклад 67(б)] і метилйодид, одержують трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді темного масла, яке використовують безпосередньо без додаткового очищення.

(о) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 67(д)] і метилйодид, одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин у вигляді масла жовто-коричневого кольору, яке використовують безпосередньо без додаткового очищення.

(р) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 70] і метилйодид, одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин.

(q) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2 (а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-метоксил-і-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти [порівняльний приклад 12(н)], одержують метиловий ефір 3-[4-метоксил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини кольору слонячої кістки. РХ-МС: Спосіб D: R<sub>T</sub>=3,26хв., 490 (МН<sup>+</sup>).

(г) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти [порівняльний приклад 12 (о)], одержують метиловий ефір 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. МС: 494 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=4,88хв.

(s) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 2(а), вище але використовуючи індол-3-карбонітрил і (2-бромметоксилетил)триметилсилан, одержують 1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-індол-3-карбонітрил. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,45 (1H, с); 7,73 (1H, дд); 7,66 (1H, дд); 7,38 (1H, м); 7,30 (1H, м); 5,64 (2H, с); 3,47 (2H, т); 0,9-0,8 (4H, м); -0,10 (9H, с).

#### Порівняльний Приклад 3

(а) 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-б]піразин

Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 2(д)], одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 12,1-12,2 (1H, шс); 8,27 (1H, д, J=2,7Гц); 8,14 (1H, с); 8,10, 7,59 (кожний 1H, д, J=7,8Гц); 8,09 (1H, д, J=2,7Гц); 7,29, 7,23 (кожний 1H, тд, J=7,1 і 1,1Гц); 6,96 (1H, с); 4,33 (2H, т, J=7,1Гц); 3,62 (2H, т, J=6,0Гц); 2,03 (2H, квінтет, J=6,2Гц); 0,89 (9H, с); 0,00 (6H, с). МС: 407 (МН<sup>+</sup>).

(b) Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропіл]-5-метокси-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 2(е)], одержують 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-пропіл]-5-метокси-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-б]піразин у вигляді твердої речовини, ТШХ: R<sub>F</sub>=0,4 (етилацетат/пентан: 1/1). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,27 (1H, д, 4Гц); 8,08 (2H, м); 7,50 (2H, м); 6,96 (1H, с); 6,91 (1H, дд, 6, 2Гц); 4,29 (2H, т, 6Гц); 3,89 (3H, с); 3,61 (2H, т, 6Гц); 2,00 (2H, м); 0,89 (9H, с); 0,03 (6H, с).

(с) Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 2(ф)], одержують 6-{1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси) етил]-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-б]піразин у вигляді твердої речовини ТШХ: R<sub>F</sub>=0,3 (етилацетат/пентан: 1/1). МС: 393 (МН<sup>+</sup>).

(d) Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-5-метокси-1H-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 2(п)], одержують 6-{1-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-етил]-5-метокси-1H-індол-3-іл]-5H-піроло[2,3-б]піразин у вигляді

коричневої твердої речовини, ТШХ:  $R_F=0,4$  (дихлорметан/метанол: 19/1). МС: 423 ( $MH^+$ ).

(е) Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи трет-бутиловий ефір 4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти [порівняльний приклад 75] і піддаючи продукт реакції хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання [від суміші етилацетату і гептану (1:1/ об./об.) до етилацетату], одержують трет-бутиловий ефір 4-[4-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-феніл]піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб А:  $R_T=3,42$  хв., 380 ( $MH^+$ ).

(ф) Діючи аналогічно прикладу 1(а), але використовуючи 1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-індол-3-карбонітрил [порівняльний приклад 2(s)], одержують 6-[1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-індол-3-іл]-5Н-піроло[2,3-*b*]піразин у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ТШХ  $R_F=0,20$  (етилацетат/пентан, 1:1).

Порівняльний Приклад 4

3-[3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-індол-1-іл]пропілбромід

До розчину 3-[3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)індол-1-іл]пропан-1-олу [1г, приклад 2(а)] і трибромистого вуглецю (1,59г) в дихлорметані (40мл) при кімнатній температурі додають розчин трифенілфосфіну (1,1г) в дихлорметані (10мл) за 2 хвилини. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 години, потім залишають на 18 годин і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яке використовують без додаткового очищення.

Порівняльний Приклад 5

Індолізін-1-карбонітрил

Суміш 2-піридилацетонітрилу (5г) і хлорацетальдегіду (4,42г, 50% ваг. розчин у воді) кип'яють зі зворотним холодильником в 1,4-діоксані (25мл) протягом 5,5 години. Реакційну суміш залишають охолоджуватись до кімнатної температури, потім випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом (100мл) і хлористоводневою кислотою (100мл, 1М). Водний шар екстрагують двічі етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (50мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,83г) у вигляді твердої безбарвної речовини. Т.пл. 53-54°C. МС: 143 ( $MH^+$ ).

Порівняльний Приклад 6

3-метиліндолізін-1-карбонітрил

Розчин пропіональдегіду (36мл) в діетиловому ефірі (200мл) і 1,4-діоксані (1,7мл) при 5°C в атмосфері азоту обробляють краплями бромом (24,7мл) протягом 2 годин, при цьому температуру підтримують 5°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують ще 30хв. і потім обережно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, потім концентрують

у вакуумі при 10°C і потім негайно додають до розчину 2-піридилацетонітрилу (8,36мл) в ацетоні (50мл). Одержану суміш кип'яють зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 6 годин, потім залишають стояти при кімнатній температурі протягом ночі і потім випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом (500мл) і хлористоводневою кислотою (100мл, 1М). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (100мл) і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:4, об./об.) і потім розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,0г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 98-100°C. МС: 157 ( $MH^+$ ).

Порівняльний Приклад 7

Натрій-1-формілпіперидин-2-карбоксилат

До розчину піперидин-2-карбонової кислоти (30г) в мурашиній кислоті (230мл) додають краплями оцтову ангідрид (147мл). Виникаюче виділення тепла регулюють охолодженням реакційної суміші на бані з сумішшю лід/вода. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин реакційну суміш розбавляють водою (20мл) і потім концентрують у вакуумі. Одержане масло розчиняють в суміші метанолу (50мл) і ацетонітрилу (500мл). Додають розчин гідроксиду натрію (10М, 23мл) і реакційну суміш перемішують протягом 8 годин. Одержаний осад відфільтровують, промивають ацетонітрилом і етилацетатом і сушать у вакуумній печі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку використовують негайно без додаткового очищення.

Порівняльний Приклад 8

5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-карбонітрил

До розчину натрій-1-формілпіперидин-2-карбоксилату (2,0г) (порівняльний приклад 7) в дихлорметані (50мл) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту додають паратолуолсульфонілхлорид (2,31г). Після перемішування протягом 10хв. в суміш краплями додають акрилонітрил (0,88мл) і триетиламін (1,5мл) і перемішування продовжують протягом ще 1 години, після чого додають другу порцію триетиламіну (1,0мл). Реакційну суміш перемішують протягом 18 годин і дихлорметан видаляють у вакуумі. Залишок вміщують у воду (50мл) і екстрагують етилацетатом (200мл). Об'єднані органічні екстракти випаровують у вакуумі і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:4, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,38г) у вигляді масла оранжевого кольору. МС: 147 ( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР [CDCl<sub>3</sub>]:  $\delta$  6,48 (1H, д,  $J=3,1$ Гц); 6,36 (1H, д,  $J=3,1$ Гц); 3,91 (2H, т,  $J=6,0$ Гц); 2,89 (2H, т,  $J=6,0$ Гц); 1,98 (2H, м); 1,88 (2H, м).

Порівняльний Приклад 9

(а) 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

До розчину 7-азаіндолу (25г), паратолуолсульфонілхлориду (44,5г) і каталітичної кількості тетрабутиламонійсульфату в безводному

толуолі (300мл) додають гідроксид натрію (160г в 500мл води). Двофазний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім двічі екстрагують толуолом (100мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, потім концентрують у вакуумі. Одержану тверду речовину розтирають з діетиловим ефіром, потім сушать при 60°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (39,74г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 136-138°C.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи 4-нітро-1H-піроло[2,3-b]піридин (одержаний за способом, описаним [A. Ippolito et al., J. Med. Chem. (1982), 25(10), 1258-61]), одержують 4-нітро-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді оранжевої твердої речовини. Т.пл. 145-146°C. ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=10,80x$ .

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи 4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин (порівняльний приклад 64), одержують 4-хлор-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. МС: 307 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [CDCl<sub>3</sub>]: 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) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержують 5-бром-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 138-140°C.

(e) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи 6-феніл-5H-піроло[2,3-b]піразин (порівняльний приклад 42), одержують 6-феніл-5-(1-толуол-4-сульфоніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,44 (1H, д, J=4,5Гц); 8,04 (2H, д, J=8,2Гц); 7,98 (1H, д, J=4,5Гц); 7,69 (2H, д, J=6,8Гц); 7,57 (т, J=6,2, 1,8Гц); 7,51 (1H, т, J=6,8, 1,8Гц); 7,44 (2H, д, J=8,2Гц); 7,42 (1H, д, J=4,5Гц); 6,92 (1H, д, J=4,5Гц).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи трет-бутиловий ефір 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти [порівняльний приклад 68], одержують трет-бутиловий ефір 1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридинкарбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 373 (МН<sup>+</sup>).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a), але використовуючи 4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 67(c)], одержують 4-(піридин-3-іл)-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 175-176°C МС: 350 (МН<sup>+</sup>).

(h) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a) вище, але використовуючи 3-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (одержаний за способом, описаним [D. Hands et al, Synthesis (1996), (7), 877-882]), одержують 3-метил-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді оранжевої твердої речовини. МС: EI (70eV); m/z=286 М<sup>+</sup> (40%); 221 (100%); 131 (45%); 104 (30%); 91 (60%).

(i) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a) вище, але використовуючи 4-(3,5-

диметилізоксазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 80], одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,60 (етилацетат/гептан, 1:1). МС: 368 (МН<sup>+</sup>).

(j) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 9(a) вище, але використовуючи метиловий ефір 1H-індол-5-карбонової кислоти, одержують метиловий ефір 1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 139-140°C.

Порівняльний Приклад 10

2-йод-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

Розчин 1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину [54,4г, порівняльний приклад 9(a)] в безводному тетрагідрофурани (1200мл), охолодженому до -75°C, обробляють розчином бутиллітію в гексанах (2,5М, 92мл) протягом 20 хвилин. Температуру розчину підтримують при -78°C протягом 30 хвилин, потім додають розчин йоду (101г) в тетрагідрофурани (600мл), доти, доки зберігається фарбування йодом забарвлення (приблизно 300мл). Суміш залишають повільно нагріватись до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розподіляють між етилацетатом (1000мл) і водою (500мл) і водний шар двічі екстрагують етилацетатом (500мл). Об'єднані органічні фракції об'єднують, сушать над сульфатом натрію і видаляють при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину жовтого кольору, яку розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79,6г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини Т.пл. 105-107°C. МС: 399 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 11

(a) трет-бутиловий ефір 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти Розчин 5-метоксііндолу (10г) в безводному диметилформаміді (150мл) при кімнатній температурі обробляють краплями бромом (4мл), стежачи за тим, щоб температура не підіймалась вище 30°C. Суміш обробляють негайно триетиламіном (28мл) і 4-диметиламінопіридином (0,5г), потім розчином ди-трет-бутилдикарбонату (18г) в безводному диметилформаміді (80мл) і перемішування продовжують протягом ще 4 годин. Реакційну суміш випаровують і залишок розподіляють між етилацетатом (250мл) і водою (200мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (100мл), потім насиченим розчином солі (100мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю пентану і етилацетату (19/1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,4г) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 111-112°C.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(a) вище, але використовуючи 5-ціаноліндол, одержують трет-бутиловий ефір 3-бром-5-ціаноліндол-1-карбонової кислоти, у вигляді сірої твердої речовини. Т.пл. 172-174°C. МС: 322 (МН<sup>+</sup>).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(а) вище, але використовуючи 5,6-диметоксііндол, одержують трет-бутиловий ефір 3-бром-5,6-диметоксііндол-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини бузкового кольору. ТШХ:  $R_f=0,6$  (пентан/етилацетат: 19/1).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(а) вище, але використовуючи 5-бензилокси-6-метоксііндол, одержаний за способом, описаним [Benigni, J.D. i Minnis, R.L., J. Heterocycl. Chem., 387, 2, 1965], одержують трет-бутиловий ефір 5-бензилокси-3-бром-6-метоксііндол-1-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 433 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=13,99xv$ .

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(а) вище, але використовуючи 5-аміноіндол і надлишок ди-трет-бутилдикарбонату, одержують трет-бутиловий ефір 3-бром-5-трет-бутоксикарбоніламіноіндол-1-карбонової кислоти, у вигляді масла оранжевого кольору. МС: 412 ( $MH^+$ ). ТШХ:  $R_f=0,8$  (пентан/етилацетат: 9/1).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(а) вище, але використовуючи метиловий ефір 1Н-індол-6-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 31], одержують 6-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,6-дикарбонної кислоти у вигляді фіолетової твердої речовини. Т.пл. 117-119°C. МС: 355 ( $MH^+$ ).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 11(а) вище, але використовуючи метиловий ефір 1Н-індол-5-карбонової кислоти, одержують 5-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,5-дикарбонної кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 320 ( $MH^+$ ), ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=4,54xv$ .

#### Порівняльний Приклад 12

(а) 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Розчин трет-бутилового ефіру 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти, що перемішується, [50г, порівняльний приклад 11(а)] в тетрагідрофурані (800мл) в атмосфері азоту обробляють трибутилборатом (49,5мл), потім охолоджують до -100°C і потім обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (94мл, 2,5М), підтримуючи при цьому температуру нижче -90°C. Після завершення додавання суміш залишають повільно нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години і гасять, додаючи лід (10г). Органічну частину видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом (500мл) і водою (400мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Одержану боронову кислоту, тверду речовину кремового кольору (28г), розчиняють в диметилформаміді (600мл) і розчин обробляють 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридином [38,3г, порівняльний приклад 10], потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200мл) і потім тетракіс(трифенілфосфін)паладієм[0] (3г). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім залишають охолоджуватись до кімнатної температури, потім концентрують для видалення диметилформаміду. Залишок розподіляють між водою (400мл) і

етилацетатом (500мл) і водний шар двічі екстрагують етилацетатом (300мл). Об'єднану органічну частину сушать над сульфатом натрію, потім випаровують. Смоли коричневого кольору, що залишилась, розтирають з етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (270г) у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору. МС: 418,43 ( $MH^+$ ).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 3-бром-5-ціаноіндол-1-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(b)], одержують 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонітрил у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 209-214°C. МС: 413 ( $MH^+$ ).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 3-бром-5,6-диметоксііндол-1-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(с)], одержують 2-(5,6-диметоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]гаридин у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 446 ( $MH^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 5-бензилокси-3-бром-6-метоксііндол-1-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(d)], одержують 2-(5-бензилокси-6-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 524 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=10,09xv$ .

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 3-бром-5-трет-бутоксикарбоніламіноіндол-1-карбонової кислоти [порівняльний приклад 11(е)], одержують трет-бутиловий ефір {3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іл}карбамінової кислоти у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС: 503 ( $MH^+$ ). ТШХ:  $R_f=0,62$  (пентан/етилацетат: 1/1).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а) вище, але використовуючи 6-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,6-дикарбонної кислоти, [порівняльний приклад 11(f)], одержують метиловий ефір 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-6-карбонної кислоти, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 214-216°C. МС: 446 ( $MH^+$ ).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а), але використовуючи 2-йод-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 62(d)], одержують 2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=11,63xv$ . МС: 494 ( $MH^+$ ).

(h) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(а), але використовуючи 4-хлор-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 62(b)], одержують 4-хлор-2-(5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді білої твердої речовини. МС: 452 ( $MH^+$ ).  $^1H$  ЯМР [ $CDCl_3$ ]:  $\delta$  8,4 (д, 1H); 7,6 (д, 2H); 7,5 (с, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,2 (д, 2H); 6,9 (м, 2H); 6,7 (с, 1H); 3,8 (с, 3H); 2,3 (с, 3H).

(i) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a), але використовуючи 2-йод-5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(c)], одержують 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин. МС: 494 ( $MH^+$ ).

(j) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a), але використовуючи 4-хлор-2-йод-1-(паратолуолсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(b)] і 4-трет-бутилфенілборонову кислоту, одержують 4-хлор-2-(4-трет-бутилфеніл)-1-(паратолуолсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді білої твердої речовини. МС: 439 ( $MH^+$ ). ТШХ:  $R_F=0,78$  (етилацетат/гептан, 1:1).

(к) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи 2-йод-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(g)], одержують 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,51$  (етилацетат/циклогексан 1:1). МС: EI (70 eV);  $m/z=431 M^+$  (45%); 276 (100%); 244 (30%).

(l) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(n)] і 5-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,5-дикарбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(g)], одержують метиловий ефір 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти, у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 155-156°C. ТШХ:  $R_F=0,32$  (етилацетат/гептан, 1:1).

(m) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(h)] і трет-бутиловий ефір 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(a)], одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,26$  (етилацетат/гептан 1:1), МС: 513 ( $MH^+$ ).

(n) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи 4-(метокси)-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(i)] і 5-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,5-дикарбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(g)], одержують метиловий ефір 3-[4-метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини МС: 476 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=4,72xv$ .

(o) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи 4-(хлор)-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(b)] і 5-метиловий ефір 1-трет-бутилового ефіру 3-броміндол-1,5-дикарбонової кислоти, [порівняльний приклад 11(g)], одержують

метиловий ефір 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 480 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб С):  $R_T=4,77xv$ .

(р) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a) вище, але використовуючи складний ефір [1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-індол-2-іл]трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 71] і комплекс метиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-індол-5-карбонової кислоти/3-боронова кислота [порівняльний приклад 85], починаючи з додавання боронової кислоти, одержують метиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти, у вигляді безбарвного масла. ТШХ:  $R_F=0,27$  (етилацетат/пентан, 1:1).

(q) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 12(a), але використовуючи трет-бутиловий ефір 6-бензилокси-3-йод-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти [порівняльний приклад 82], одержують 2-о(6-бензилокси-5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 222°C. ТШХ:  $R_F=0,33$  (циклогексан/етилацетат, 1/1).

#### Порівняльний Приклад 13

(a) етиловий ефір {5-метокси-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]індол-1-іл}оцтової кислоти

Розчин 2-(5-метоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [6,6г, порівняльний приклад 12(a)] в диметилформаміді (100мл), в атмосфері азоту обробляють гідридом натрію (700мг, 60% дисперсія в маслі). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин в суміш краплями додають етилхлорацетат (2,0мл, 23,75ммоль) і перемішування продовжують додатково протягом 4 годин. Реакційну суміш випаровують і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом натрію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,77г) у вигляді жовтої твердої речовини, МС: 504 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=11,88xv$ .

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(a) вище, але використовуючи метилйодид, одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 103-105°C. МС: 432 ( $MH^+$ ).

