



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119175** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

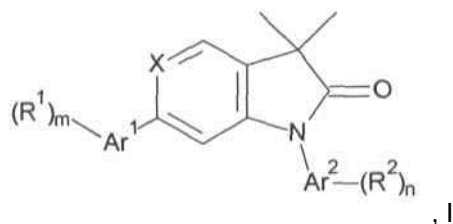
(21) Номер заявки: а 2017 00735	(72) Винахідник(и): Хільперт Ханс (CH), Кольцевські Сабіна (DE), Хумм Роланд (DE), Штолль Теодор (CH), Музер Торстен (DE), Планшер Жан-Марк (FR), Гофрето Дельфін (FR)
(22) Дата подання заявки: 23.06.2015	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.05.2019	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14174559.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/124692 A1, 15.10.2009 WO 2009/132774 A1, 05.11.2009 WO 02/00217 A1, 03.01.2002 WO 2014/040969 A1, 20.03.2014 WO 2008/046083 A2, 17.04.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.06.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2017, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2019, Бюл.№ 9	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2015/064016, 23.06.2015	

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛІН-2-ОНУ АБО ПІРОЛОПІРИДИН-2-ОНУ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до 2-оксо-2,3-дигідро-індолам загальної формули

UA 119175 C2



де:

Ar¹ являє собою фенільну або п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻);

R¹ являє собою нижчий алкіл, атом галогену, ціано або циклоалкіл;

Ar² являє собою п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻), або являє собою бензо[b]тіофеніл;

R² являє собою атом водню, нижчий алкіл, атом галогену, ціано, нижчий алкіл, заміщений гідроксилем, нижчий алкіл, заміщений атомом галогену, нижчий алкіл, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений алкокси, нижчий алкіл, заміщений амідом, або являє собою циклоалкіл;

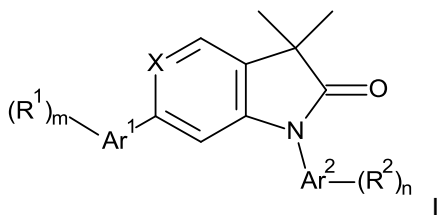
X являє собою CH або N;

n дорівнює 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

а також до їх фармацевтично прийнятної солі, рацемичної суміші, або їх відповідного енантіомеру та/або оптичного ізомеру, та/або стереоізомеру. Сполуки можна застосовувати при лікуванні захворювань ЦНС, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

Даний винахід відноситься до похідних індолін-2-ону або піроло-піридин-2-ону загальної формули



5

де

Ar¹ являє собою фенільну або п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, яка містить один, два або три гетероатома, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻);

R¹ являє собою нижчий алкіл, галоген, ціано або циклоалкіл;

10

Ar² являє собою п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, яка містить один, два, три або чотири гетероатома, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻), або являє собою бензо[b]тіофеніл;

R² являє собою атом водню, нижчий алкіл, атом галогену, ціано, нижчий алкіл, заміщений гідроксилом, нижчий алкіл, заміщений атомом галогену, нижчий алкіл, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений алкокси, нижчий алкіл, заміщений амідом, або являє собою циклоалкіл;

15

X являє собою CH або N;

n дорівнює 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

а також до їх фармацевтично прийнятної солі, рацемічної суміші або їх

20

відповідного енантіомера, та/або оптичного ізомера, та/або стереоізомера.

У WO9106545 описана близька структура, що містить заміщене фенілом імідазольне угруповання для Ar¹, але без гетероарильної групи в положенні Ar², для запобігання аглютинації як еритроцитів, так і тромбоцитів. У EP2108641 і WO2008046083 розкритий дуже широкий об'єм подібних сполук, що є інгібіторами активованої азотом протеїнкінази р38 для лікування запальних захворювань і доброякісної гіперплазії передміхурової залози відповідно.

25

В даний час виявлено, що сполуки формули I можна застосовувати для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Показано, що розкриті сполуки викликають зворотний розвиток гіперлокомоції, індукованої L-687,414 ((3R, 4R)-3-аміно-1-гідрокси-4-метил-піролідін-2-оном, які являють собою антагоніст гліцинового сайту, пов'язаного з N-метил-D-аспартат-рецептором (NMDA-рецептором)), в поведінковій фармакодинамічній моделі шизофренії на мишах, описаної D. Alberati et al. в статті Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 97 (2010), 185-191. Автори описали інгібування індукованої L-687,414 гіперлокомоції серією відомих антипсихотичних лікарських засобів. Сполуки формули I демонструють значну активність у цій моделі. Ці результати дозволяють прогнозувати антипсихотичну активність даних з'єднаних сполук, що забезпечує їх користь для лікування позитивних (психозу) і негативних симптомів шизофренії, зловживання лікарськими засобами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, obsesивно-компульсивних розладів, порушення когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, порушень сну, синдрому хронічної втоми; для протизапальних дій при артриті і проблем з рівновагою.