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(a) вище, але використовуючи 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонітрил [порівняльний приклад 12(b)] і метилйодид, одержують 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонітрил у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 189-191°C. МС: 427 ( $MH^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(a) вище, але використовуючи 2-(5,6-диметоксі-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(c)] і

метилйодид, одержують 2-(5,6-диметокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 462 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 11,22 (1H, c); 8,32 (1H, dd); 7,92 (1H, dd); 7,55 (2H, d); 7,45 (1H, c); 7,28 (1H, dd); 7,22 (2H, d); 7,00 (1H, c); 6,92 (1H, c); 6,75 (1H, c); 3,82 (3H, c); 3,72 (3H, c); 2,25 (3H, c).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 2-(5-бензилокси-6-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(d)] і метилйодид, одержують 2-(5-бензилокси-6-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді безбарвної твердої речовини МС: 538 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=11,57хв.

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір {3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-іл}карбамінової кислоти [порівняльний приклад 12(e)] і метилйодид, одержують трет-бутиловий ефір {3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-іл}карбамінової кислоти у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС: 517 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,7 (пентан/етилацетат: 1/1).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-6-карбонової кислоти [порівняльний приклад 12(f)] і метилйодид, одержують метиловий ефір 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-6-карбонової кислоти у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС: 460 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,6 (пентан/етилацетат: 1/1).

(h) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил (порівняльний приклад 100), одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил у вигляді жовтого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,40 (етилацетат/гептан, 1:1). МС: 457 (МН<sup>+</sup>).

(i) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 4-хлор-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(h)] і метилйодид, одержують 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 466 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [CDCl<sub>3</sub>]: δ 8,35 (д, 1H); 7,56 (д, 2H); 7,39 (с, 1H); 7,16-7,3 (м, 2H); 7,05 (д, 2H); 6,95-7,0 (м, 2H); 6,6 (с, 1H); 3,9 (с, 3H); 3,8 (с, 3H); 2,3 (с, 3H).

(j) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(l)] і метилйодид, одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 181-183°C. МС: 508 (МН<sup>+</sup>).

(k) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(k)] і метилйодид, одержують 2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,31 (етилацетат/циклогексан, 4:6). МС: EI (70eV); m/z=445 M<sup>+</sup> (45%); 290 (100%); 258 (25%).

(l) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 2-(1H-пірол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 67(g)] і метилйодид, одержують 2-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді твердої речовини кольору іржі. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,28 (дихлорметан). МС: EI (70eV); m/z=351 M<sup>+</sup> (45%); 196 (100%).

(m) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи метиловий ефір 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонової кислоти [порівняльний приклад 12(j)] і метилйодид, одержують метиловий ефір 3-[4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1H-індол-5-карбонової кислоти, який використовують безпосередньо в реакції прикладу 15(m).

(n) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(k)] і метилйодид, одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-(5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтого масла, яке використовують негайно без додаткового очищення. МС: 527 (МН<sup>+</sup>), ТШХ R<sub>F</sub>=0,35 (етилацетат/гептан 1:1).

(o) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а) вище, але використовуючи трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 101] і етил йодид, одержують трет-бутиловий ефір 2-(1-етил-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді масла коричневого кольору, яке використовують безпосередньо в реакції прикладу 41(c). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,60 (етилацетат/гептан, 1:1).

(p) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а), але використовуючи 2-(6-бензилокси-5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(q)] і метилйодид, одержують 2-(6-бензилокси-5-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,41(дихлорметан/етилацетат, 37/3). МС: EI (70eV); m/z=537 M<sup>+</sup>(35%); 446 (100%); 291 (25%).

(q) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(а), але використовуючи 2-(5,6-диметокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-



b)піридин [порівняльний приклад 12(c)] і трет-бутилбромацетат, одержують трет-бутиловий ефір {5,6-диметокси-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]індол-1-іл} оцтової кислоти у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору. ТШХ:  $R_F=0,62$  (дихлорметан/метанол, 19/1). МС:  $C_{11}(NH_3)$ ;  $m/z=562\text{ MH}^+$ .

(г) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 13(a), але використовуючи 2-(5,6-диметокси-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(c)], 4-(2-хлоретил)морфолінгідрохлорид і надлишок гідриду натрію, одержують 2-[5,6-диметокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин у вигляді піни пурпурного кольору. ТШХ:  $R_F=0,62$  (дихлорметан/метанол, 9/1). МС: EI (70eV);  $m/z=560\text{ M}^+$  (50%); 292 (55%); 100 (100%).

Порівняльний Приклад 14

(а) 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-ол

До розчину 2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин [24,5г, порівняльний приклад 13(b)] в дихлорметані (500мл), при 0°C в атмосфері азоту додають розчин триброміду бору в дихлорметані (60мл, 1,0М), і суміш перемішують при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш залишають повільно нагріватись до кімнатної температури, і перемішування продовжують протягом 12 годин. До суміші додають розчин карбонату натрію (1М, 250мл) та інтенсивне перемішування продовжують протягом 3 годин. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають дихлорметаном (100мл) і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,75г) у вигляді безбарвної твердої речовини Т.пл. 256-257°C. МС: 418 (MH<sup>+</sup>).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 14(a) вище, але використовуючи 2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 12(a)], одержують 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ол у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 188-191°C. МС: 403 (MH<sup>+</sup>).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 14(a) вище, але використовуючи 4-хлор-2-(5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 13(i)] і піддаючи продукт реакції хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (91:2, об./об.), одержують 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-ол у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб А:  $R_T=3,01\text{ хв.}$ , МС: 452,1 (M<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 15

(а) 2-(5-алілокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин

Розчин 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-олу [2,1г, порівняльний приклад 14(a)] в безводному диметилформаміді (50мл) обробляють трет-бутоксидом калію (620мг) при 0°C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10хв. суміш

обробляють алілбромідом (480мкл) і потім залишають повільно нагріватись до кімнатної температури. Перемішування продовжують протягом ще 6 годин, після чого суміш обережно виливають у воду і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають двічі насиченим розчином солі (100мл), потім сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2г) у вигляді піни жовтого кольору. Т.пл. 257-259°C. МС: 458 (ШН<sup>+</sup>).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 15(a) вище, але використовуючи етил 2-хлорацетат, одержують етиловий ефір {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}оцтової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,45$  (етилацетат/пентан: 1/1). МС: 504 (MH<sup>+</sup>).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 15(a) вище, але використовуючи етил 2-бромпропінат, одержують етиловий ефір 2{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропіонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,47$  (етилацетат/пентан: 1/1). МС: 519 (MH<sup>+</sup>).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 15(a) вище, але використовуючи етил 1-бромциклобутанкарбоксилат, одержують етиловий ефір 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 189-190°C. МС: 544 (MH<sup>+</sup>).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 15(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ол (приклад 7) і етил 1-бромциклобутанкарбоксилат, одержують етиловий ефір 1-[1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-b]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ілокси]циклобутилкарбонової кислоти у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,23$  (дихлорметан/метанол, 19:1). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=7,71\text{ хв.}$

Порівняльний Приклад 16

3-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол

Розчин 2-(5-алілокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-b]піридину [45,7мг, порівняльний приклад 15(a)] в ацетоні (10мл) обробляють розчином 4-метилморфолін-N-оксиду (6мг) у воді (1мл). Потім суміш обробляють тетраоксидом осмію (2,5ваг.% в трет-бутанолі, 6 крапель) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляють водою (75мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції двічі промивають насиченим розчином солі (75мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (33мг) у вигляді безбарвної твердої

речовини. ТШХ:  $R_f=0,25$  (етилацетат). МС: 492 ( $MH^+$ ).

Порівняльний Приклад 17

3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-1-ол і

3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-2-ол

Розчин 2-(5-алілокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [91мг, порівняльний приклад 15(а)] в безводному тетрагідрофурані (5мл) обробляють розчином комплексу боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (1200мкл, 1,0М). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 7 годин реакційну суміш обробляють етанолом (9 крапель), 5н гідроксидом калію (4 краплі) і пероксидом калію (6 крапель) і перемішування продовжують протягом 12 годин, причому в цей час відбувається осадження білої твердої речовини. Реакційну суміш розбавляють водою (50мл) і рН суміші доводять до 10, додаючи розчин гідроксиду калію (1М) перед ретельним екстрагуванням етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:1, об./об.), одержуючи 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-1-ол (50мг) у вигляді безбарвної твердої речовини [ТСХ:  $R_f=0,15$  (етилацетат). МС: 476 ( $MH^+$ )] і 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-2-ол (8мг) у вигляді безбарвної твердої речовини [ТСХ:  $R_f=0,3$  (етилацетат); МС: 476 ( $MH^+$ )].

Порівняльний Приклад 18

(а) складний 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Суспензію 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-олу [398мг, порівняльний приклад 14(а)] в дихлорметані (10мл) охолоджують до  $-78^{\circ}C$  в атмосфері азоту, обробляють триетиламіном (0,15мл), потім N-фенілтрифторметансульфонімідом (1,7г). Одержану суміш залишають повільно нагріватись до кімнатної температури, перемішування продовжують протягом ще 12 годин, потім додають насичений розчин бікарбонату натрію (20мл). Органічну фазу відділяють і водну фазу двічі екстрагують дихлорметаном (20мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом натрію, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (380мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 492 ( $MH^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=2,02$ хв.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-ол (приклад 7), одержують складний 1-метил-3-[5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл]-1Н-індол-5-іловий ефір

трифторметансульфонової кислоти у вигляді твердої речовини пурпурного кольору. ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=8,12$ хв.  $^1H$  ЯМР  $[(CD_3)_2SO]$ :  $\delta$  12,30 (1Н, с); 8,32 (1Н, с); 8,27 (1Н, д,  $J=3,5$ Гц); 8,23 (1Н, с); 7,97 (1Н, с); 7,76 (1Н, д,  $J=8,6$ Гц); 7,08 (1Н, с); 3,96 (3Н, с).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 4-гідрокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин, одержують складну 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. МС: 267 ( $MH^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 3-[6-(4-гідроксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід [приклад 40(d)], одержують 3-[6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]-N-метилпропіонамід у вигляді білої твердої речовини. МС: 429,1 ( $MH^+$ ).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 6-(4-гідроксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин [приклад 1(ао)], одержують 6-(4-трифторметансульфонілоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин у вигляді кремової твердої речовини. МС: 344 ( $MH^+$ ).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-ол [порівняльний приклад 14(с)] одержують складний 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти у вигляді піни білого кольору. РХ-МС: Спосіб А:  $R_T=4,20$ хв., 584,1 ( $M^+$ ).

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 18(а), але використовуючи 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-ол [порівняльний приклад 86] з сумішшю дихлорметану і диметилформаміду (10:4, об./об.) як розчинник, піддаючи неочищений продукт флеш-хроматографії, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (1:2, об./об.), одержують складний 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. МС: 267 ( $MH^+$ ), ТШХ.  $R_f=0,46$  (етилацетат/гептан, 1:1).

Порівняльний Приклад 19

(а) метиловий ефір 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонової кислоти

Розчин складного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти [300мг, порівняльний приклад 18(а)] в суміші безводного диметилформаміду (10мл), метанолу (6мл) і триетиламіну (2мл) обробляють ацетатом паладію (24мг) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропаном і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Монооксид вуглецю вводять в реактор через перегородку з рівномірною швидкістю і суміш нагрівають при  $90^{\circ}C$  доти, доки за даними ТШХ (етилацетат/пентан: 2/3) більше не залишиться вихідної речовини. Потім суміш концентрують у вакуумі і залишок розподіляють

між дихлорметаном і водою. Органічну фазу промивають насиченим розчином літійхлориду, потім сушать над сульфатом натрію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (200мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. МС: 460 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=10,23хв.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 19(a), але використовуючи складний 1-метил-3-[5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл]-1Н-індол-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 18(b)], одержують метиловий ефір 1-метил-3-(5Н-піроло[2,3-*b*]піразин-6-іл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти, у вигляді коричневої твердої речовини. МС: 307 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=6,64хв.

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 19(a), але використовуючи складну 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 18(c)], одержують метиловий ефір 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-карбонової кислоти, у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 177 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,4 (етилацетат: гептан, 1:1, об./об.).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 19(a), але використовуючи складний 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 18(f)], одержують метиловий ефір 3-(4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти у вигляді піни білого кольору. РХ-МС: Спосіб А: R<sub>T</sub>=3,95хв., 494 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 20

2-[1-метил-5-(1-триметилстананіл-1Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Розчин 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонітрилу [100мг, порівняльний приклад 13(c)] в толуолі (10мл) обробляють азидом триметилолова (56мг, 0,28ммоль), потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Білий осад відфільтровують, промивають толуолом (10мл) і потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (125мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 240-243°C (з розкладанням). МС: 633 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 21

2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин і

2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Метилйодид (2,5мл) додають до розчину 2-[1-метил-5-(1-триметилстананіл-1Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину [620мг, порівняльний приклад 20] при кімнатній температурі. Суміш потім залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім виливають у

воду і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (1:1, об./об.), одержуючи 2-[1-метил-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (191мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. [МС: 506 (МН<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,39 (дд, 1Н, J=4,8 і 1,6Гц); 7,97 (м, 1Н); 7,96 (д, 1Н, J=4,0Гц); 7,90 (с, 1Н); 7,80 (дд, 1Н, J=8,7 і 0,6Гц); 7,70 (дд, 1Н, J=8,7 і 1,8 Hz); 7,56 (м, 2Н); 7,30 (дд, 1Н, J=7,7 і 4,8Гц); 7,22 (м, 2Н); 6,82 (с, 1Н); 4,19 (с, 3Н); 4,0 (с, 3Н); 2,23 (с, 3Н); і 2-[1-метил-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (77мг) у вигляді безбарвної твердої речовини. Т.пл. 215-218°C, [МС: 506 (МН<sup>+</sup>)].

Порівняльний Приклад 22

1-[1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іл]етанон

До безводного, дегазованого диметилформаміду (110мл) в атмосфері азоту, при кімнатній температурі послідовно додають складний 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [2,2г, порівняльний приклад 18], триетиламін (1,15мл), *n*-бутилвініловий ефір (2,87мл), 1,3-біс(дифенілфосфінопропан) (413мг) і ацетат паладію (232мг). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури і потім додають до хлористоводневої кислоти (90мл, 1М). Суміш екстрагують дихлорметаном (200мл). Органічний екстракт промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,1г) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 177-178°C. МС: 444 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 23

(a) 2-[5-(*S*)-(+)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Розчин 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-олу [1,17г, порівняльний приклад 14(a)] в безводному диметилформаміді (50мл) обробляють карбонатом цезію (1,1г) і бісульфатом тетрабутиламонію (40мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв. суміш обробляють (R)-(+)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ілметилпаратолуолсульфонатом (0,96г), потім нагрівають при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок двічі розподіляють між дихлорметаном (100мл) і водою (50мл), водні шари екстрагують дихлорметаном (100мл). Об'єднані органічні фази двічі промивають насиченим розчином солі (150мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім

випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (199:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,04г) у вигляді жовтого масла, МС: 532 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 1,30 (3Н, с); 1,37 (3Н, с); 2,29 (3Н, с); 3,76 (1Н, дд, J=8,3 і 6,5Гц); 3,90 (3Н, с); 3,94-3,98 (2Н, м); 4,10 (1Н, дд, J=8,20 і 6,5Гц); 4,41 (1Н, м); 6,74 (1Н, с); 6,91 (1Н, дд, J=8,8 і 2,3Гц); 6,98 (1Н, д, J=2,4Гц); 7,25 (2Н, д, J=7,9Гц); 7,29 (1Н, дд, J=7,8 і 4,9Гц); 7,44 (1Н, д, J=8,8Гц); 7,56 (1Н, д, J=8,3Гц); 7,63 (1Н, с); 7,81 (2Н, д, J=8,0Гц); 7,92 (1Н, дд, J=7,7 і 1,6Гц); 8,33, (1Н, дд, J=4,9 і 1,7Гц).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 23(a) вище, але використовуючи (S)-(-)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-ілметилпаратолуолсульфонат, одержують 2-[5-({R}-(-)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді жовтого масла МС: 532 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 1,33 (3Н, с); 1,37 (3Н, с); 2,29 (3Н, с); 3,77 (1Н, дд, J=8,3 і 6,5Гц); 3,88 (3Н, с); 3,97-3,99 (2Н, м); 4,11 (1Н, дд, J=8,3 і 6,6Гц); 4,41 (1Н, м); 6,74 (1Н, с); 6,94 (1Н, дд, J=8,8 і 2,3Гц); 6,97 (1Н, д, J=2,3Гц); 7,25 (2Н, д, J=8, JГц); 7,29 (1Н, дд, J=7,8 і 4,9Гц); 7,44 (1Н, д, J=8,8Гц); 7,57 (2Н, д, J=8,4Гц); 7,63 (1Н, с); 7,95 (1Н, дд, J=7,81 і 1,7Гц); 8,33 (1Н, дд, J=4,88 і 1,7Гц).

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 23(a) вище, але використовуючи 2-(5-гідрокси-6-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 28(a)], одержують 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-6-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді кремової твердої речовини. МС: 548 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=11,60хв.

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 23(a) вище, але використовуючи 3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ол [порівняльний приклад 14(b)] і етил 1-бромциклобутанкарбоксилат, одержують етиловий ефір 1-[1-(етилловий ефір циклобутанкарбонової кислоти)-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси)-циклобутанкарбонової кислоти у вигляді кремової твердої речовини. МС: 657 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,35 (1Н, дд, J=4,8 і 1,6Гц); 7,9 (2Н, м); 7,48 (3Н, м); 7,28 (1Н, дд, J=7,7 і 4,8Гц); 7,24 (2Н, д, J=8,4Гц); 6,71 (1Н, дд, J=8,9 і 2,4Гц); 6,68 (1Н, с); 6,64 (1Н, д, J=2,4Гц); 5,12 (1Н, дд, J=8,8 і 8,8Гц); 4,13-4,03 (4Н, м); 3,66 (1Н, дд, J=9,4 і 9,4Гц); 2,64-1,82 (13Н, м); 1,15 (3Н, т, J=7,1Гц); 0,94 (3Н, т, J=1,1Гц).

(e) 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-2-он

Діючи аналогічно порівняльному прикладу 23(a) вище, але використовуючи 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ол [порівняльний приклад 14(a)] і хлорацетон, одержують 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-2-он у вигляді піни блідо-жовтого

кольору. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,35 (1Н, дд); 7,93 (1Н, дд); 7,62 (1Н, с); 7,55 (2Н, д); 7,48 (1Н, д); 7,28 (3Н, м); 6,92 (2Н, м); 6,72 (1Н, с); 4,70 (2Н, с); 3,90 (3Н, с); 2,28 (3Н, с); 2,15 (3Н, с).

Порівняльний Приклад 24

(a) (R)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-1,2-діол

Розчин 2-[5-({R}-(-)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [1,04г, порівняльний приклад 23(b)] в метанолі (20мл) обробляють хлористоводневою кислотою (20мл, 1М), потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (380мг) у вигляді прозорого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,2 (пентан/етилацетат: 1/2). МС: 492 (МН<sup>+</sup>).

(b) Діючи аналогічно прикладу 24(a), але використовуючи 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 23(a)], одержують (S)-3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси}пропан-1,2-діол у вигляді прозорого масла. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,33 (1Н, дд, 4,9, J=1,7Гц); 7,92 (1Н, дд, J=7,8 і 1,7Гц); 7,62 (1Н, с); 7,56 (2Н, д, J=8,8Гц); 7,45 (1Н, д, J=8,8Гц); 7,29 (1Н, дд, J=7,8 і 4,8Гц); 7,25 (2Н, д, J=8,1Гц); 6,96 (1Н, д, J=2,3Гц); 6,92 (1Н, дд, J=8,8 і 2,3Гц); 6,75 (1Н, с); 4,93 (1Н, с); 4,66 (1Н, с); 5,13 (1Н, д, J=5,13Гц); 3,88 (3Н, с); 3,80 (2Н, д, J=5,9Гц); 3,46 (2Н, с); 2,23 (3Н, с).

(c) Діючи аналогічно прикладу 24(a) вище, але використовуючи 2-[5-({S}-(+)-2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-6-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 23(c)], одержують (S)-3-[6-метокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілокси]пропан-1,2-діол у вигляді кремової твердої речовини. МС: 522 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=8,15хв.

Порівняльний Приклад 25

2-[5-(2-метокси-1-метилетокси)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Розчин трифенілфосфіну (470мг) і діізопропілдіазокарбоксилату (350мкл) в безводному толуолі (15мл) обробляють 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-олом [150мг, порівняльний приклад 14 (a)], потім 1-метокси-2-пропанолом (150мкл). Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин, потім охолоджують і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (50мг) у вигляді прозорого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,65 (пентан/етилацетат: 1/1). МС: 480 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 26

N-гідрокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбоксамідин

Розчин 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбонітрилу [2,11г, порівняльний приклад 13(c)] в етанолі (150мл) при кімнатній температурі обробляють гідрохлоридом гідроксиламіну (1,72г) і карбонатом калію (3,43г). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 15 годин, потім фільтрують. Фільтрат випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,8г) у вигляді твердої речовини темно зеленого кольору. МС: 460 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>F</sub>=6,19хв.

Порівняльний Приклад 27

2-[1-метил-5-(5-метил[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

До суспензії N-гідрокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-карбоксамідину [0,7г, порівняльний приклад 26] в толуолі (30мл) при кімнатній температурі, в атмосфері азоту додають оцтову ангідрид (0,467г). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4,5 години, потім фільтрують. Фільтрат випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,32г) у вигляді масла темно червоного кольору, яке використовують негайно без додаткового очищення.

Порівняльний Приклад 28

2-(5-гідрокси-6-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

Розчин 2-(5-бензилокси-6-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину [6,26г, порівняльний приклад 13(e)] в ацетонітрилі (500мл) обробляють йодидом натрію (4,38г), потім триметилсилілхлоридом (3,17мл). Суміш перемішують при 40°C протягом 3 годин, потім обробляють додатковими порціями йодиду натрію (4,38г) і триметилсилілхлориду (3,17мл). Після перемішування при 40°C протягом ще 12 годин реакційну суміш випаровують. Залишок обробляють водою (200мл) і суміш тричі екстрагують етилацетатом (200мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, потім випаровують. Піну коричневого кольору, що залишилась, розтирають з етилацетатом і діізопропіловим ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,04г) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Т.пл. 211-214°C. ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=9,30хв.

Порівняльний Приклад 29

Етиловий ефір 1-{6-метокси-1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}циклобутанкарбонової кислоти

Гідрид натрію (43мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі) додають до розчину, що перемішується, 2-(5-гідрокси-6-метокси-1-метил-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину [400мг, порівняльний приклад 28(a)] в безводному диметилформаміді (20мл), в атмосфері азоту при кімнатній

температурі. Суміш залишають перемішуватись на 1 годину, потім обробляють етил-1-бромциклобутанкарбоксилатом (216мкл), і перемішування продовжують протягом ночі. Потім додають додаткові порції гідриду натрію (43мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі) і етил 1-бромциклобутанкарбоксилату (216мкл), потім суміш нагрівають при 50°C протягом 5 годин. Охолоджену реакційну суміш випаровують і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивають водою, потім насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок жовтого кольору піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (2:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (266мг) у вигляді жовтого масла. МС: 576 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб А): R<sub>T</sub>=11,07хв.

Порівняльний Приклад 30

Трет-бутиловий ефір [1-метил-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру {1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-іл}карбамінової кислоти, [0,3г, порівняльний приклад 13(f)] в метанолі (15мл) обробляють розчином гідроксиду калію (5н, 2мл), потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш випаровують і залишок розтирають з водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,2г) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. МС: 263 (МН<sup>+</sup>). ТШХ: R<sub>F</sub>=0,3 (етилацетат).

Порівняльний Приклад 31

Метиловий ефір 1H-індол-6-карбонової кислоти

Розчин 1H-індол-6-карбонової кислоти (10г) в метанолі (300мл) обробляють концентрованою сірчаною кислотою (0,5мл), потім нагрівають на паровій бані протягом 10 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (150мл) і дихлорметаном (150мл). Водний шар потім екстрагують двічі дихлорметаном (150мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом натрію, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (7:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,4г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 79-81°C. МС: 176 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 32

Диметил(6-феніл-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-ілметил)амін

Розчин диметиламіну в тетрагідрофурані (0,5мл, 2,0М) при 0°C обробляють крижаною оцтовою кислотою (15мкл), потім формальдегідом (75мкл, 40% розчин). Після перемішування при 0°C протягом 10хв. суміш обробляють 6-феніл-5H-піроло[2,3-b]піразином [0,195г, приклад 2(c)] і потім тетрагідрофураном (3мл), щоб забезпечити повне розчинення. Реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури, потім перемішують протягом ночі, потім розбавляють

етилацетатом (5мл) і потім тричі екстрагують хлористоводневою кислотою (5мл, 1н). рН об'єднаних кислотних екстрактів доводять до 6-7, додаючи розчин гідроксиду калію (5н). Одержану тверду речовину блідо-жовтого кольору відфільтровують, потім промивають водою і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,16г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Т.пл. 191-192°C.

Порівняльний Приклад 33

Триметил(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-ілметил)амоніййодид

Розчин диметил(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-ілметил)аміну [5,1г, порівняльний приклад 32] в етилацетаті (100мл) при 0°C обробляють розчином йодметану (40мл) в етанолі (150мл). Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин. Твердий осад відфільтровують, потім промивають етилацетатом (10мл) і потім діетиловим ефіром (20мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (4,5г). Т.пл. 224-225°C.

Порівняльний Приклад 34

(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл)ацетонітрил

Розчин ціаніду калію (0,84г) у воді (20мл) швидко додають до розчину, що перемішується, триметил(6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-ілметил)амоніййодиду [1,1г л порівняльний приклад 33] в диметилформаміді (20мл), і суміш нагрівають при 75°C протягом 6 годин. Охолоджений розчин розбавляють водою (100мл) і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 247-248°C.

Порівняльний Приклад 35

(6-Феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл)оцтова кислота

Розчин (6-феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл)ацетонітрилу [70мг, порівняльний приклад 34] в гідроксиді калію (10М, 5мл) нагрівають при 100°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш залишають охолоджуватись, потім розбавляють водою (25мл), потім підкисляють до рН 1, додаючи концентровану хлористоводневу кислоту. Одержану тверду речовину блідо-жовтого кольору відфільтровують, потім промивають водою і потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (40мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 276-277°C.

Порівняльний Приклад 36

1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбальдегід.

До розчину 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбонітрилу [500мг, порівняльний приклад 13(с)] в тетрагідрофурані (20мл) при 0°C додають діізобутилалюмінійгідрид (12мл, 1м в тетрагідрофурані) в атмосфері азоту. Одержаний розчин залишають потім нагріватись до кімнатної температури і перемішують при цій температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім виливають у водний розчин 1н холодної хлористоводневої кислоти (20мл). Через 1 годину

суміш підлюговують насиченим водним розчином гідроксиду натрію, екстрагують етилацетатом (40мл). Органічний шар виділяють і водний шар далі екстрагують етилацетатом (2×20мл). Органічні екстракти об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (221мг) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 188-189°C. МС: 430(МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 37

Етиловий ефір 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іл} акрилової кислоти

Триетилфосфоноацетат (60мл) додають при 0°C до суспензії гідриду натрію (22,4мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі) в диметоксетані (3мл). Одержану суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, додають 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-карбальдегід [120мг, порівняльний приклад 36] в диметоксетані (2мл) і перемішування продовжують протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають потім у воду і двічі екстрагують етилацетатом (30мл). Потім об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, перед тим, як сушать над сульфатом магнію, і потім концентрують у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (126мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 159-162°C. МС: 500 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 38

(а) Етиловий ефір 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іл}пропіонової кислоти

До суспензії етилового ефіру 3-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-іл}акрилової кислоти [100мг, порівняльний приклад 37] в технічному метильованому спирті (25мл) додають паладій (15,7мг, 10% на активованому вугіллі). Потім одержану суспензію перемішують в атмосфері водню протягом 16 годин. Реакційну суміш потім фільтрують через шар целіту і фільтрат випаровують у вакуумі. Одержану тверду речовину розтирають з водою, фільтрують і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (92мг) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 280-282°C. МС: 502 (МН<sup>+</sup>).

(б) Діючи аналогічно прикладу 38(а) вище, але використовуючи етил 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]проп-2-енонат (порівняльний приклад 47), одержують етил 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]пропіонат у вигляді смолистої оранжевої речовини, яку використовують безпосередньо в наступній реакції. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,33 (1Н, с); 8,17 (1Н, с); 7,94 (1Н, с); 7,82 (1Н, д, J=8,4Гц); 7,20 (1Н, д, J=8,4Гц); 7,03 (1Н, с); 4,07 (2Н, кв, J=7,6Гц); 3,38 (2Н, т, J=7,1Гц); 3,00 (2Н, т, J=7,1Гц); 2,70 (6Н, с); 1,19 (3Н, т, J=7,1Гц).

Порівняльний Приклад 39

4-метокси-2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Діючи аналогічно прикладу 18, але використовуючи 2-(1-Н-трет-бутилоксикарбоніл-5-

метоксі-1Н-індол-3-іл)-4-метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин (порівняльний приклад 40), одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=8,49$ хв. МС:448 (МН<sup>+</sup>).

#### Порівняльний Приклад 40

2-(1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-4-метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Розчин, що перемішується, діізопропіламіну (0,21мл) в тетрагідрофурані (5мл), при -70°C і в атмосфері азоту обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (0,6мл, 2,5М) протягом 5хв., підтримуючи при цьому температуру нижче -65°C. Після перемішування протягом 1 години суміш додають, при -30°C, до розчину 4-метокси-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (порівняльний приклад 41, 280мг) в тетрагідрофурані (10мл), підтримуючи при цьому температуру нижче -25°C. Протягом 1 години розчину дають нагрітись до -15°C, після чого додають розчин хлориду цинку в тетрагідрофурані (2,8мл, 0,5М), підтримуючи температуру нижче 10°C. Через 30хв. реакційну суміш обробляють тетракис(трифенілфосфін)паладієм [0] (54мг) і трет-бутиловим складним ефіром 3-бром-5-метоксііндол-1-карбонової кислоти (порівняльний приклад 11(а), 152мг) і перемішують при 60°C протягом 16 годин, потім обробляють водою (30мл). Суміш екстрагують етилацетатом (3×25мл). Об'єднані органічні фракції промивають насиченим розчином солі (2×15мл), сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (45мг) у вигляді білої речовини. ТШХ  $R_F=0,34$  (етилацетат/пентан: 1/1). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=9,72$ хв.

#### Порівняльний Приклад 41

4-Метокси-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Спосіб А: Суміш 4-нітро-1-(1-толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину [порівняльний приклад 9(б), 0,77 г] і безводного диметилформаміду (25мл) обробляють метоксидом натрію (0,17г) і перемішують при 50°C протягом 16 годин. Потім додають додаткову порцію метоксиду натрію (0,085г) і перемішування продовжують протягом 8 годин, потім диметилформамід видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті (100мл) і промивають сумішшю вода/насичений розчин солі (1/1, 60мл). Органічну частину сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом і одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кремової твердої речовини. ВЕРХ:  $R_T=9,73$ хв. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,22 (1Н, д, J=8,2Гц); 7,96 (2Н, д, J=9,4Гц); 7,71 (1Н, д, J=3,5Гц); 7,39 (2Н, д, J=9,4Гц); 6,89 (1Н, д, J=8,2Гц); 6,72 (1Н, д, J=3,5Гц); 3,93 (3Н, с); 2,30 (3Н, с).

Спосіб В: До 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину [2,3г, порівняльний приклад 64] в автоклаві з неіржавіючої сталі додають гідроксид натрію (2г) і метанол (40мл). Автоклав герметизують і нагрівають при 170°C протягом 8 годин. Після охолодження додають воду (100мл) і суміш нейтралізують, додаючи надлишок таблеток твердого діоксиду вуглецю (30г). Після концентрування до суспензії і фільтрування залишок промивають двічі водою (5мл), одержуючи 4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді твердої речовини. До суміші 4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридину (5,85г) в толуолі (150мл) і води (150мл) додають таблетки гідроксиду калію (2,5г), 4-метилбензолсульфонілхлорид (7,53г) і гідросульфат тетра-н-бутиламонію (0,02г). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім чотири рази екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують і потім піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (35:65, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

#### Порівняльний Приклад 42

4-Феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Суспензію тетрафторборату 1-(2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-4-он)-1Н-піроло[2,3-б]піридинію (порівняльний приклад 43,1г) в тетрагідрофурані (100мл) обробляють розчином фенілмагнійброміду в тетрагідрофурані (9,6мл, 1М), перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин перед додаванням води (100мл) і тетрагідрофуран видаляють у вакуумі. Залишок екстрагують хлороформом (3×100мл) і об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (99:1 об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (83мг) у вигляді білої твердої речовини. МС: 195(МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,27 (1Н, д, J=4,1Гц); 7,78 (2Н, д, J=8,2Гц); 7,57 (3Н, м); 7,48 (1Н, т, J=8,2Гц); 7,19 (1Н, д, J=3,5Гц); 6,60 (1Н, с).

#### Порівняльний Приклад 43

Тетрафторборат 1-(2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-4-он)-1Н-піроло[2,3-б]піридинію

Суміш етил 0-2,4,6-триметилсульфонілацетогідроксамату (28,5г) в перхлоркислоті (160мл, 70%) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім додають дихлорметан (30мл). Суміш виливають на суміш лід/вода (1 літр) і швидко екстрагують тричі дихлорметаном (100мл). Об'єднані органічні фракції двічі промивають насиченим розчином солі (100мл) і сушать над сульфатом натрію. Потім органічну частину повільно додають до розчину 1Н-піроло[2,3-б]піридину (11,8г) в дихлорметані (100мл). Після фільтрування одержують 2,4,6-триметилфенілсульфонат 1-аміно-1Н-піроло[2,3-б]піридинію, який використовують безпосередньо на наступній стадії.

Суміш 2,4,6-триметилфенілсульфонату 1-аміно-1Н-піроло[2,3-б]піридинію (16,6г) і 3-ацетил-6-метил-2Н-піран-2,4(3Н)діону (8,8г) в

концентрованої хлористоводневої кислоти (40мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в етанолі (30мл), розбавляють розчином тетрафторборної кислоти в діетиловому ефірі (54% об./об., 30мл) і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Після фільтрування одержують вказану в заголовку сполуку (15,0г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 247-248°C.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  9,24 (1H, д,  $J=7,5\text{Гц}$ ); 9,13 (H, д,  $J=7,5\text{Гц}$ ); 8,08 (1H, д,  $J=4,2\text{Гц}$ ); 7,93 (1H, т,  $J=7,5\text{Гц}$ ); 7,22 (1H, д,  $J=4,2\text{Гц}$ ); 6,83 (2H, с); 1,96 (6H, с).

#### Порівняльний Приклад 44

(а) диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти

До розчину диметилмалонату (1,3г) в N-метилпіролідіні (30мл) при 0°C в атмосфері азоту додають гідрид натрію (0,39г). Через 10хв. додають розчин [6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодиду [1,12г, порівняльний приклад 45(а)], реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і залишають перемішуватись протягом 3 годин. Реакційну суміш виливають у воду (200мл) і тричі екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,5г) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  9,48 (1H, с); 8,42 (1H, с); 8,16 (1H, с); 7,64 (2H, д,  $J=9,0\text{Гц}$ ); 7,58 (2H, д,  $J=9,0\text{Гц}$ ); 4,45 (1H, т,  $J=8,2\text{Гц}$ ); 3,63 (2H, д,  $J=8,2\text{Гц}$ ); 3,58 (6H, с); 1,40 (9H, с).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 44(а) вище, але використовуючи [6-(4-(1-метил)етокси)феніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметил амоніййодид [порівняльний приклад 45(b)], одержують диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-(1-метил)етоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти у вигляді бежевої твердої речовини. МС: 398 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР  $(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  10,1 (шс, 1H); 8,41 (д, 1H,  $J=2,3\text{Гц}$ ); 8,16 (д, 1H,  $J=2,3\text{Гц}$ ); 7,62 (д, 2H,  $J=8,21\text{Гц}$ ); 7,03 (д, 2H,  $J=8,20\text{Гц}$ ); 4,64 (м, 1H); 4,45 (т, 1H); 3,78 (д, 1H); 3,60 (с, 6H); 1,41 (д, 6H,  $J=4,41\text{Гц}$ ).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 44(а) вище, але використовуючи [6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодид [порівняльний приклад 45(с)], одержують диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}$  12,2 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,8 (д, 2H); 7,4 (д, 2H); 4,4 (т, 1H); 3,7 (с, 6H); 3,6 (д, 2H). МС: 357 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 44(а) вище, але використовуючи [6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодид [порівняльний приклад

45(d)], одержують диметил-1,1-дикарбоксилат 3-[6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]пропіонової 1,1-дикислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини МС: 369 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Порівняльний Приклад 45

(а) [6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметил-амоніййодид

До розчину [6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метил-диметиламіну [0,8г, порівняльний приклад 46(а)] в тетрагідрофурани (50мл) в атмосфері азоту при 40°C додають метилйодид (4,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин і розчинник випаровують. Залишок розтирають з толуолом (30мл) і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують негайно без додаткового очищення в наступній реакції.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 45(а) вище, але використовуючи [6-(4-(1-метил)етокси)феніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилдиметиламін [порівняльний приклад 46(b)], одержують [6-(4-(1-метил)етокси)феніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодид у вигляді бежевої твердої речовини, яку використовують негайно без додаткового очищення.