30

35

40

Крім експерименту по зворотному розвитку L-687,414-індукованої гіперлокомоції, як описано вище, деякі сполуки за даним винаходом досліджені в автоматизованій системі SmartCube®, яка знімає на цифрову відеокамеру поведінку мишей, яким вводили сполуки, у відповідь на численні провокаційні проби і аналізує його з допомогою комп'ютерних алгоритмів (Roberds et al., Frontiers in Neuroscience, 2011, Vol. 5, Art. 103, 1-4; Vadim Alexandrov, Dani Brunner, Taleen Hanania, Emer Leahy Eur. J. Pharmacol. 2015 року, 750, 82-99). Таким чином, нейрофармакологічні ефекти досліджуваної сполуки можна прогнозувати за аналогією з основними класами сполук, такими як антипсихотики, анксиолітики і антидепресанти. Приклади 9, 25, 48 і 53 виявляють аналогію з атипovими антипсихотиками. Результати представлені в таблиці 2.

45

50

На додаток до згаданих вище експериментів показано, що деякі зі сполук формули I також є інгібіторами білка, що являє собою рівноважний нуклеозидний транспортер 1 підтипу (ENT1, equilibrative nucleoside transporter 1 protein). Терапевтичний потенціал інгібіторів ENT1 прямо

або побічно (за допомогою модулювання дій аденозину та/або рецептора аденозину) описаний в літературі для лікування таких захворювань: аутоімунного захворювання (US 2006/253263), раку (WO9857643), вірусних інфекцій і грибкових інфекцій (WO2004060902), нейродегенеративного захворювання, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хвороби Гентінгтона, бічного аміотрофічного склерозу, психіатричних захворювань, зловживання хімічними речовинами, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), депресії, епілепсії, тривоги, шизофренії (WO0168105, EP 1252910, EP1612210, WO2009018275), розладів аутистичного спектру (Susan A. Masino, Masahito Kawamura Jr., Jessica L. Cotea, Rebecca B. Williams, David N. Ruskina, *Neuropharmacology*, 2013, 68, 116-121, болю (WO2009062990, WO2009064497), запалення, бронхіальної астми (US 2007213296, *Inflammation research*, 2011, 60, 75-76), серцево-судинних захворювань (*Trends in Pharmacological science*, 2006, 27, 416-425), розладів сну (*Psychopharmacology*, 1987, 91, 434-439) і офтальмологічних та запальних розладів сітківки (*World Journal of Diabetes*, vol. 1, 12-18).

Шизофренія є комплексний психічний розладом, що як правило, виявляється в пізньому дорослому періоді; при цьому її поширеність у всьому світі складає приблизно 1 % дорослого населення, і вона має великий соціально-економічний вплив. Критерії Європейської асоціації психіатрів (Міжнародна класифікація захворювань (МКЗ)) і Американської асоціації психіатрів (Діагностичне і статистичне керівництво по психічним хворобам (ДСК)) для діагностики шизофренії вимагають наявності двох або більше характерних симптомів: марення, галюцинацій, дезорганізованої мови, значно дезорганізованої або кататонічної поведінки (позитивні симптоми) або негативних симптомів (алогії, афективної тупості, відсутності мотивації, ангедонії). Як група, люди з шизофренією мають функціональні порушення, які можуть початися в дитинстві, тривають протягом усього дорослого життя і призводять до нездатності більшості пацієнтів до збереження нормальної зайнятості або іншої нормальної соціальної функції. Ці пацієнти також мають скорочену тривалість життя в порівнянні з населенням в цілому, і у них підвищена частота широкого ряду інших нейропсихічних синдромів, включаючи зловживання хімічними речовинами, obsесивно-компульсивні симптоми і аномальні мимовільні рухи. Шизофренія також пов'язана з широким рядом когнітивних порушень, біполярними розладами, глибокою депресією і тривожними розладами, тяжкість яких обмежує діяльність пацієнтів навіть при гарному контролі психотичних симптомів. Первинна терапія шизофренії являє собою антипсихотичні лікарські засоби. Антипсихотики, наприклад рисперидон, оланзапін, однак, не здатні до значного ослаблення негативних симптомів і когнітивної дисфункції.