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 45(а) вище, але використовуючи [6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилдиметиламін [порівняльний приклад 46(с)], одержують [6-(4-фторфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодид у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  13,0 (с, 1H); 8,5 (д, 1H); 8,4 (д, 1H); 7,7 (д, 2H); 7,6 (д, 2H); 3,1 (д, 2H); 2,9 (с, 9H). МС: 285 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 45(а) вище, але використовуючи [6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилдиметиламін [порівняльний приклад 46(d)], одержують [6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилтриметиламоніййодид у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 297 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Порівняльний Приклад 46

(а) [6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразин-7-іл]метилдиметиламін До розчину диметиламіну (15мл 2М розчини в тетрагідрофурани) і оцтової кислоти (0,45мл) при 0°C додають формальдегід (2,25мл, 40% водний розчин). Реакційну суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин 6-(4-трет-бутилфеніл)-5H-піроло[2,3-b]піразину [6,9г, приклад 1(w)] в тетрагідрофурани (400мл) і реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивають розчином гідроксиду натрію, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і випаровують у вакуумі. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю тетрагідрофурани і метанолу (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,8г) у вигляді жовтої твердої речовини. МС: 309 ( $\text{MH}^+$ ). ВЕРХ (Спосіб А):  $R_T=1,93\text{хв}$ .



(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 46(a) вище, але використовуючи 6-[4-(1-метил)етокси]феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин [приклад 1 (aa)], одержують 6-(4-(1-метил)етокси)феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]метилдиметиламін у вигляді бежевої твердої речовини.

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 46 (a) вище, але використовуючи 6-(4-фторфеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин [приклад 1(ае)], одержують [6-(4-фторфеніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]метилдиметиламін у вигляді не зовсім білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  12,0 (с, 1H); 8,5 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,7 (д, 2H); 7,6 (д, 2H); 3,9 (д, 2H); 2,9 (с, 6H). МС: 270 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 46(a) вище, але використовуючи 6-(4-метоксифеніл)-5Н-піроло[2,3-б]піразин [приклад 1(af)], одержують [6-(4-метоксифеніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин-7-іл]метилдиметиламін у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС: 282 ( $\text{MH}^+$ ).

Порівняльний Приклад 47

Етил 3-[2-диметиламіно-5-(5Н-піроло[2,3-б]піразин-6-іл)феніл]проп-2-енонат

До розчину 6-(3-бром-4-диметиламіно)феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразину [0,1г, порівняльний приклад 48] в безводному диметилформаміді (10мл) в реактор Шленка додають етилакрилат (0,25мл), ацетат паладію (II) (0,05г), три-(2-метилфеніл)фосфін (0,07г) і трибутиламін (0,8г). Реактор герметизують і нагрівають при 95°C протягом 24 годин, потім залишають вистояватись при кімнатній температурі протягом ще 24 годин. Реакційну суміш гасять водою (150мл) і екстрагують етилацетатом (100мл), промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом магнію. Після концентрування у вакуумі одержану смолу оранжевого кольору розтирають з толуолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (0,04г). ТШХ:  $R_f=0,46$  (етилацетат).  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  12,40 (1H, с); 8,38 (1H, с); 8,34 (1H, с); 8,02 (1H, д,  $J=8,6\text{Гц}$ ); 7,89 (1H, д,  $J=16,5\text{Гц}$ ); 7,22 (1H, д,  $J=8,6\text{Гц}$ ); 7,19 (1H, с); 6,81 (1H, д,  $J=16,5\text{Гц}$ ); 4,23 (2H, кв,  $J=7,1\text{Гц}$ ); 2,78 (6H, с); 1,30 (3H, т,  $J=7,1\text{Гц}$ ).

Порівняльний Приклад 48

6-(3-бром-4-диметиламіно)феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин

До розчину, що перемішується, 4-(диметиламіно)бензонітрилу (2,19г) в хлороформі (15мл) додають піридин (1,2мл) і краплями протягом 45 хвилин розчин бром (0,75мл) в хлороформі (15мл). Після завершення додавання суміш перемішують протягом ще 30хв. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають водою, насиченим розчином солі і випаровують, одержуючи 3-бром-4-диметиламінобензонітрил у вигляді жовтого масла, яке розчиняють в тетрагідрофурані (25мл). Тим часом, розчин, що перемішується, діізопропіламіну (2,7мл) в тетрагідрофурані (50мл) при -15°C і в атмосфері азоту обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (7,70мл, 2,5 М) протягом 30хв., підтримуючи при цьому температуру нижче -10°C.

Після перемішування протягом 30 хвилин суміш обробляють метилпіразином (1,21г) протягом 15хв., потім перемішують протягом 1 години. Протягом 1 години додають розчин 3-бром-4-(диметиламіно)бензонітрилу, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин, потім залишають вистояватись протягом ночі, потім обробляють водою (10мл). Тетрагідрофуран видаляють у вакуумі, одержану суміш обробляють сумішшю води і етилацетату (1:1 об./об.) і суміш перемішують протягом 15хв. Одержаний осад відфільтровують і промивають сумішшю вода/етилацетат (1:1 об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,0г). ТШХ:  $R_f=0,41$  (етилацетат).

Порівняльний Приклад 49

6-(3-трет-бутилдиметилсилілокси-4-метокси)феніл-5Н-піроло[2,3-б]піразин

Розчин, що перемішується, діізопропіламіну (3,6мл) в тетрагідрофурані (133мл), при -15°C і в атмосфері азоту, обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (11,21мл, 2,5М) протягом 30хв., підтримуючи при цьому температуру нижче -10°C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш обробляють метилпіразином (2,04г) протягом 15хв., потім перемішують протягом 1 години і потім обробляють розчином 3-трет-бутилдиметилсилілокси-4-метоксибензонітрилу (5,7г, порівняльний приклад 50) в тетрагідрофурані (20мл) протягом 1 години, підтримуючи температуру нижче -10°C. Реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин, потім залишають вистояватись протягом ночі, потім обробляють водою (10мл). Тетрагідрофуран видаляють у вакуумі і одержану суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Два шари розділяють і водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом натрію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (32:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,62г) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, яку використовують безпосередньо на наступній стадії.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  8,12 (1H, с); 7,96 (1H, с); 7,44 (1H, д,  $J=8,2\text{Гц}$ ); 7,33 (1H, с); 6,93 (1H, д,  $J=8,2\text{Гц}$ ); 6,84 (1H, с); 3,63 (3H, с); 0,82 (9H, с); 0,01 (6H, с).

Порівняльний Приклад 50

3-трет-бутилдиметилсилілокси-4-метоксибензонітрил

Розчин ізованіліну (10,0г) в диметилформаміді (100мл) обробляють гідроксиламінгідрохлоридом (9,14г) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Диметилформамід видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Водну фракцію екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фракції сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, одержуючи тверду речовину коричневого кольору, яку розчиняють в тетрагідрофурані (200мл). Після обробки гібридом натрію (2,8г) реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1

години. Додають розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду (10,9г) в тетрагідрофурані (50мл) і суміш перемішують в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш розподіляють між водою і діетиловим ефіром. Органічний екстракт сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі і піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю пентану і дихлорметану (1:3, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,7г) у вигляді безбарвного масла, яке використовують негайно в наступній реакції.  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  7,30 (1H, д,  $J=8,0\text{Гц}$ ); 7,11 (1H, с); 7,01 (1H, с); 3,70 (3H, с); 0,81 (9H, с); 0,01 (6H, с).

#### Порівняльний Приклад 51

##### 4-(1-метил)етоксибензонітрил

Розчин 4-ціанобензолу (1г) в гексаметилентетраміні (10мл) перемішують при кімнатній температурі до розчинення. Потім додають 25% водний гідроксид натрію (2,7мл) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Краплями додають 1-метилетилйодид (5,71г) і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім виливають у воду (30мл). Суміш екстрагують тричі етилацетатом (30мл) і об'єднані органічні екстракти промивають водою, потім насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2г) у вигляді білої твердої речовини. МС: 162 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  7,58 (д, 2H,  $J=8,12\text{Гц}$ ); 6,84 (д, 2H,  $J=8,12\text{Гц}$ ); 4,62 (м, 1H); 1,38 (д, 6H,  $J=5,4\text{Гц}$ ).

#### Порівняльний Приклад 52

##### 1H-5-ціано-1-метил-2-(метилтіо)імідазол

Розчин 1H-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-карбоксальдегіду (0,76г) [порівняльний приклад 53(a)] в диметилформаміді (15мл) обробляють гідроксиламінідхлоридом (0,68г). Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджують до кімнатної температури і виливають у воду. Додають етилацетат і органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,47г) у вигляді бежевої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. Т.пл.  $115^\circ\text{C}$ . МС: 154 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Порівняльний Приклад 53

##### (a) 1H-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-карбоксальдегід

Розчин, що перемішується, 1H-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-ілметанолу (8,1г) [порівняльний приклад 54] і діоксид марганцю (28,97г) в дихлорметані (160мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через шар целіту. Дихлорметан випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,61г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують негайно в наступній реакції.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 53(a) вище, але використовуючи 1-метил-5-фенілпіразол-3-ілметанол [порівняльний приклад 66], одержують 1-метил-5-фенілпіразол-3-карбальдегід. Т.пл.  $106-108^\circ\text{C}$ .

#### Порівняльний Приклад 54

##### 1H-1-метил-2-(метилтіо)імідазол-5-ілметанол

До суспензії, що перемішується, 1H-1-метил-2-(тіо)імідазол-5-ілметанолу (5г) [порівняльний приклад 55] в метанолі (500мл) краплями додають розчин гідроксиду натрію (36мл) при кімнатній температурі. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. Краплями додають йодметан і перемішування продовжують протягом 12 годин. Після випаровування метанолу залишок розчиняють в дихлорметані і додають воду. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок кристалізують з ефіру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,3г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.  $51^\circ\text{C}$ .

#### Порівняльний Приклад 55

##### 1H-1-метил-2-(тіо)імідазол-5-ілметанол

Суміш 12,8г димера дигідроксіацетону, 20,7г тіоціанату калію і 12,4г метиламіну додають до розчину 16мл оцтової кислоти і 100мл бутанолу. Одержану суміш білого кольору перемішують протягом 70 годин, після чого її суспендують в 50мл води і фільтрують. Тверду частину промивають водою (60мл), потім діетиловим ефіром (60мл) і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (16г) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.  $204^\circ\text{C}$ .

#### Порівняльний Приклад 56

##### (a) 3-ціано-1-метил-1H-індазол

Гідрид натрію (0,37г, 60% дисперсія в мінеральному маслі) додають до розчину 3-ціано-1H-індазолу (1,20г, порівняльний приклад 57) в безводному диметилформаміді (30мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Суміш залишають перемішуватись протягом 1 години, потім обробляють метилйодидом (0,85мл) і перемішування продовжують протягом 1 години. Реакційну суміш виливають потім в суміш лід/вода (15мл). Тверду частину, що випала в осад, відфільтровують, потім промивають водою і потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,80г) у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл.  $73^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  7,91 (м, 2H); 7,60 (т, 1H); 7,42 (т, 1H); 4,21 (с, 3H).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 56(a) вище, але використовуючи 3-ціано-4-феніл-1H-пірол [порівняльний приклад 58], одержують 3-ціано-1-метил-4-феніл-1H-пірол.

(c) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 56(a) вище, але використовуючи 2-феніл-1H-пірол-3-карбонітрил, одержаний за способом, описаним [I. A. Benages et al., J. Org. Chem. (1978), 43(22), 4273-6], одержують 1-метил-2-феніл-1H-пірол-3-карбонітрил у вигляді масла рожевого кольору. ТШХ:  $R_f=0,86$  (етилацетат/дихлорметан, 1:1).

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 56 (a) вище, але використовуючи 5-метил-1H-пірол-3-карбонітрил, одержаний за способом, описаним [A. Padwa et al., J. Am. Chem. Soc.

(1986), 108(21), 6739-46], одержують 1,5-диметил-1Н-пірол-3-карбонітрил у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 54°C. ТШХ: RF=0,50 (етилацетат/циклогексан, 1:1).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 56(а), але використовуючи 4-метил-1Н-пірол-3-карбонітрил, одержаний за способом, описаним [A. R. Katritzky et al, Heterocycles (1997), 44, 67-70], одержують 1,4-диметил-1Н-пірол-3-карбонітрил у вигляді жовтого масла. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,64 (етилацетат/циклогексан, 1:1).

Порівняльний Приклад 57

3-ціано-1Н-індазол

Розчин о-амінобензилціаніду (0,5г) в 1н. водній хлористоводневій кислоті (9,6мл) обробляють 1н. водним розчином нітриту натрію (3,85мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15хв. реакційну суміш фільтрують. Тверду частину перекристалізують з етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,4г) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 138-140°C. <sup>1</sup>H ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 7,89 (д, 1H, J=7,7Гц); 7,76 (д, 1H, 3=7,9Гц); 7,48 (т, 1H); 7,41 (т, H).

Порівняльний Приклад 58

3-ціано-4-феніл-1Н-пірол

Розчин цинамонітрилу (16,53г) і (паратолуолсульфоніл)метилізоціаніду (25г) в суміші ефіру і диметилсульфоксиду (450мл, 2:1) додають краплями до суспензії гідриду натрію (6,14г, 60% дисперсія в мінеральному маслі), що перемішується, в ефірі (50мл). Відбувається екзотермічна реакція. Реакційну суміш потім перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавляють водою (500мл) і суміш тричі екстрагують ефіром (250мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають хроматографії на фільтрі, на шарі діоксиду кремнію, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1л, 1:4, об./об.), а потім сумішшю етилацетату і пентану (2л, 2:3, об./об.). Фракції, що містять потрібну речовину, випаровують і залишок суспендують в пентані (500мл) при перемішуванні, потім фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини. Т.пл. 120-122°C. МС: 167 (МН<sup>+</sup>).

Порівняльний Приклад 59

4-піразиніл-1-бутен

Розчин літійдіізопропіламіну [одержаний з розчину бутіллітію в гексанах (100мл, 2,5м) і діізопропіламіну (25,3г) при -35°C] обробляють розчином 2-метилпіразину (23,5г) в безводному тетрагідрофурані (300мл) при -20°C. Суміш перемішують при -20°C протягом 1 години, потім охолоджують до -78°C і обробляють розчином алілброміду (30,8г) в безводному тетрагідрофурані (300мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при цій температурі протягом 2 годин, потім залишають на ніч і потім обробляють насиченим розчином хлориду амонію (50мл), потім водою (200мл). Потім суміш двічі екстрагують ефіром (200мл). Об'єднані екстракти сушать над сульфатом магнію, потім випаровують. Залишок переганяють, одержуючи вказану в

заголовку сполуку (22г) у вигляді безбарвного масла. Температура кипіння 70°C/1мм рт.ст.

Порівняльний Приклад 60

2-[5-(піридин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Суміш 2-[5-(1-бензилоксикарбоніл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (1,7г, порівняльний приклад 61), етанолу (53мл) і паладію-на-вуглєці (0,35г) перемішують у присутності водню протягом 4 годин, потім залишають вистояватись при кімнатній температурі протягом ночі. Через день додають додаткову кількість паладію-на-вуглєці (0,18г, 10%) і перемішування продовжують у присутності водню протягом ще 8 годин. Після стояння при кімнатній температурі протягом 4 днів реакційну суміш фільтрують через Нуфл і фільтрувальний коржик добре промивають етанолом. Об'єднані фільтрат і промивні фракції обробляють, використовуючи паладій-на-вуглєці (0,35г), і суміш перемішують у присутності водню. Суміш фільтрують через Нуфл і осад на фільтрі добре промивають етанолом. Об'єднані фільтрат і промивні фракції випаровують і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (4:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Т.пл. 82-85°C.

Порівняльний Приклад 61

2-[5-(1-бензил оксикарбоніл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-метил-1Н-індол-3-іл]-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Суміш бензил 1-[3,6-дигідро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)(2Н)піридинкарбоксилату (2г, одержаний за способом, описаним [P. Eastwood, Tetrahedron Letters, 2000, 41, pages 3705-3708]), дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію[II] (0,25г) і карбонату калію (2,42г) в атмосфері азоту обробляють розчином складного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти [1,6г, порівняльний приклад 18(а)] в диметилформаміді (76мл). Суміш нагрівають при 80°C протягом 4 годин (за даними ТШХ вихідна речовина все ще присутня), потім обробляють додатковою кількістю складного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (0,15г), потім нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин і потім залишають при кімнатній температурі протягом ночі. Додають додаткову кількість складного 1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1Н-індол-5-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти [0,15г, порівняльний приклад 18(а)] і суміш нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ще 4 годин, потім випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом і водою і водний шар тричі екстрагують етилацетатом (50мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином

солі, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини світло-коричневого кольору, яку використовують без додаткового очищення.

#### Порівняльний Приклад 62

(а) 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил Розчин, що перемішується, діізопропіламіну (0,38мл) в тетрагідрофурані (7мл), при -70°C і в атмосфері азоту, обробляють розчином н-бутиллітію в гексанах (1,06мл, 2,5М) протягом 5хв., підтримуючи при цьому температуру нижче -65°C. Після перемішування протягом 20хв. суміш додають, при -10°C, до розчину 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрилу (0,65г, порівняльний приклад 63) в тетрагідрофурані (15мл) і перемішують при -70°C протягом 45хв. Потім додають розчин йоду (0,9г) в тетрагідрофурані (10мл) при -70°C. Реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години і перемішують протягом 18 годин, потім обробляють водою (10мл). Реакційну суміш випаровують у вакуумі і залишок розподіляють між етилацетатом (75мл) і водою (50мл). Нерозчинну речовину відфільтровують, промивають ефіром і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,45г) у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат відділяють і органічну частину промивають послідовно насиченим розчином тіосульфату натрію (2×30мл), водою (30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушать над сульфатом натрію і випаровують. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, одержуючи додаткову кількість вказаної в заголовку сполуки (0,25г) у вигляді кремової твердої речовини. ТШХ  $R_F=0,43$  (етилацетат/гептан 1:1). МС: 424 (МН<sup>+</sup>).

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а), але використовуючи 4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 9(с)], одержують 4-хлор-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді незовсім білої піни. МС: 432 (МН<sup>+</sup>). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 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) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а), але використовуючи 5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 67], одержують 2-йод-5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

(d) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а), але використовуючи 4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 9(е)], одержують 2-йод-4-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,43 (1Н, д, J=4,5Гц); 8,04 (2Н, д, J=8,2Гц); 7,98 (1Н, д, J=4, 5Гц); 7,69 (2Н, дд, J=7,2, 1,9Гц); 7,56 (2Н, тт, J=7,2, 1,9Гц); 7,44 (2Н, д, J=8,2Гц); 7,42 (1Н, д, J=5,0Гц), 6,92 (1Н, д, J=4,0Гц), яке використовують без додаткового очищення.

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а), але використовуючи трет-бутиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, [порівняльний приклад 9(ф)] і піддаючи флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (1:4, об./об.), одержують трет-бутиловий ефір 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти, у вигляді темного масла. МС: 499 (МН<sup>+</sup>).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а), але використовуючи 4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 9(г)], одержують 2-йод-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а) вище, але використовуючи 3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 9(г)], одержують 2-йод-3-метил-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді бежевої твердої речовини. Т.пл. 175°C. ТШХ:  $R_F=0,69$  (етилацетат/циклогексан, 1:1).

(h) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а) вище, але використовуючи 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 9(і)], одержують 4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 166-167°C. МС: 494 (МН<sup>+</sup>).

(i) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 62(а) вище, але використовуючи 4-метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 41], одержують 2-йод-4-метокси-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді білої твердої речовини. МС: 429 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С)  $R_T=4,74$ хв.

#### Порівняльний Приклад 63

1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил

Суміш тетрафторборату 1-(2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-4-он)-1Н-піроло[2,3-б]піридинію (порівняльний приклад 43, 5,0г) і води (80мл) обробляють насиченим водним розчином ціаніду калію (25мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додають розчин толуол-4-сульфонілхлориду (2,9г) в толуолі (100мл), розчин гідроксиду натрію (4,0г) у воді (10мл) і гідросульфату тетрабутиламонію (0,05г) і перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш фільтрують через целіт і розділяють. Водний шар тричі екстрагують етилацетатом (50мл) і об'єднані органічні фракції промивають водою (50мл), насиченим розчином солі (50мл), сушать над сульфатом магнію і випаровують у вакуумі. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (3/7, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,1г) у вигляді білої твердої речовини. ТШХ:  $R_F=0,60$  (етилацетат/гептан, 3:7); <sup>1</sup>Н ЯМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ 8,54

(1H, д, J=4,7Гц); 8,08 (2H, д, J=8,2Гц); 7,95 (1H, д, J=3,6Гц); 7,44 (1H, д, J=4,3Гц); 7,31 (2H, д, J=8,2Гц); 6,82 (1H, д, J=3,3Гц); 2,39 (3H, с); і 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил (0,13г) у вигляді білої твердої речовини. ТШХ  $R_F=0,24$  (етилацетат/гептан 3:7);  $^1\text{H}$  ЯМР  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :  $\delta$  10,19 (1H, с); 8,44 (1H, д, J=4,6Гц); 7,59 (1H, м); 7,40 (1H, д, J=4,6Гц); 6,78 (1H, м).

#### Порівняльний Приклад 64

##### 4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин

##### 1H-піроло[2,3-b]піридин-N-оксид (10,0г,

порівняльний приклад 65) в оксихлориді фосфору (75мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Надлишок оксихлориду фосфору випаровують і залишок вміщують у воду, рН розчину доводять до 8-9. Одержаний осад відфільтровують і сушать на повітрі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (10,2г). МС: 152 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР  $(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  8,2 (д, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,2 (д, 2H); 6,6 (д, 2H).

#### Порівняльний Приклад 65

##### 1H-піроло[2,3-b]піридин-N-оксид

Розчин 3-хлорпербензойної кислоти (224,3г) в дихлорметані (1500мл) охолоджують до 0°C. До розчину краплями додають 1H-піроло[2,3-b]піридин (59,1г) в дихлорметані (500мл) протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин концентрують, розбавляють метанолом (1500мл) і обробляють 10% розчином карбонату калію у воді (300мл). Суспензію фільтрують і фільтрат упарюють досуха. Залишок очищають хроматографічно на нейтральному оксиді алюмінію, використовуючи 20% метанол в дихлорметані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (47,0г). МС: 135 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР  $(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  13,1 (с, 1H); 8,2 (д, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,4 (д, 1H); 7,0 (м, 1H); 6,55 (д, 1H).

#### Порівняльний Приклад 66

##### 1-метил-5-фенілпіразол-3-ілметанол

Суспензію боргідриду натрію (1,28г), що перемішується, в безводному тетрагідрофурані (80мл) обробляють хлоридом кальцію (1,88г). Суміш перемішують протягом 1 години, потім обробляють розчином етил і-метил-5-фенілпіразол-3-ілкарбоксилату (5,2г, одержаного за способом, описаним [Martins et al., J. Heterocycl. Chem. (1999), 36(1), 217-220]) в безводному тетрагідрофурані (40мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 днів і при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин суміш обробляють розчином гідроксиду натрію (50мл, 1н). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випаровують для видалення органічні розчинники і потім тричі екстрагують дихлорметаном (140мл). Об'єднані екстракти промивають водою, потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 95-99°C.

#### Порівняльний Приклад 67

##### (а) 5-феніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

Суміш фенілборонової кислоти (1,74г), 5-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (5г, порівняльний приклад 9(d)), (тетракис)трифенілфосфінпаладію[0] (0,49г) і насиченого водного розчину бікарбонату натрію (133мл) і диметилформаміду (266мл), в атмосфері азоту, нагрівають при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через Нуфло і потім випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом (50мл) і водою (25мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (25мл), потім насиченим розчином солі (20мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю пентану і ефіру (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 151-152°C. МС: 335 ( $\text{MH}^+$ ).

(б) Діючи, аналогічно порівняльному прикладу 67(а), але використовуючи 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метокси-1H-індол-3-боронову кислоту [порівняльний приклад 74(b)] і трет-бутиловий ефір 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти [порівняльний приклад 62(e)] і піддаючи флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і гептану (3:7, об./об.), одержують трет-бутиловий ефір 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді жовтого масла. МС: 518 ( $\text{MH}^+$ ).

(с) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 67(а), але використовуючи піридин-3-боронову кислоту і складну 1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 18(c)], одержують 4-(піридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. 162-163°C. МС: 196 ( $\text{MH}^+$ ).

(д) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 67(а), але використовуючи 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метокси-1H-індол-3-боронову кислоту [порівняльний приклад 74(b)] і 2-йод-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин [порівняльний приклад 62(f)] і піддаючи неочищений продукт хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержують 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-4-(піридин-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді жовтого масла. МС: 495 ( $\text{MH}^+$ ).

(е) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 67(а), але використовуючи 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метокси-1H-індол-3-боронову кислоту [порівняльний приклад 74(b)] і 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил [порівняльний приклад 62(a)] і піддаючи неочищений продукт хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, одержують 2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил у вигляді

твердої речовини зелено-коричневого кольору. МС: 443 (МН<sup>+</sup>).

(f) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 67(a), але використовуючи суміш і-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-боронової кислоти і 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-2-боронової кислоти [порівняльний приклад 74(a)] і складний 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти [порівняльний приклад 71], одержують суміш 2-(1-Н-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину і 2-(1-Н-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину.

(g) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 67(a), але використовуючи 2-йод-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин [порівняльний приклад 10(a)] і 1-трет-бутилоксикарбоніл-1Н-піроло-2-боронової кислоти, одержують 2-(1Н-піроло-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин у вигляді коричневої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,25 (дихлорметан). МС: EI (70eV); m/z 337 M<sup>+</sup> (80%); 182(100%); 155(20%).

Порівняльний Приклад 68

Трет-бутиловий ефір 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти

Суспензію, що перемішується, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти (0,2г, порівняльний приклад 69) в безводному диметилформаміді (5мл), в атмосфері азоту, обробляють 1,1'-карбонілдіімідазолом (0,2г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години одержаний розчин жовто-коричневого кольору обробляють трет-бутанолом (260мкл) і DBU (203мкл). Суміш перемішують при 40°C протягом ночі, потім випаровують. Залишок розподіляють між водою (30мл) і етилацетатом (30мл) і потім водний шар двічі екстрагують етилацетатом (10мл). Об'єднані органічні фракції двічі промивають насиченим розчином солі (10мл), потім сушать над сульфатом натрію і випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,21г) у вигляді жовтої твердої речовини.

Порівняльний Приклад 69

1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонова кислота

Розчин метилового ефіру 1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонової кислоти [1,8г, порівняльний приклад 19(c)] в метанолі (60мл) обробляють розчином гідроксиду натрію (25мл, 2н) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім випаровують. Залишок обробляють водою (50мл) і рН суміші доводять до 3-4, додаючи хлористоводневу кислоту. Одержану тверду речовину жовтого кольору фільтрують, потім добре промивають водою і потім сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,1г) у вигляді жовтої твердої речовини.

Порівняльний Приклад 70

2-(5-метоксі-1Н-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Розчин, що перемішується, 2-(1-Н-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину

[2,2г, порівняльний приклад 67(f)] в дихлорметані (150мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (20мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш виливають у воду (300мл) і суміш нейтралізують, додаючи бікарбонат натрію. Водну фазу відділяють і екстрагують дихлорметаном (100мл). Об'єднану органічну фазу і екстракт промивають насиченим розчином солі (100мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок розтирають з пентаном, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору (1,7г), яку нагрівають з етилацетатом (50мл). Речовину, яка не розчинилась, добре промивають етилацетатом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,8г). Т.пл. 226-227°C.

Порівняльний Приклад 71

Складний 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти

Розчин 2,3-дигідро-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-ону (11,7г, порівняльний приклад 72) і діізопропілетиламіну (8,5мл) в дихлорметані (500мл) охолоджують до 0°C і в атмосфері азоту обробляють краплями трифторметансульфовим ангідридом (6,4мл). Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 2 годин, потім обробляють водою (300мл). Водну фазу нейтралізують, додаючи бікарбонат натрію, потім екстрагують двічі дихлорметаном (200мл). Об'єднані екстракти і органічну фазу з реакційної маси сушать над сульфатом магнію, потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану (1:4, об./об.), одержуючи, після розтирання з пентаном і петролейним ефіром, вказану в заголовку сполуку (9,08г) у вигляді білої твердої речовини.

Порівняльний Приклад 72

2,3-дигідро-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-он

Розчин 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-карбальдегіду (24,3г, порівняльний приклад 73) в дихлорметані (700мл), в атмосфері азоту і при 5°C, обробляють 3-хлорпербензойною кислотою (26,1 г, 70%). Після перемішування при 5°C протягом 16 годин додають додаткову аліквоту 3-хлорпербензойної кислоти (15г, 70%) і перемішування продовжують протягом ще 6 годин при 5°C. Реакційну суміш потім обробляють розчином сульфату натрію (1л, 10%). Органічну фазу відділяють і водну фазу двічі екстрагують дихлорметаном (200мл). Об'єднану органічну фазу і екстракти промивають водою (400мл), сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку сумішшю етилацетату і пентану (1:3, об./об.), а потім сумішшю дихлорметану і метанолу (95:5, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,7г) у вигляді оранжевої твердої речовини.

Порівняльний Приклад 73

1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-карбальдегід

Розчин літійдізопропіламіну [одержаний обробкою розчину дізопропіламіну (33,6мл) в тетрагідрофурані (250мл) бутиллітієм в гексанах (70,4мл, 2,5М) при  $-35^{\circ}\text{C}$ ], обробляють краплями розчином 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин [40г, порівняльний приклад 9(а)] в безводному тетрагідрофурані (250мл) при  $-75^{\circ}\text{C}$ , підтримуючи при цьому температуру реакції нижче  $-60^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування при  $-75^{\circ}\text{C}$  протягом 3 годин, реакційну суміш залишають нагріватись до  $5^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин, потім знов охолоджують до  $-75^{\circ}\text{C}$  і потім обробляють диметилформамідом (62мл). Реакційну суміш залишають нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години, потім виливають в хлористоводневу кислоту (800мл, 1%) і потім випаровують для видалення тетрагідрофурану. Одержану суспензію фільтрують, тверду частину промивають водою, сушать і потім піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24,37г) у вигляді білої твердої речовини.

#### Порівняльний Приклад 74

(а) 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-боронова кислота і 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-2-боронова кислота

Розчин 1-трет-бутилоксикарбоніл-3-бром-5-метоксі-1Н-індол [6г, порівняльний приклад 11(а)] в безводному тетрагідрофурані (100мл) охолоджують до  $-80^{\circ}\text{C}$  і в атмосфері азоту обробляють розчином трет-бутиллітію в пентані (22,6мл, 1,5 М). Після перемішування при  $-80^{\circ}\text{C}$  протягом 2хв. суміш потім обробляють трибутилборатом (5,9мл) і перемішування продовжують при  $-80^{\circ}\text{C}$  протягом 20хв. Реакційну суміш залишають потім нагріватись до  $0^{\circ}\text{C}$ , потім обережно обробляють хлористоводневою

кислотою (50мл, 1М), потім двічі екстрагують етилацетатом (75мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі (50мл), потім сушать над сульфатом магнію і випаровують, одержуючи суміш 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-боронової кислоти і 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-2-боронової кислоти (6,2г) у вигляді масла коричневого кольору. МС: 291 ( $M^+$ ). Цю речовину використовують безпосередньо без додаткового очищення.

(b) Діючи аналогічно порівняльному прикладу 74(а), але здійснюючи реакцію при  $-100^{\circ}\text{C}$ , одержують 1-трет-бутилоксикарбоніл-5-метоксі-1Н-індол-3-боронову кислоту у вигляді масла коричневого кольору. МС: 291 ( $M^+$ ). Цю речовину використовують безпосередньо без додаткового очищення.

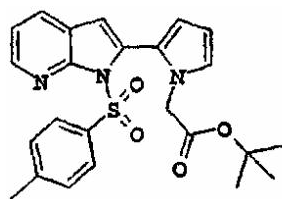
#### Порівняльний Приклад 75

Трет-бутиловий ефір 4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти

Суміш 4-фторбензонітрилу (3,6г) і N-трет-бутилоксикарбонілпіперазину (5,58г) в ацетонітрилі (60мл) нагрівають при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджують кімнатної температури і потім обробляють сумішшю бікарбонату натрію і етилацетату (300мл, 1:1, об./об.). Органічну фазу відділяють і потім випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гептану і етилацетату (з 3:7 до 1:1, об./об.) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2г) у вигляді білої твердої речовини.

#### Порівняльний Приклад 76

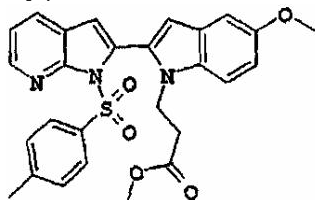
Трет-бутиловий ефір [2-(1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)пірол-1-іл]оцтової кислоти



Розчин 2-(1H-пірол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину [1,15г, порівняльний приклад 67(g)] в безводному тетрагідрофурани (40мл), в атмосфері аргону і при кімнатній температурі, обробляють гібридом натрію (163мг, 60% дисперсія в маслі), потім краплями розчином трет-бутилбромацетату (1,33г) в безводному тетрагідрофурани (4мл). Суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі, потім обробляють насиченим водним розчином хлориду амонію (3мл) і потім екстрагують етилацетатом (10мл). Органічну фазу промивають водою (15мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують. Залишок розтирають з ефіром і фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,19г) у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС; Спосіб С:  $R_T=4,31\text{хв.}, 452,18\text{ [M+H]}^+$ .

Порівняльний Приклад 77

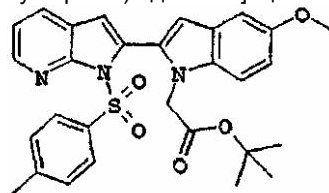
Метилевий ефір 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]пропіонової кислоти



Розчин 2-(5-метоксі-1H-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло [2,3-b]піридину [582мг, порівняльний приклад 70] в безводному диметилформаміді (40мл) обробляють метил 3-бромпропіонатом (610мкл) і карбонатом калію (387мг). Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні при 92°C протягом 48 годин, потім обробляють додатковими аліквотами метил 3-бромпропіонату (458мкл) і карбонату калію (580мг), потім нагрівають при перемішуванні протягом додаткового періоду в 24 години, потім обробляють додатковими аліквотами метил 3-бромпропіонату (153мкл) і карбонату калію (193мг) і потім нагрівають при перемішуванні протягом додаткових 3,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім випаровують. Залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивають водним розчином хлористоводневої кислоти (1н), потім водним розчином гідроксиду натрію (1н), потім сушать над сульфатом магнію і випаровують, одержуючи масло коричневого кольору (700мг), яке очищають, використовуючи РХ-МС з відтинанням фракцій (за 34 введення), одержуючи вказану в заголовку сполуку (433мг) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб С:  $R_T=4,16\text{хв.}, 504,07\text{ [M+H]}^+$ .

Порівняльний Приклад 78

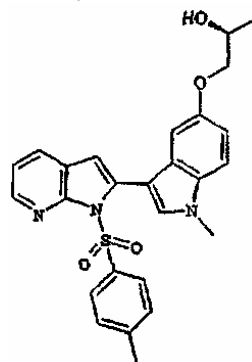
Трет-бутиловий ефір 3-[5-метокси-2-(1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)індол-1-іл]оцтової кислоти



Розчин 2-(5-метоксі-1H-індол-2-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридину [20мг, порівняльний приклад 70] в безводному тетрагідрофурани (1,5мл), в атмосфері аргону обробляють гібридом натрію (3мг, 60% дисперсія в маслі), потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15хв., потім обробляють трет-бутилбромацетатом (14мкл) і суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляють етилацетатом (2мл) і декількома краплями насиченого водного розчину хлориду амонію. Органічну фазу потім сушать над сульфатом магнію, потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (22мг) у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС: Спосіб С:  $R_T=4,44\text{хв.}, 532,1\text{ [M+H]}^+$ .

Порівняльний Приклад 79

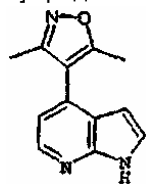
1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}пропан-2-ол



До розчину 1-{1-метил-3-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл]-1H-індол-5-ілокси}пропан-2-ону [0,2г, порівняльний приклад 23 (є)] в безводному тетрагідрофурани (5мл) в атмосфері азоту при -78°C додають (-) діізопінокамфеїлборонхлорид (0,3г). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при -78°C і потім при -20°C протягом ще 5 годин. Реакційну суміш виливають у воду (40мл), обробляють твердим бікарбонатом натрію (1,0г) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, перед екстрагуванням етилацетатом (2×25мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (30мл), насиченим розчином солі (25мл), потім сушать над сульфатом натрію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом і пентаном (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла. ТШХ:  $R_F=0,22$  (етилацетат/пентан 1:1).



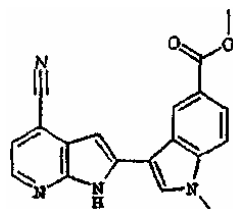
Порівняльний Приклад 80  
4-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-  
b]піридин



До розчину складного 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти [4,05г, порівняльний приклад 18(г)] і 3,5-диметилізоксазол-4-боронової кислоти (2,31г) в диметилформаміді (100мл) додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій[0] (0,1г) і насичений розчин бікарбонату натрію (30мл). Одержану суміш перемішують при 110°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують і фільтрують через целіт. Фільтрат випаровують досуха і залишок розподіляють між етилацетатом (100мл) і водою (50мл). Водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фракції двічі промивають насиченим розчином солі (30мл), потім сушать над сульфатом магнію і потім випаровують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла оранжевого кольору, яке використовують негайно без додаткового очищення при одержанні сполуки порівняльного прикладу 9(і).