Антипсихотичні лікарські засоби показали клінічну ефективність для лікування таких захворювань:

Фіброміалгія, яка є синдромом, що характеризується хронічним генералізованим болем, пов'язаним з різними соматичними симптомами, такими як порушення сну, втому, ригідність, проблеми з рівновагою, гіперчутливість до фізичних і психологічних стимулів навколишнього середовища, депресія і тривога (*CNS Drugs*, 2012, 26, 2, 135-53).

Шизоафективні розлади: включають психотичні і афективні симптоми, при цьому даний розлад потрапляє в спектр між біполярними розладами (з депресивними і маниакальними епізодами, звиканням до алкоголю і лікарських засобів, зловживанням хімічними речовинами) і шизофренією. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, 71, S2, 14-9, *Pediatr. Drugs* 2011, 13, 5, 291-302.

Глибока депресія: *BMC Psychiatry* 2011, 11, 86.

Терапевтично резистентна депресія: *Journal of Psychopharmacology*, 0(0) 1-16.

Тривога: *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21, 429-449.

Біполярні розлади: *Encephale, International J. of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14, 1029-104, *International J. of Neuropsychopharmacology*, 2012, 1-12; *J. of Neuropsychopharmacology*, 2011, 1-15.

Розлади настрою: *J. Psychopharmacol.* 2012, Jan 11, *CNS Drugs*, 2010, 2, 131-61.

Аутизм: *Current opinion in pediatrics*, 2011, 23, 621 – 627; *J. Clin. Psychiatry*, 2011, 72, 9, 1270-1276.

Хвороба Альцгеймера: *J. Clin. Psychiatry*, 2012, 73, 1, 121-128.

Хвороба Паркінсона: *Movement Disorders*, 2011, 26, 6.

Синдром хронічної втоми: *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21, 282-286.

Пограничний розлад особистості: *J. Clin. Psychiatry*, 2011, 72, 10, 1363-1365; *J. Clin. Psychiatry*, 2011, 72, 10, 1353-1362.

Протизапальні дії при артриті: *European J. of Pharmacology*, 2012, 678, 55-60.

Об'єктами винаходу є нові сполуки формули I і застосування сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних солей для лікування захворювань центральної нервової системи,

що відносяться до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, зловживання хімічними речовинами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, обсессивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, синдрому хронічної втоми, ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

Наступними об'єктами винаходу є лікарські засоби, що містять такі нові сполуки, а також способи одержання сполук формули I, комбінація сполук формули I з наявними у продажу антипсихотиками, антидепресантами, анксиолітиками і нормотиміками і способи лікування згаданих вище розладів ЦНС.

Даний винахід охоплює відповідні проліки сполук формули I.

Стандартним антипсихотичним лікарським засобом для лікування шизофренії є оланзапін. Оланзапін (Зипрекса) належить до класу лікарських засобів, відомих як атипові антипсихотики. Інші члени цього класу включають, наприклад, клозапін (Клозарил), рисперидон (Рисперидал), арипіпразол (Абіліфай) і зипрасидон (Геодон).

Оланзапін схвалений для лікування психотичних розладів, довгострокового лікування біполярних розладів і в комбінації з флуоксетином для лікування депресивних епізодів, обумовлених біполярними розладами, і для лікування резистентної депресії.

Сполуки за даним винаходом можна комбінувати з антипсихотичними лікарськими засобами, такими як оланзапін (Зипрекса), клозапін (Клозарил), рисперидон (Рисперидал), арипіпразол (Абіліфай), амісульприд (Соліан), азенапін (Сафрис), блонансерин (Лонасен), клотіапін (Ентумін), ілоперидон (Фанапт), луразидон (Латуда), мозапрамін (Кремін), паліперидон (Інвега), пероспірон (Луллан), кветіапін (Сероквель), ремоксиприд (Роксіам), сертіндол (Сердолект), сульпірид (Сульпірид, Еглоніл), зипрасидон (Геодон, Зелдокс), зотепін (Ніполепт), галоперидол (Холдол, Серена), дроперидол (Дролептан), хлорпропазин (Торазин, Ларгактил), флуфеназин (Проліксин), перфеназин (Трилафон), прохлорперазин (Компазин), тіоридазин (Мелларил, Меллерил), трифлуоперазин (Стелазин), трифлупромазин (Весприн), левомепромазин (Нозинан), прометазин (Фенерган), пімозид (Орап) і ціамемазин (Терціан).

Одне переважне втілення винаходу являє собою комбінацію, де наявний у продажу антипсихотичний лікарський засіб являє собою оланзапін (Зипрекса), клозапін (Клозарил), рисперидон (Рисперидал), арипіпразол (Абіліфай) або зипрасидон.

Крім того, сполуки за даним винаходом можна комбінувати з антидепресантами, такими як інгібітори зворотного захоплення серотоніну [циталопрам (Целекса), есциталопрам (Лексапро, Ципралекс), пароксетин (Паксил, Сероксат), флуоксетин (Прозак), флувоксамін (Лувокс), сертралін (Золофт, Люстрал)], інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норепінефрину [дулоксетин (Симбалта), мілнаципран (Іксел, Савелла), венлафаксин (Еффексор), десвенлафаксин (Пристик), трамадол (Трамал, Ултрам), сибутрамін (Мерідія, Редуктил)], антагоністи та інгібітори зворотного захоплення серотоніну [етоперидон (Аксіомін, Етонін), лубазодон (YM-992, YM-35,995), нефазодон (Серзон, Нефадар), тразодон (Дезирел)], інгібітори зворотного захоплення норепінефрину [ребоксетин (Едронакс), вілоксазин (Вівалан), атомоксетин (Страттера)], інгібітори зворотного захоплення норепінефрину-дофаміну [бупропіон (Велбутрин, Зибан), дексметилфенідат (Фокалін), метилфенідат (Риталін, Концерта)], рилізінг-фактори норепінефрину-дофаміну [амфетамін (Аддералл), декстроамфетамін (Декседрин), декстрометамфетамін (Дезоксин), ліздексамфетамін (Віванс)], трициклічні антидепресанти [амітриптилін (Елавіл, Ендеп), кломіпрамін (Анафраніл), дезипрамін (Норпрамін, Пертофран), досулепін [Дотіепін] (Протіаден), доксіпін (Адапін, Синекван), іміпрамін (Тофраніл), лофепрамін (Feprax, Gamanil, Lomont), нортриптилін (Памелор), протриптилін (Вівактил), триміпрамін (Сурмонтіл)], тетрациклічні антидепресанти [амоксапін (Асендин), мапротилін (Людіоміл), міансерин (Болвідон, Норіал, Толвон), миртазапін (Ремерон)], інгібітори моноаміноксидаз [ізокарбооксазид (Марплан), моклобемід (Аурорікс, Манерікс), фенелзін (Нардил), селегілін [L-депреніл] (Елдепріл, Зелапар, Emsam), транілципромін (Парнат), пірліндол (Піразидол)], агоністи рецептора 5-HT_{1A} [буспірон (Буспар), тандоспірон (Sediel), вілазодон (Вибрид)], антагоністи рецептора 5-HT₂ [агомелатин (Вальдоксан), нефазодон (Нефадар, Серзон), селективні підсилювачі зворотного захоплення серотоніну [Тіанептин].

Одне переважне втілення винаходу являє собою комбінацію, де наявний у продажу

антидепресивний лікарський засіб являє собою циталопрам (Целекса), есциталопрам (Лексапро, Ципралекс), пароксетин (Паксил, Сероксат), флуоксетин (Прозак), сертралін (Золофт, Люстрал), дулоксетин (Симбалта), мілнаципран (Іксел, Савелла), венлафаксин (Еффексор) або міртазапін (Ремерон).

5 Сполуки можна також комбінувати з анксиолітиками, такими як алпразолам (Хелекс, Ксанакс, Ксанор, Онакс, Алпрокс, Рестил, Тафіл, Паксил), бретазенил, бромазепам (Лектопам, Лексотаніл, Лексотан, Бромам), бротизолам (Лендромін, Дормекс, Синтонал, Ноктилан), хлордіазепоксид (Либриум, Рисолід, Еленіум), цинолазепам (Геродорм), клоназепам (Ривотрил, Клонопін, Ікторивіл, Паксам), клоразепат (Транксен, Транксилліум), клотіазепам (Вератран, Клозан, Риз), клоксазол (Сепазон, Олкадил), делоразепам (Дадумир), діазепам (Антенекс, Апаурин, Апзепам, Апозепам, Гексалід, Пакс, Стесолід, Стедон, Валіум, Вівал, Валаксона), естазол (ПроСом), етізол (Етілаам, Пасаден, Депас), флунітразепам (Рогіпнол, Флусканд, Флурипам, Ронал, Рохидорм), флуразепам (Далмадорм, Далман), флутопразепам (Рестас), галазепам (Паксипам), кетазол (Анксион), лопразол (Дормонокт), лоразепам (Ативан, Теместра, Тавор, Лорабенз), лорметазепам (Лорамет, Ноктамід, Проноктан), медазепам (Нобріум), мідазол (Дормікум, Версед, Гіпновел, Дормонід), німетазепам (Еримін), нітразепам (Могадон, Алодорм, Пацисин, Думолід, Нітразадон), нордазепам (Мадар, Стилні), оксазепам (Сереста, Серакс, Серенід, Серепакс, Собрил, Оксабенз, Оксапакс), феназепам (Феназепам), піназепам (Домар), празепам (Лизанксія, Центракс), премазепам, квазепам (Дорал), темазепам (Ресторил, Нормізон, Еугігнос, Темазе, Тенокс), тетразепам (Мілостан), триазол (Хальцінон, Риламир), клобазам (Фризіум, Урбанол), есзопіклон (Лунеста), залеплон (Соната, Старнок), золпідем (Амбіен, Нітамел, Стилнокт, Стилнокс, Золдем, Золнод), зопіклон (Імован, Рован, Ксимван, Зилезе, Зимоклон, Зимован, Зопитан, Зорклон), прегабалін (Лірика) і габапентин (Фанатрекс, Габарон, Гралізе, Нейронтин, Нупентин).