Порівняльний Приклад 81

Метилловий ефір 3-(4-ціано-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл)-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислот



Суміш метилового ефіру 3-[4-хлор-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-іл]-1-метил-1Н-індол-5-карбонової кислоти, [0,4г, порівняльний приклад 2(г)], порошку цинку (0,05г), ціаніду цинку (0,117г), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (каталітич.) і *N,N*-диметилацетамідом (8мл) нагрівають при 130-150°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і осад промивають диметилформамідом (2мл). Фільтрат розбавляють етилацетатом (120мл) і розчин екстрагують водою (2×20мл). Об'єднані органічні шари випаровують і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю гептану і етилацетату (7:3 об./об.), з переходом до чистого етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,12г) у вигляді твердої речовини яскраво-жовтого кольору. МС: 331 (МН<sup>+</sup>). ВЕРХ (Спосіб С): R<sub>T</sub>=4,01хв.

Порівняльний Приклад 82

Трет-бутиловий ефір 6-бензилокси-3-йод-5-метоксііндол-і карбонової кислоти

Розчин 6-бензилокси-5-метоксііндолу (1,90г, одержаний за способом, описаним [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 безводному диметилформаміді (37,5мл) обробляють подрібненим гідроксидом калію (1,24г) і розчином йоду (1,96г) в безводному диметилформаміді (37,5мл), який додають краплями при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім обробляють 4-диметиламінопіридином (69мг), потім розчином ди-трет-бутилдикарбонату (2,05г) в безводному диметилформаміді і перемішування продовжують протягом ще 1 години. Реакційну суміш виливають у водний розчин сульфату натрію (0,2%). Водну фазу трічі екстрагують етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (100мл), потім насиченим розчином солі (100мл), потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексану і етилацетату (1:9, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,35г) у вигляді білої твердої речовини. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,58 (дихлорметан). МС: EI (70еВ); m/z=479 M<sup>+</sup> (45%); 423 (100%); 332 (75%).

Порівняльний Приклад 83

2-(6-гідрокси-5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин  
Розчин 2-(6-бензилокси-5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину [1,24г, порівняльний приклад 13(р)] в ацетонітрилі (100мл) обробляють йодтриметилсиланом (820мкл). Реакційну суміш перемішують при 50°C протягом 2 годин і потім концентрують у вакуумі. Залишок обробляють водою (40мл) і суміш трічі екстрагують дихлорметаном (100мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (40мл), потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексану і етилацетату (1:1, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (686мг) у вигляді піни білого кольору. ТШХ: R<sub>F</sub>=0,27 (циклогексан/етилацетат: 1/1). МС: EI (70еВ); m/z=447 M<sup>+</sup> (45%); 292 (100%).

Порівняльний Приклад 84

2-(6-ізопропокси-5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Карбонат калію (70мг) додають до розчину 2-(6-гідрокси-5-метокси-1-метил-1Н-індол-3-іл)-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину [112мг, порівняльний приклад 83] в безводному диметилформаміді (5мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш залишають перемішуватись протягом 10хв., потім обробляють 2-бромпропаном (66мкл) і нагрівають при 70°C протягом 3 годин. Потім додають додаткові порції карбонату калію (70мг) і 2-бромпропану (66мкл) і суміші перемішують і нагрівають при 70°C протягом 4 годин. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду (20мл) і трічі екстрагують

етилацетатом (40мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі (20мл), потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Залишок коричневого кольору піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексану і етилацетату (3:2, об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку (56мг) у вигляді не зовсім білої пни. ТШХ:  $R_F=0,47$  (циклогексан/етилацетат, 1/1). МС:  $Cl(NH_3)$ ;  $m/z=490\text{ MN}^+$ .

#### Порівняльний Приклад 85

Комплекс метил 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-5-карбоксилат 3-боронова кислота

До розчину ацетату ртуті (0,72г) в крижаній оцтовій кислоті (25мл) при кімнатній температурі додають метиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-5-карбонової кислоти [0,75г, порівняльний приклад 9(j)] і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин і залишають вистояватись протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою (50мл) і перемішують протягом ще трьох годин. Одержану тверду речовину білого кольору відфільтровують, промивають водою (2×10мл) і сушать, одержуючи метил 3-ацетомеркуріо-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-5-карбоксилат (1,1г). До розчину похідного ацетату ртуті (1,1г) в безводному тетрагідрофурані (25мл) в атмосфері азоту додають комплекс боран/тетрагідрофуран (15мл 1,0М розчин в тетрагідрофурані). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 год. перед тим, як обережно додати воду (5мл), при цьому охолоджуючи на водяній бані. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат концентрують до 25мл перед розбавленням етилацетатом (75мл). Органічну фракцію промивають водою (30мл) і насиченим розчином солі (30мл), сушать над сульфатом магнію і упарюють до 10мл. Продукт осаджують, додаючи невелику кількість пентану. Одержану тверду речовину відфільтровують і промивають пентаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,5г). Т.пл.: 188-190°C.

#### Порівняльний Приклад 86

1Н-піроло [2,3-b] піридин-4-ол

4-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин [80г, порівняльний приклад 64] обробляють 10% водним розчином гідроксиду натрію (330г) і нагрівають до 180°C протягом 8 годин в апараті Пара з магнітної мішалкою. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і надлишок гідроксиду натрію нейтралізують великим надлишком таблеток твердого діоксиду вуглецю. Вихідну речовину, яка не розчинилась, видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок екстрагують гарячим метанолом (3×1000мл). Об'єднані метанольні екстракти концентрують і залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу (9:1 об./об. до 4:1 об./об.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (63г). ТШХ:  $R_F=0,32$  (дихлорметан/метанол 4/1).

Методики аналізів in vitro А

Методики аналізів in vitro для SYK

#### 1. Інгібуюча дія сполук на Syk кінازی

Інгібуючу дію сполук на Syk кіназу визначають, використовуючи флуоресцентний аналіз з розділенням учасі.

Каталітичний домен Syk кінازی (залишки A340-N635) експресується як гібридний білок в дріжджових клітинах і його очищають до гомогенності. Активність кінازی визначають в 50мМ Tris-HCl буфері pH7,0, що містить 50мМ NaCl, 5мМ  $MgCl_2$ , 5мМ  $MnCl_2$ , 1мкМ аденозинтрифосфату і 10мкМ синтетичного пептиду Біотин-(β-аланін)<sub>3</sub>-OEEOUYIPR-NH<sub>2</sub>. Ферментативну реакцію закінчують, додаючи буфер, що містить 0,4М KF, 133мМ EDTA, pH7,0, що містить кон'югат стрептавідин-XL665 і моноклональне фосфоспецифічне антитіло, кон'юговане з криплатом європію (Eu-K). Характеристику двох флуорофореzів, XL-665 і Eu-K представлено у [G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014]. Специфічний довготривалий сигнал XL-665, виникаючий тільки в тому випадку, коли синтетичний пептид фосфорилується Syk, реєструють за допомогою аналізатора Packard Discovery Microplate або за допомогою зчитувального пристрою для мікропланшетів L.J.L Biosystems Analyst AD. Інгібування syk активності сполуками даного винаходу виражають як процент інгібування контрольної активності, виявленої за відсутності тестових сполук.

Конкретні сполуки даного винаходу інгібують syk активність при значеннях  $IC_{50}$  в інтервалі концентрацій від 100 мікромолей до 3 наномолей. Переважні сполуки даного винаходу інгібують syk активність при  $IC_{50}$  в інтервалі концентрацій від 100 наномолей до 3 наномолей. Особливо переважні сполуки даного винаходу інгібують syk активність при  $IC_{50}$  в інтервалі концентрацій від 10 наномолей до 3 наномолей.

2. Антигеніндукована дегрануляція клітин Rat Bosophilic лейкемії (RBL) за даними виділення [<sup>3</sup>H]5-гідрокситриптаміну (серотоніну)

2.1 Клітинна культура, введення міток в RBL-2H3 клітини і здійснення аналізу

Метод А: Для кожного з робочих 24-ямкових культуральних планшетів, 6×10<sup>6</sup> клітин RBL-2H3 клітин промивають і знов суспендують в 15мл DMEM-10, що містить 25мкл 1мкЮрі/мл [<sup>3</sup>H]-серотоніну (0,5мкЮрі/мл кінцева концентрація) і 1мкг/мл (15мл) анти-DNP IgE. В кожну ямку 24-ямкового планшета додають 0,5мл клітинних суспензій. Клітини інкубують протягом 2 днів при 37°C, доти, доки вони не досягають конфлюентності. Середовище обережно відстоюють з кожної ямки і потім клітини промивають аналітичним буфером. Потім в кожну з трьох ямок, що повторюється, додають кінцевий об'єм 200мл аналітичного буфера (+ або - тестові сполуки у відповідних концентраціях). Потім у всі ямки додають по 100нг/мл DNP (антиген) (виключаючи негативні контрольні ямки, тобто для визначення спонтанного виділення [<sup>3</sup>H]-серотоніну за відсутності перекресної взаємодії рецепторів). Клітини інкубують протягом 30 хвилин при 37°C і реакцію зупиняють, переносючи 100мкл надосадової рідини з кожного із зразків в рідинний

сцинтиляційний мікروتитрувальний планшет, який зберігають на льоду. Потім в кожну ямку мікروتитрувального планшета додають 200мкл сцинтиляту-40 і значення зчитують за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника Topcount Liquid Scintillation Counter.

Метод В: RBL-2H3 клітини містять в Т75 колбах при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>, і здійснюють ласування кожні 3-4 дні. Для збирання клітин використовують 5мл трипсин-EDTA для однократного промивання колби, потім 5мл трипсину додають в кожну колбу та інкубують при кімнатній температурі протягом 2 хвилин. Потім клітини переносять в ампулу, що містить 14мл середовища, осаджують при 1100 об./хв. при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і знов суспендують в 2×10<sup>5</sup>/мл. Клітини сенсibiliзують, додаючи 1мкл DNP-специфічного IgE на кожні 10мл клітин. У кожну з ямок плоскостонного 96-ямкового планшета додають 200мкл клітин (40000клітин/ямка) і планшет інкубують протягом ночі при 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. На наступний день сполуки приготавляють в 100% ДМСО при 10мМ. Потім кожну сполуку розводять у відношенні 1:100 в аналітичному буфері і потім розводять далі в 1% ДМСО-аналітичному буфері до досягнення кінцевої концентрації 0,03-30мкМ. У кожну ямку додають по 80мкл аналітичного буфера, а потім 10мкл розбавленої сполуки. Інкубування здійснюють протягом 5 хвилин. У кожну ямку додають 10мкл DNP-HSA (100нг/мл) та інкубують при 37°C (без CO<sub>2</sub>) протягом 30 хвилин. Як один контроль один 1% ДМСО (без сполуки) додають в набір ямок для визначення повного виділення. Як інший контроль замість DNP-HAS додають буфер для визначення аналітичного фону. Після 30 хвилин інкубування надосадові рідини переносять в новий 96-ямковий планшет. У кожну ямку аналітичного планшета додають 50мкл надосадової рідини. У кожну ямку аналітичного планшета додають 100мкл розчину субстрату та інкубують при 37°C протягом 90 хвилин. Для зупинки реакції додають 50мкл 0,4М розчину гліцину і результати зчитують при 405нм, використовуючи зчитувальний пристрій Molecular Devices SpectraMax 250.

## 2.2 Обробка результатів

### Метод А

(i) Розраховують середнє  $\pm$ s.e.m. для кожного набору трьох ямок, які повторюються;

(ii) Максимальну реакцію дають ямки з позитивним контролем, що містять антиген (100нг/мл), але без сполуки;

(iii) Мінімальну реакцію дають контрольні ямки, які не містять ні антигену, ні сполуки;

(iv) Використовуючи ці значення як максимальну (100%) і мінімальну (0%) величини, відповідно, результати нормують, одержуючи процент від максимальної реакції;

(v) Будують криву залежності реакції від дози і розраховують величину IC<sub>50</sub> для сполуки.

### Метод В

(i) Розраховують середнє  $\pm$ SD для кожного набору трьох ямок, що повторюються;

(ii) Максимальну реакцію дають ямки з позитивним контролем, що містять антиген (100нг/мл), але без сполуки;

(iii) Мінімальну реакцію дають контрольна ямки, що містять буфер (без антиген) і без сполуки;

(iv) Використовуючи ці значення як максимальну (100%) і мінімальну (0%) величини, відповідно, експериментальні результати розраховують, одержуючи процент від максимальної реакції (що позначається як % від контролю);

(v) Будують криву залежності реакції від дози і розраховують величину IC<sub>50</sub> для сполуки, використовуючи програмне забезпечення Prism GraphPad і нелінійний регресійний аналіз методом найменших квадратів.

Сполуки даного винаходу інгібують антигеніндуковану дегрануляцію клітин лейкемії Rat Basophilic (RBL) при IC<sub>50</sub> в інтервалі значень від 100 мікромолей до 0,01 мікромоля.

## В. Методика аналізу in vitro для KDR

### 1. Інгібуючі дії сполук на KDR

Інгібуючі дії сполук на аналіз фосфорилування KDR-субстрату визначають, використовуючи флеш-планшетний аналіз (96-ямкові планшети, New England Nuclear).

Цитоплазматичний домен ферменту людини був клонований у вигляді гібриду глутатіон S-трансферази (GST) в В бакуловірусний вектор експресії pFastBac, мічений GST (зчитувальна рамка). Білок був експресований в SF21 клітини і очищений до приблизно 60% гомогенності.

Активність кінази визначають в 20мМ натрієвій солі 4-морфолінпропансульфонової кислоти, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 10мМ MnCl<sub>2</sub>, 1мМ дитіотреїтолу, 2,5мМ етиленглікольбіс(бета-аміноетилефір)-N,N'-тетраоцтової кислоти, 10мМ β-гліцерофосфату, pH7,2, що містить 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1мМ NaF. 10мкл сполуки додають до 70мкл кіназного буфера, що містить 100нг ферменту рецептора домену кінази (KDR) при 4°C. Реакцію починають, додаючи 20мкл розчину, що містить 2мкг субстрату (SH2-SH3 фрагмент PLCγ, експресований як GST гібридний білок), 2мкКюрі <sup>32</sup>P[ATP] і 2мкМ холодного ATP. Після однієї години інкубування при 37°C реакцію зупиняють, додаючи 1 об'єм (100мкл) 200мМ EDTA. Потім аналітичний буфер зливають і ямки тричі промивають 300мкл забуференого фосфатом сольового розчину. Радіоактивність визначають в кожній ямці, використовуючи прилад Packard Model Top Count NXT.

Фоновий сигнал визначають з радіоактивності чотирьох ямок, що повторюються, які містять радіоактивний ATP і один субстрат в кіназному буфері.

Контрольну активність визначають, вимірюючи радіоактивність чотирьох ямок, що повторюються, які містять повний аналітичний коктейль (<sup>32</sup>P-[ATP], KDR і PLCγ субстрат) за відсутності тестової сполуки. Інгібування KDR активності сполукою даного винаходу виражають як процент інгібування контрольної активності, яка виявляється за відсутності тестової сполуки.

SU5614 1мкМ (Calbiochem) включений в кожний планшет в чотирьох примірниках як контроль інгібування.  $IC_{50}$  розраховують для сполук даного винаходу, будуючи криву залежності доза-відповідь.  $IC_{50}$  відповідає концентрації сполуки даного винаходу, яка викликає 50% інгібування активності кінази.

Конкретні сполуки даного винаходу інгібують KDR активність при значеннях  $IC_{50}$  в інтервалі від 100 мікромолей до 0,3 мікромолей.

2. Клітинна активність на ендотеліальних клітинах

2.1 Інгібування проліферації ендотеліальних клітин мікросудин шкіри людини (HDMEC), що залежать від факторів росту ендотелію судин (VEGF)

Активність анти-KDR молекул даного винаходу оцінюють за захопленням [ $^{14}C$ ]-тимідину на HDMEC (ендотеліальні клітини мікросудин ендотелію людини) у відповідь на VEGF. HDMEC (Promocell, пасажі 5-7) висівають в 100мкл при концентрації 5000клітин/ямка в Cytostar 96-ямковій планшеті (Amersham) заздалегідь покриті фактором приєднання (AF, Cascad Biologies) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в день 1. В день 2, повне клітинне середовище (базальне середовище, доповнене 5% фетальною телячою сироваткою (FCS) і коктейлем факторів росту) замінюють мінімальним середовищем (базальне середовище, доповнене 5% FCS) і клітини інкубують протягом ще 24 годин. На 3 день, середовище замінюють 200мкл свіжого мінімального середовища, доповненого або не доповненого 100нг/мл VEGF (R&D System), і що містить або що не містить сполуки даного винаходу і 0,1мкКюрі [ $^{14}C$ ]-тимідину. Клітини інкубують при 31°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 4 днів. Потім кількісно визначають захоплення [ $^{14}C$ ]-тимідину, підраховуючи радіоактивність. Аналіз здійснюють в трьох ямках, що повторюються.

Кінцева концентрація ДМСО в аналізі становить 0,1%. % інгібування розраховують як 
$$\frac{[IMP./XB.(+VEGF) - IMP./XB.(+VEGF+cpd)]}{IMP./XB.(+VEGF) - IMP./XB.(BM5\%FCS)} \times 100.$$

2.2 Вплив молекул на VEGF-незалежний ріст HDMEC:

HDMEC (5.000 клітин на ямку) висівають в повному середовищі (CM) в 96-мультиямковій планшеті Cytostar (Amersham), заздалегідь покриті фактором приєднання (Attachment factor=AF, Cascad Biologies) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в день 1. Потім повне середовище видаляють і клітини інкубують в 200мкл повного середовища, що містить молекули сполук даного винаходу і [ $^{14}C$ ]-тимідин (0,1мкКюрі). Захоплення [ $^{14}C$ ]-тимідину визначають кількісно, використовуючи Wallac беттапланшет після 3 днів інкубування. % інгібування розраховують як

$$\frac{[IMP./XB.(CM) - IMP./XB.(CM+cpd)]}{IMP./XB.(CM)} \times 100.$$

С Методика аналізу in vitro для AURORA2

1. Інгібуюча дія сполук на Aurora2 кіназу

Інгібуючу дію сполук на Aurora2 кіназу визначають, використовуючи радіоактивний аналіз з використанням хелатованих нікелем флеш-планшетів.

His-мічену за N-кінцем повної довжини рекомбінантну aurora2 експресують в E.coli і очищають майже до гомогенності.

C-термінальний фрагмент (Q1687-H2101) His-мічений за N-кінцем NuMA (ядерний білок, який асоційований з мітотичним апаратом) експресують в E.coli, очищають, використовуючи хелатовану нікелем хроматографію, і використовують як субстрат в аналізі Aurora2 кінази. Для визначення активності кінази NuMA свіжий субстрат врівноважують в кіназному буфері (50мМ Tris-HCl, pH7,5, 50мМ NaCl, 10мМ MgCl<sub>2</sub>), доповненому 10% (об./об.) гліцерином і 0,05% (ваг./об.) NP40, використовуючи хроматографію на колонці Pharmacia PD 10.

Активність кінази Aurora2 визначають, використовуючи хелатовані нікелем флеш-планшети (New England Nuclear, model SMP107). Кожна ямка містить 100мкл наступного розчину: 0,02мкМ Aurora2; 0,5мкМ NuMA субстрату; 1мкМ ATP, доповненого 0,5мкКюрі [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP. Розчини інкубують протягом 30 хвилин при 37°C. Потім аналітичний буфер видаляють і ямки двічі промивають 300мкл кіназного буфера. Радіоактивність вимірюють в кожній з ямок, використовуючи прилад Packard Model Top Count NXT.

Фоновий сигнал обчислюють з вимірювань радіоактивності в дубльованих ямках, що містять тільки радіоактивний ATP в кіназному буфері обробкою за способом інших прикладів.

Контрольну активність визначають, використовуючи вимірювання радіоактивності в дубльованих ямках, що містять повний аналітичний коктейль (ATP, Aurora2 і NuMA субстрат) за відсутності тестової сполуки.

Інгібування активності Aurora2 сполукою даного винаходу виражають як процент інгібування контрольної активності, що демонструється за відсутності тестової сполуки. Як контроль за інгібуванням в кожний планшет включають ставроспорин (Staurosporin).

$IC_{50}$  розраховують для сполук даного винаходу, побудувавши криву залежності доза-відповідь.  $IC_{50}$  відповідає концентрації сполуки даного винаходу, яка викликає 50% інгібування активності кінази.

Конкретні сполуки даного винаходу інгібують активність Aurora2 з  $IC_{50}$  в інтервалі значень концентрацій від 100 мікромолей до 0,1 мікромолей. Переважні сполуки даного винаходу інгібують активність Aurora2 з  $IC_{50}$  в інтервалі значень концентрацій від 100 наноомолей до 10 наноомолей.

D. Методика аналізу in vitro для FAK

1. Інгібуючі дії сполук на FAK

Інгібуючі дії сполук на FAK кіназу -аналіз аутофосфорилування -визначають, використовуючи флуоресцентний аналіз з розділенням учасі.

Фермент повної довжини кДНК людини клонують у вектор експресії бакуловірусу pFastBac HTc. Білок був експресований і очищений до приблизно 70% гомогенності.

Активність кінази визначають в 50мМ Hepes pH 7,2 який містить 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 100мкМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>,

15мкМ аденозинтрифосфату. Ферментативну реакцію закінчують, додаючи Enzyme Hepes буфер pH7,0, що містить 0,4М KF, 133мМ EDTA, BSA 0,1%, що містить анти- $\alpha$ His антитіло, мічене XL665 (FAK мічений His) і моноклональне тирозинфосфоспецифічне антитіло, кон'юговане з криплатом європію (Eu-K). Відмітні особливості флуорофорів, XL-665 і Eu-K представлені у [G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014]. Специфічний довготривалий сигнал XL-665, виникаючий тільки в тому випадку, якщо FAK фермент аутофосфорильований, вимірюють за допомогою аналізатора Packard Discovery Microplate. Інгибування FAK активності сполуками даного винаходу виражають як процент інгибування контрольної активності, що виявляється за відсутності випробуваної сполуки.

2. Проліферація/життєздатність клітин меланоми людини SK-Mel-28 за даними захоплення [ $^{14}$ C]тимідину

2.1 Клітинна культура, введення міток в SK-Mel-28 і здійснення аналізу SK-Mel-28 висівають в кількості 5000 клітин на ямку в Cytostar 96-мультиямкові планшети (Amersham) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, в день 1. В день 2, клітинне середовище замінюють свіжим мінімально необхідним середовищем Ігла (MEM), культуральним середовищем, доповненим 10% FCS, 1% не незамінними амінокислотами, 1% піруватом натрію і що містить 0,1мкКюрі [ $^{14}$ C]-тимідин плюс зростаючі концентрації сполук в кінцевому об'ємі 200мкл. Клітини інкубують при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 48 годин. Захоплення [ $^{14}$ C]-тимідину визначають кількісно, вимірюючи радіоактивність через 48 годин після початку обробки. Аналіз ведуть в трьох ямках, що повторюються.

#### 2.2 Обробка результатів

(i) Розраховують середнє  $\pm$ s.e.m. для кожного набору з трьох ямок, що повторюються;

(ii) Максимальною виявилася реакція для позитивних контрольних ямок, що містять клітини, але що не містять сполуки;

(iii) Мінімальною виявилася реакція для контрольних ямок, що не містять клітини і не містять сполуки;

(iv) Використовуючи ці значення як максимальні (100%) і мінімальні (0%) значення, відповідно, результати нормують, одержуючи процент від максимальної реакції;

(v) Будують криву залежності доза-відповідь і розраховують величину IC<sub>50</sub> (концентрація ліків, яка спричиняє 50% зменшення захоплення [ $^{14}$ C]-тимідину) для сполуки.

3. Міграція клітин меланоми SK-Mel-28 людини на матриці фібрoneктину

#### 3.1 Клітинна культура і здійснення аналізу

SK-Mel-28 (250000 клітин) заздалегідь обробляють зростаючими концентраціями сполук протягом 15хв. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Потім їх вміщують у присутності сполуки на верхню частину 12 мкм 12-мультиямкових хемотаксисних камер Boyden (Becton Dickinson) і залишають для міграції в нижню камеру, що містить фібриноген (10мкг/мл) як хемоатрактант в базальному RPMI культуральному середовищі на 24 години при

31°C, 5% CO<sub>2</sub>. Потім клітини фіксують і забарвлюють Diff-Quick (Diff-Quick Fix, I і II розчини, Dade Behring) і клітини з верхньої частини камери видаляють. Плями солюбілізують з нижньої сторони прилиплих клітин і міграцію клітин оцінюють кількісно, використовуючи вимірювання оптичної щільності. Аналіз здійснюють для двох ямок, що повторюються.

#### 3.2 Обробка результатів

(i) Розраховують середнє  $\pm$ s.e.m. для кожного набору ямок, що повторюються;

(ii) Максимальною виявилася реакція для позитивних контрольних ямок, що містять клітини, але що не містять сполуки і з наданням можливості мігрувати на фібрoneктин;

(iii) Мінімальною виявилася реакція для контрольних ямок, що містять клітини і не містять сполуки з наданням можливості мігрувати на базальне культуральне середовище без хемоатрактанту;

(iv) Використовуючи ці значення як максимальні (100%) і мінімальні (0%) значення, відповідно, результати нормують, одержуючи процент від максимальної реакції;

(v) Будують криву залежності доза-відповідь і розраховують величину IC<sub>50</sub> (концентрація ліків, яка спричиняє 50% зменшення міграції клітин) для сполуки.

Конкретні сполуки даного винаходу інгибують FAK активність з IC<sub>50</sub> в інтервалі значень концентрацій від 100 мікромоль до 0,3 мікромоль.

#### Е. Методика аналізу in vitro для IGF1R

##### 1. Інгибуючі дії сполук на IGF1R

Інгибуючі дії сполук на IGF1R - аналіз активності фосфорилування - визначають, використовуючи флуоресцентний аналіз з розподілом учасі.

Цитоплазматичний домен людського IGF1R був клонований у вигляді гібриду глутатіон S-трансферази (GST) в бакуловірусний вектор експресії pFastBac з міткою GST. Білок був експресований в SF21 клітини і очищений до приблизно 80% гомогенності.

Активність кінази визначають в 50мМ Hepes pH7,5, що містить 5мМ MnCl<sub>2</sub>, 50мМ NaCl, 13% гліцерину, 0,025% Tween 20, 120мкМ аденозинтрифосфату. Ферментативні реакції закінчують, додаючи 100мМ Hepes буфера pH7,0, що містить 0,4М KF, 133мМ EDTA, BSA 0,1%, що містить як анти-GST антитіло, мічене XL665, і анти-фосфотирозинове антитіло, кон'юговане з криплатом європію (Eu-K). Відмітні особливості двох флуорофорів, XL-665 і Eu-K, представлені [G.Mathis et al., Anticancer Research, 1997, 17, pages 3011-3014]. Специфічний довготривалий сигнал XL-665, виникаючий тільки в тому випадку, якщо IGF1R фермент аутофосфорильований, вимірюють за допомогою Victor аналізатора (Perkin-Elmer). Інгибування активності IGF1R кінази сполуками даного винаходу виражають як процент від контрольної активності, що демонструється за відсутності сполук.

2. Проліферація/життєздатність клітин карциноми молочної залози людини MCF-7 за даними захоплення [ $^{14}$ C]тимідину

2.1 Клітинна культура, мічена клітинами MCF-7, і здійснення аналізу Протипроліферативну дію молекул на MCF-7 клітини оцінюють за захопленням [ $^{14}\text{C}$ ]-тимідину протягом 72 годин після індукованої IGF1 клітинної проліферації.

MCF-7 клітини висівають в кількості 25000 клітин на ямку в Cytostar 96-мультіямковій планшети (Amersham) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, в день 1, і залишають на ніч в ЕМЕМ середовищі, доповненому 10% FCS, щоб забезпечити прилипання клітин. У день 2, культуральне середовище замінюють ЕМЕМ/HamF12 50/50, щоб видалити клітини на 24 години. На 3 день клітинне середовище замінюють свіжим ЕМЕМ середовищем, доповненим 1% піруватом натрію, пеніциліном, стрептаміцином і 50нг/мл кінцевої концентрації IGF1. Потім додають 0,1мкКюрі [ $^{14}\text{C}$ ]-тимідину і 3мкл сполук в 213мкл кінцевого об'єму. Клітини інкубують при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 72 годин. Захоплення [ $^{14}\text{C}$ ]-тимідину визначають кількісно, підраховуючи радіоактивність через 72 години після проліферації, викликаной IGF1 (Microbeta trilux лічильник, Perkin-Elmer). Визначення I<sub>450</sub> дубльовані для 10 зростаючих концентрацій.

## 2.2 Обробка результатів

(i) Розраховують середнє  $\pm$ s.e.m. для кожного набору ямок, що повторюються;

(ii) Максимальним виявився сигнал реакції для позитивних контрольних ямок, що містять клітини, стимульовані IGF1, але не містять сполуки;

(iii) Мінімальним виявився сигнал реакції для контрольних ямок, що містять не стимульовані IGF1 клітини і не містять сполуки;

(iv) Використовуючи ці значення як максимальні (100%) і мінімальні (0%) значення, відповідно, результати нормалізують, одержуючи процент від максимальної реакції;

(v) Будують криву залежності доза-відповідь за 10 точками і розраховують величину I<sub>450</sub> (концентрація ліків, яка спричиняє 50% зниження специфічного сигналу), використовуючи нелінійний регресійний аналіз.

## 3. IGF1R аутофосфорильований в клітинній лінії MCF7 після стимуляції IGF1

### 3.1 Клітинна культура і здійснення аналізу

IGF1-індуковане IGF1R аутофосфорильовання в клітинах оцінюють, використовуючи техніку ELISA.

MCF-7 клітини висівають в концентрації 600000 клітин на ямку в 6-мультіямковій планшети, залишають протягом ночі в 10% сироватці, а потім позбавляють сироватки на 24 години. Сполуки додають до середовища за 1 годину до стимуляції IGF1. Через 10 хвилин після IGF1 стимуляції здійснюють клітинний лізис, використовуючи Hepes 50 mM pH7,6, Triton X100 1%, ортованадат 2мМ, інгібітори протеази. Клітинні лізати інкубують в 96-мультіямкових планшетах, заздалегідь покритих анти-IGF1R антитілами, потім інкубують з анти-фосфотирозинним антитілом, приєднаним до ферменту пероксидази. Рівень активності пероксидази (виміряний за оптичною щільністю з використанням люмінесцентного субстрату) відображає стан фосфорильовання рецепторів.

## 3.2 Обробка результатів

(i) Розраховують середнє  $\pm$ s.e.m. для кожного набору ямок, що повторюються;

(ii) Максимальне значення сигналу реакції розраховують для позитивних контрольних ямок, що містять лізати клітин, стимульованих IGF1, але не містять сполуки;

(iii) Мінімальне значення сигналу реакції розраховують для контрольних ямок, що містять лізати не стимульованих клітин і не містять сполуки;

(iv) Використовуючи ці величини як максимальне (100%) і мінімальне (0%) значення відповідно, результати нормують, одержуючи процент від максимальної реакції;

(v) Будують криву залежності доза-відповідь і розраховують I<sub>450</sub> (концентрація ліків, яка спричиняє 50% зниження результатів вимірювання оптичної щільності) для сполук.

Конкретні сполуки даного винаходу інгібують IGF1R активність при значеннях I<sub>450</sub> в інтервалі від 100 мікромолей до 60 наномолей. Переважні сполуки даного винаходу інгібують IGF1R активність при значеннях I<sub>450</sub> в інтервалі від 100 наномолей до 60 наномолей.

### Методика аналізу in vivo для інгібіторів SYK

1. Інгібування штучно викликаного антигеном запалення дихальних шляхів - одноденні і багатоденні дослідження перорального введення доз

Сполуки даного винаходу оцінюють, використовуючи алергічних щурів Brown Norway. Моделі, що використовуються в цих in vivo дослідженнях, імітують відповідні патологічні особливості алергічних захворювань дихальних шляхів. Дані дослідження демонструють, що сполуки даного винаходу інгібують накопичення запальних клітин в дихальних шляхах алергіків через 24 години після інгаляції антигеном. В кінці експерименту кількісно визначають появу запальних лейкоцитів в бронхоальвеолярній промивальній рідині (BALF), легеневого дайджесті і в тканинах, за результатами гістопатологічного аналізу.

### Протокол сенсibilізації і стимуляції

Brown Norway щурів сенсibilізують в дні 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100мкг внутрішньоочередово), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочередово). На 30 день щурів експонують 1% аерозоллю яєчного альбуміну протягом 30 хвилин. Потім тварин повертають в приміщення утримання.

### Протокол для дозування

Ліки, що тестуються, вводять перорально за 1 годину до початку інгаляційного зараження антигеном. Чотири години опісля після інгаляційного зараження антигеном перорально вводять другу дозу ліків. Дози сполуки вводять в напівлогарифмічному розподілі між 3 і 100мкг/кг.

В окремих дослідженнях ліки вводять двічі на день протягом 4 днів до інгаляції антигеном. Кінцева доза сполуки в цих дослідженнях також вводилась через 4 години після стимуляції антигеном.

Протокол для виділення бронхоальвеолярного лаважу (BAL)

Через 24 години після інгаляційного зараження антигеном клітини виділяють з просвіту дихальних шляхів, здійснюють бронхоальвеолярний лаваж після умертвіння тварин, і промивають легені трьома аліквотами по 5мл RPMI/FCS. Промивальну рідину кожний раз залишають в легенях на 30 секунд, перед тим, як її обережно видаляють. Три зразки об'єднують і повну і диференціальну кількість білих кров'яних тілець визначають на BAL зразках. Для оцінки повної і диференціальної кількості клітин використовують систему ARGOS, використовуючи світлову мікроскопію Wright-Giemsa забарвлених цитоцентрифугових препаратів.

Протокол для гістопатології легень

Відразу після BAL в легені нагнітають 10% нейтральний забуферений формалін (NBF), при тиску 30см.вод.ст. Легені видаляють і вміщують в посудини з 10% NBF. Після фіксації 10% NBF мінімум протягом 24 годин, легені обробляють фракціонованим спиртом і покривають воском. Легені розрізають подовжньо і один 2 мм подовжній зріз для кожної з тварин вирізають на рівні основного бронха. Потім зрізи забарвлюють гематоксиліном і еозином. Проводять патологічні оцінки і оцінюють стани бронхіолярного епітелію і суб-мукози.

Протокол для легеневої ферментації

У деяких дослідженнях самі легені були ферментовані для виділення запальних клітин, локалізованих всередині тканин.

У цих дослідженнях клітини одержують в результаті перфузії лівої легені RPMI/FCS для видалення клітин крові негайно після BAL. У цих дослідженнях у правий бік легені вводили і фіксували забуференим формаліном для гістопатологічного дослідження. Легеню, яка підлягала ферментації, стандартизували по тваринах, беручи 300мг зрізи легеневої тканини і піддаючи їх ферментації колагеназою. Це звільняє клітини в легеневій тканині і дозволяє їх виділити. Для цих виділених клітин здійснюють повний і диференціальний підрахунок клітин.

Результати

(i) Після інгаляції антигеном спостерігається значне збільшення кількості еозинофілів і нейтрофілів у груп тварин, не оброблених ліками. Свідченням тому є значне збільшення у BAL і тканинних переварів числа еозинофілів і нейтрофілів, також як і гістопатологічна оцінка легень.

(ii) Ніяких змін не спостерігалось в кількості BAL макрофаг/моноцит клітин при зараженні антигеном, або при будь-якому лікуванні ліками.

(iii) Сполуки здатні помітно інгібувати інфільтрацію нейтрофілів і еозинофілів протягом 24 годин після стимуляції антигеном, в порівнянні з необробленими ліками контрольними тваринами, при оцінці всіма трьома вказаними вище методами. Ефективний дозовий інтервал склав від 3 до 100мг/кг перорально.

(iv) У багатоденних дослідженнях введення ліків спостерігається кількісно схоже інгібування

клітинного припливу з тим, який спостерігається в однокорисних дослідженнях.

Ці результати свідчать про те, що сполуки даного винаходу демонструють протизапальну активність при профілактичному введенні антигену моделям щурів, яке викликає інфільтрацію лейкоцитів.

2. Інгібування викликаного антигеном запалення дихальних шляхів - однокорисні дослідження величини доз

Протокол для сенсibilізації і стимуляції

Brown Norway щурів сенсibilізують в дні 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100мг внутрішньоочеревинно), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочеревинно). На 30 день щурів експонують 1% аерозоллю яєчного альбуміну протягом 30 хвилин. Потім тварин повертають в приміщення утримання.

Протокол для дозування

Ліки, що тестуються, вводять не перорально, а чотири рази внутрішньоочеревинно. Схема введення доз: за 30 хвилин до зараження і через 2, 4 і 8 годин після інгаляційного зараження алергеном.

Протокол для виділення бронхоальвеолярного лаважу (BAL)

Через двадцять чотири години після інгаляційного зараження антигеном клітини виділяють з просвіту дихальних шляхів, здійснюють бронхоальвеолярний лаваж після умертвіння тварин і промивають легені трьома аліквотами по 5мл RPMI/FCS. Промивальну рідину кожний раз залишають в легенях на 30 секунд, перед тим, як її обережно видаляють. Три зразки об'єднують, і повну і диференціальну кількість білих кров'яних тілець визначають на BAL зразках. Для оцінки повної і диференціальної кількості клітин використовують систему ARGOS, використовуючи світлову мікроскопію Wright-Giemsa забарвлених цитоцентрифугових препаратів.

Протокол для гістопатології легень

Відразу після BAL в легені нагнітають 10% нейтральний забуферений формалін (NBF), при тиску води 30см. Легені видаляють і вміщують в посудини з 10% NBF. Після фіксації 10% NBF мінімум протягом 24 годин легені обробляють фракціонованим спиртом і покривають воском. Легені розрізають подовжньо і один 2мм подовжній зріз для кожної з тварин вирізають на рівні основного бронха. Потім зрізи забарвлюють гематоксиліном і еозином. Проводять патологічні оцінки і оцінюють стани бронхіолярного епітелію і суб-мукози.

Протокол для легеневої ферментації

У деяких дослідженнях самі легені були ферментовані для виділення запальних клітин, локалізованих всередині тканин.

У цих дослідженнях клітини одержують в результаті перфузії лівої легені RPMI/FCS для видалення клітин крові негайно після BAL. У цих дослідженнях у правий бік легені вводили і її фіксували забуференим формаліном для гістопатологічного дослідження. Легеню, яка

підлягала ферментації, стандартизували за тваринами, беручи зрізи по 300мг легеневої тканини і піддаючи їх ферментації колагеназою. Це звільняє клітини в легеневої тканині і дозволяє їх виділити. Для цих виділених клітин здійснюють повний і диференціальний підрахунок клітин.

#### Результати

(i) Після інгаляції антигеном спостерігається значне збільшення кількості еозинофілів і нейтрофілів у груп тварин, не оброблених ліками. Свідченням тому є значне збільшення у BAL і тканинних переварів числа еозинофілів і нейтрофілів, також як і гістопатологічна оцінка легень.

(ii) Сполуки даного винаходу здатні помітно інгібувати інфільтрацію нейтрофілів і еозинофілів протягом 24 годин після стимуляції антигеном, в порівнянні з необробленими ліками контрольними тваринами, що було оцінено всіма трьома вказаними вище методами. Ефективний дозовий інтервал складає від 3 до 100мг/кг при пероральному введенні.

Ці результати свідчать про те, що сполуки даного винаходу демонструють протизапальну активність при профілактичному введенні моделям щурів (або перорально, або внутрішньоочеревинно) антигену, що викликає інфільтрацію лейкоцитів.

3. Інгібування гострого бронхоспазму, викликаного антигеном у алергічних щурів

#### Протокол для сенсibilізації і стимуляції

Brown Norway щурів сенсibilізують в день 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100 мкг, внутрішньоочеревинно), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочеревинно). У день дослідження проводять хірургічну підготовку щурів для вимірювання легеневої механіки і механічно вентилують. Після п'ятихвилинного періоду встановлення рівноваги тваринам вводять болюс яєчного альбуміну (1мг на щура). Потім за тваринами стежать протягом 15 хвилин і пікові зміни від базової лінії опору реєструють як реакцію на стимуляцію антигеном.

#### Протокол для визначення дози

Ліки, що тестуються, вводять або перорально, або внутрішньоочеревинно за 24 і за 2 години до внутрішньовенної болюсної ін'єкції яєчного альбуміну. Кількість сполуки, що вводиться при цих дослідженнях, складає від 1 до 100мг/кг перорально.

#### Результати

Після стимуляції антигеном тварин, що не одержали ліки, і оброблених для контролю будесонідом (budesonide), спостерігається значне збільшення опору в дихальних шляхах у порівнянні з базовою лінією. Навпаки, сполуки даного винаходу істотно інгібують бронхоспазм, що викликається антигеном.

Ці результати показують, що сполуки даного винаходу інгібують бронхоспазм, який викликається антигеном.

4. Інгібування набряку легень у щурів, викликаного Sephadex, і експресія гена цитокіну у алергічних щурів.

#### Протокол для введення Sephadex

Самцям щурів штаму Sprague-Dawley (400г) вводять через трахею або носій (фізіологічний розчин) або Sephadex (5мг/кг) в дозовому об'ємі 1мг/кг під галотановою анестезією (4% в кисні протягом 3 хвилин).

#### Протокол для визначення дози

Ліки вводять перорально за 1 годину до і через 5 годин після введення Sephadex через трахею в дозовому об'ємі 1мл/кг.

#### Протокол для оцінки набряку як кінцевої точки

Через двадцять чотири години після введення Sephadex тварин умертвляють, використовуючи Euthatal (1мл/кг внутрішньоочеревинно), серце і легені видаляють спільно. Як показник набряку використовують збільшення вологої маси. Визначають вологу вагу і нормують на 100г початкової маси тіла.

Протокол для RT-PCR (визначення експресії гена цитокіну)

З тканин легень виділяють РНК, застосовуючи методику екстрагування з використанням тіоціанатфенолхлороформгуанідію. Здійснюють зворотну транскрипцію РНК до кДНК, використовуючи зворотну транскриптазу AMV. кДНК для IL-5, IL-4, еотаксину (eotaxin) і GAPDH (контрольний ген) ампліфікують за допомогою PCR, використовуючи олігонуклеотидну послідовність, синтезовану (Gibco) з опублікованих послідовностей.

PCR реагенти покривають мінеральною олією і ампліфікацію здійснюють за 25-35 циклів денатурування при 95°C протягом 1 хвилини, відпалу при 55-65°C протягом 1 хвилини і подовження при 72°C протягом 7 хвилин. Продукти PCR, забарвлені етидіумбромідом, піддають електрофорезу на 2% агарозних гелях для візуалізації кДНК смуг.

Смути кожного фрагмента мішені візуалізують, використовуючи транслюмінацію ультрафіолетом, і фотографують. Фотографії сканують, використовуючи денситометр, і розраховують інтегральну оптичну щільність (ОЩ × мм) для кожної смуги, використовуючи програмне забезпечення для аналізу зображень (Imagemaster, Pharmacia). Для кожної з тварин кількість кожного цитокінного продукту PCR нормалізують за кількістю GAPDH PCR продукту.

#### Результати

(i) Введення одного тільки Sephadex викликає значний набряк порядку 32%.

(ii) Сполуки даного винаходу інгібують набряк чином, що залежить від дози, при дозах 10, 30 і 100мг/кг.

(iii) Sephadex викликає підвищену експресію Th-2 цитокінів IL-4 і IL-5 разом з СС хемокін еотаксином в легенях через 24 години після стимуляції. Спостерігається тенденція в напрямі збільшення експресії IL-5 і мРНК еотаксину.

(iv) Експресія 1-4 мРНК чином, що залежить від дози, інгібується сполуками даного винаходу.

Сполуки даного винаходу інгібують набряк легень у щурів, що викликається Sephadex, що пов'язано зі зниженням індукування за рахунок Sephadex IL-4.



5. Інгібування виділення гістаміну, що викликається антигеном у алергічних Brown-Norway щурів

Протокол для сенсibilізації і стимуляції

Щурів Brown Norway сенсibilізують в день 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100мкг, внутрішньоочеревинно), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочеревинно). У день дослідження проводять хірургічну підготовку щурів для вливання антигену. Після п'ятихвилинного періоду встановлення рівноваги, тваринам вводять болюс яєчного альбуміну (1мг на щура). Зразки крові відбирають через 2 хвилини після стимуляції яєчним альбуміном і визначають рівні вмісту гістаміну в плазмі, використовуючи ELISA для гістаміну.

Протокол для визначення дози

Ліки, що тестуються, вводять внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до стимуляції яєчним альбуміном. У цьому дослідженні використовують тільки концентрацію 30мг/кг внутрішньоочеревинно.

Результати

Після антигенної стимуляції переважні сполуки даного винаходу для інгібування сук активності істотно інгібують виділення гістаміну, що індукується антигеном, в порівнянні з групою, обробленою тільки носієм.

Ці результати показують, що сполуки даного винаходу інгібують антиген-індуковане виділення гістаміну.

6. Інгібування ED-1+ альвеолярних макрофагів в легеневій тканині у щурів

Протокол для сенсibilізації і стимуляції

Щурів Brown Norway сенсibilізують в день 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100мкг, внутрішньоочеревинно), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочеревинно). На 30 день щурів експонують 1% аерозолі на період 30 хвилин. Потім тварин повертають в місце утримання.

Протокол для визначення дози

Ліки, що тестуються, вводять або перорально, або внутрішньоочеревинно за 24 і за 2 години до внутрішньовенної болюсної ін'єкції яєчного альбуміну. Кількість сполуки, що вводиться в цих дослідженнях, становить 10-100мг/кг перорально.

Протокол для кількісного визначення ED1

Кількісно визначають альвеолярні макрофаги після імунофарбування ED-1 антитілом в укладених в парафін зрізах легеневих тканин.

Результати

(i) Стимуляція яєчним альбуміном приводить до 10-кратного підвищення числа ED1 + макрофагів в альвеолярному шарі.

(ii) Інгібування сук кінази значно зменшує підвищення вмісту ED1 альвеолярних макрофагів, що викликається яєчним альбуміном, чином, що залежить від дози.

Пероральне введення сполук даного винаходу приводить до пов'язаного з дозою зменшення числа ED-1 + альвеолярних макрофагів після стимуляції яєчним альбуміном.

7. Інгібування нейтрофіли дихальних шляхів, антигеном, що викликається у Brown-Norway щурів

Протокол для сенсibilізації і стимулювання

Щурів Brown Norway сенсibilізують в день 0, 12 і 21 яєчним альбуміном (100мкг, внутрішньоочеревинно), який вводять разом з гідроксидом алюмінію (100мг, внутрішньоочеревинно). На 30 день щурів експонують 1% аерозолі яєчного альбуміну на період 30 хвилин, потім тварин повертають в місце утримання.

Протокол для визначення дози

За 1 годину до стимуляції антигеном щурам вводять дозу перорально. Кількість сполуки, що вводиться в цих дослідженнях, становить 10-100мг/кг перорально.

Протокол для аналізу клітин

Через 4 години після стимуляції клітини витягують з дихальних шляхів легень, використовуючи бронхоальвеолярний лаваж (RPMI/FCS як описано вище). Відразу після лаважу здійснюють перфузію легень за допомогою RPMI/FCS для видалення пулу крові з клітин. 300мг тканин подрібнюють і клітини виділяють в результаті ферментативної (колагеназної) дисагрегації. Диференціальний підрахунок клітин здійснюють, використовуючи світлову мікроскопію забарвлених цитоцентрифуваних препаратів, забарвлених Wright-Giemsa барвником.

Результати

(i) Через чотири години після стимуляції антигеном спостерігається значне збільшення кількості нейтрофілів як в BAL, так і в легеневій тканині.

(ii) Збільшення кількості нейтрофілів в BAL, що викликається яєчним альбуміном, але не в легеневій тканині, значною мірою придушується сполуками даного винаходу.

8. Інгібує дія на продукування/виділення TNF $\alpha$ , що викликається LPS

Протокол

In vivo стимуляція мишей бактеріальними ліпополісахаридами (LPS) приводить до продукування про-запальних цитокінів, включаючи TNF $\alpha$  і IL-1 $\beta$ . У різні моменти часу після введення дози сполуки даного винаходу BALB/c мишей (самці, 25г) стимулюють LPS (40мкг, внутрішньоочеревинно, E.coli серотип 0111:B4). Сироватку, одержану через 90 хвилин після LPS стимуляції, аналізують, використовуючи ELISA для визначення рівнів про-запальних цитокінів, включаючи TNF $\alpha$ .

Результати

Пероральне введення мишам сполук даного винаходу (3-60мг/кг) викликає залежне від дози інгібування рівнів сироватки TNF $\alpha$  без помітного впливу на рівні IL-1 $\beta$ . Дослідження тривалості дії продемонстрували, що пероральне введення сполук даного винаходу може забезпечити значне інгібування рівнів сироватки TNF $\alpha$ , якщо сполуки вводять аж до 4 годин до LPS-стимуляції. LPS-індуковане збільшення рівнів TNF $\alpha$  в сироватці у оброблених носієм мишей порівнюють з рівнями у оброблених сполуками мишей, використовуючи простий дисперсійний аналіз (ANOVA) і тест

Дьюнетта для множинного порівняння. Значущість приймають при  $p < 0,05$

9. Інгібуюча дія на викликані колагеном артрити у щурів

Протокол

Артрити (CIA), що викликаються колагеном, можна полегшити у схильних штамів щурів, мишей і не людських приматів. CIA індукують у самиць щурів Lewis (140-150г) шляхом внутрішньошкірної ін'єкції бичачого cII (400мкг), суспендованого в неповному ад'юванті Фреунда (IFA) в день 0 і 7. Пероральне введення дози сполуки даного винаходу починають в день 6 і продовжують щодня до завершення дослідження на 21 день.

Результати

Пухлина гомілковостопного суглоба вимірюють 3 рази на тиждень за допомогою штангенциркуля. Результати представлені як зменшення пухлини в порівнянні з обробленими носієм щурами. Значне інгібування запалення суглоба спостерігається у щурів, яким перорально вводили сполуку даного винаходу (30мг/кг двічі на день). Значущість ( $p < 0,05$ ) визначають, використовуючи простий дисперсійний аналіз (ANOVA) і тест Дьюнетта для множинного порівняння.

10. Інгібуюча дія на артрити у мишей, викликані MoAb

Протокол

CIA може бути викликаний не тільки внаслідок ін'єкції cII, але пасивну форму захворювання можна викликати шляхом ін'єкції мишам коктейлю моноклональних антитіл (MoAb), що виробляються проти 4 крос-реактивних/хворобливих епітопів, одержаних з курчати cII. Індукування артриту залежить від утворення імунних комплексів, активації комплементу і міграції нейтрофілів/макрофагів в суглоби. Завдяки ролі, яку грають  $Fc\gamma$  рецептори ( $Fc\gamma$ RI і  $Fc\gamma$ RIII) в індуванні артритів, ця модель була також вибрана для характеристики профілю сполук даного винаходу. BALB/c мишам (самці у віці 6-8 тижнів) в день 0 вводять MoAb (2мг, внутрішньовенно) і в день 2 вводять LPS (25мкг, внутрішньоочеревинно). Введення сполуки даного винаходу починають в той день, коли вводять MoAb, і продовжують до завершення дослідження на 14 день. Стан мишачих суглобів оцінюють макроскопічно тричі на тиждень на предмет розвитку артриту (% настання захворювання) і тяжкості захворювання (число мишей, що мають, принаймні, одну уражену лапу, ділену на повне число мишей в групі). Тяжкість захворювання оцінюють для кожної з тварин в інтервалі оцінок 0-4/лапа (при максимально можливій оцінці 16/кількість мишей) в залежності від клінічних ознак захворювання, які оцінюють, починаючи від 0=немає видимих ознак артриту (негатив) до 4=анкілоз або повна втрата функцій суглоба.

Результати

Значне залежне від дози інгібування набряку суглобів спостерігається у мишей, яким перорально вводять дози сполуки даного винаходу (10, 30мг/кг двічі на день). Крім того, значне, залежне від дози інгібування гістологічних

параметрів, панусу, запалення, ерозії хряща і кістки спостерігається у мишей, яким перорально вводять або 10, або 30мг/кг двічі на день.

11. Інгібування Arthus реакції у вухах у мишей

Протокол

Товщину вух вимірюють як базову лінію у BALB/c мишей. Після цього перорально вводять сполуку за 15 хвилин до інтрадермальної ін'єкції 25мкг IgG яєчного альбуміну в праве вухо і фізіологічного розчину, контрольного носія, в ліве вухо, причому введення здійснюють під анестезією. Відразу після введення IgG тварин стимулюють 100мкл яєчного альбуміну, змішаного з Evans blue в хвостову вену. У моменти часу 15 хвилин, 45 хвилин, 2,15 години, 4,5 години і 6 годин знов вимірюють товщину вух і потім їх відтинають для аналізу вмісту Evans blue.

Результати

У всі моменти часу як збільшення вмісту Evans blue, так і збільшення товщини вух виявляються підвищеними у контрольних тварин, і значно інгібованими у порівнянні з контрольними у тварин, оброблених сполуками. Ліві вуха у всіх тварин не були помітно змінені у порівнянні з базовою лінією. Таким чином, сполуки даного винаходу значно придушують Arthus реакцію.

12. Пасивна шкірна анафілаксія мишачих вух

BALB/c мишей сенсibilізують в обидва вуха за допомогою інтрадермальної ін'єкції 25мкг моноклонального IgE анти DNP. Через 16-20 годин сполуки даного винаходу вводять інтрадермально в праве вухо, а в ліве вухо тієї ж миші вводять носій.

Товщину вух вимірюють через 10 хвилин після інтрадермальних ін'єкцій і одержані значення реєструють як в момент часу нуль. Через 15 хвилин після введення сполуки або носія тваринам внутрішньовенно (в хвостову вену) вводять 150мкг DNP, і набряк вух реєструють через 15, 30 і 60 хвилин. Чисте збільшення кожного вуха розраховують, віднімаючи значення в момент часу 0 зі значень в моменти 15, 30 і 60 хвилин. Процент інгібування набряку вух виражається як  $1-Rt/Lt$ .

Результати

Сполуки даного винаходу значно інгібують набряк вух у всі моменти часу.

13. Реактивність дихальних шляхів і еозинофілія у алергічних стимульованих антигеном мишей

Протокол сенсibilізації

Мишей сенсibilізують внутрішньоочеревинними ін'єкціями 0,2мл фізіологічного розчину, що містить 1мг суспензії  $Al_2O_3$  гідрогелю і 10мкг яєчного альбуміну (ova) в дні 0 і 7.

Введення дози і стимуляція

Сенсibilізованим мишам двічі на день вводять перорально сполуки даного винаходу в дозі 30мг/кг, починаючи з ініціювання сенсibilізації. Мишей стимулюють, починаючи з 14 дня протягом 4 днів, експонуючи їх по 25 хвилин аерозольному розчину 6% яєчного альбуміну. Через 18 годин після останньої стимуляції яєчним альбуміном визначають

гіперреактивність дихальних шляхів на аерозольний метахолін, використовуючи барометричну плетизмографію всього тіла. На наступний день тварин умертвляють, збирають бронхоальвеолярний лаваж і кількісно визначають вміст еозинофілів.

#### Результати

Обробка сполуками даного винаходу в наведеному вище протоколі інгібує індукування гіперреактивності дихальних шляхів, що порівнянно з контрольними тваринами. Інгібування гіперреактивності не є статистично значущим, крім того, еозинофілія, виявлена у контрольних оброблених тварин також помітно не інгібується, хоча спостерігається невелике зменшення

величини цієї реакції у тварин, оброблених сполуками даного винаходу.

#### 14. Шкірне алергічне запалення у мишей

##### Протокол

Мишей сенсibilізують внутрішньоочеревинно OVA+Alum в дні 0 і 7. На 20 день тварин стимулюють підшкірною ін'єкцією яєчного альбуміну. Сполуки вводять перорально за 15 хвилин до і через 2 години після стимуляції яєчним альбуміном.

##### Результати

Сполуки даного винаходу інгібують виникаючу активацію тучних клітин, збільшення кількості нейтрофілів, інфільтрацію Th2 лімфоцитів та інфільтрацію еозинофілів.