25 Одне переважне втілення винаходу являє собою комбінацію, де наявний у продажу анксиолітичний лікарський засіб являє собою алпразолам (Хелекс, Ксанакс, Ксанор, Онакс, Алпрокс, Рестил, Тафіл, Паксил), хлордіазепоксид (Либриум, Рисолід, Еленіум), цинолазепам (Геродорм), клоназепам (Ривотрил, Клонопін, Ікторивіл, Паксам), діазепам (Антенекс, Апаурин, Апзепам, Апозепам, Гексалід, Пакс, Стесолід, Стедон, Валіум, Вівал, Валаксона), естазол (ПроСом), есзопіклон (Лунеста), залеплон (Соната, Старнок), золпідем (Амбіен, Нітамел, Стилнокт, Стилнокс, Золдем, Золнод), прегабалін (Лірика) або габапентин (Фанатрекс, Габарон, Гралізе, Нейронтин, Нупентин).

30 Наступним об'єктом винаходу є комбінація з нормотиміками, такими як карбамазепін (Тепретол), ламотриджин (Ламіктал), літій (Ескаліт, Літан, Літобід) і вальпроєва кислота (Депакот).

Сполуки можна також комбінувати з прокогнітивними сполуками, такими як донепезил (Наркоз), галантамін (Разадин), ривастигмін (Екселон) і мемантин (Наменда).

35 Переважними показаннями сполук за даним винаходом до застосування є психотичні захворювання, такі як шизофренія.

40 При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл" означає прямоланцюгову або розгалужену групу, яка містить від 1 до 7 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, 2-бутил, трет-бутил і т.п. Переважними алкільними групами є групи з 1-4 атомами вуглецю.

45 При використанні в даному документі термін "нижчий алкокси" означає алкільну групу, як визначено вище, де алкільний залишок приєднаний через атом кисню.

При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл, заміщений гідрокси", означає групу, де алкільний залишок є таким, як визначено вище, де щонайменше один атом водню заміщений гідроксигрупою.

50 При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл, заміщений атомом галогену", означає групу, де алкільний залишок є таким, як визначено вище, де щонайменше один атом водню заміщений атомом галогену.

При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл, заміщений аміно", означає групу, де алкільний залишок є таким, як визначено вище, де щонайменше один атом водню заміщений NH_2 .

55 При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл, заміщений амідом", означає групу, де алкільний залишок є таким, як визначено вище, де щонайменше один атом водню заміщений $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

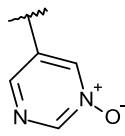
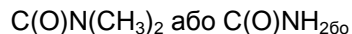
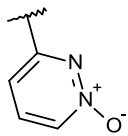
60 При використанні в даному документі термін "нижчий алкіл, заміщений алкокси", означає групу, де алкільний залишок є таким, як визначено вище, де щонайменше один атом водню заміщений алкоксигрупою.

Термін "циклоалкіл" означає алкільне кільце з 3-6 атомами вуглецю.

Термін "атом галогену" означає атом хлору, йоду, фтору і бром.

Термін "п'яти- або шестичленна гетероарильна група, яка містить один, два, три або чотири гетероатома, вибрані з N, S або O", означає ароматичні кільця, вибрані з групи, що складається з піридинілу, піримідинілу, піридазинілу, піразинілу, імідазолілу, піразолілу, тiazолілу, 1,3,4-оксадіазолілу, 1,2,4-оксадіазолілу, 1,2,4-триазолілу, 1,2,3-триазолілу, ізоксазолілу, тетразолілу, 1,2,4-тіадіазолілу, ізотіазолілу або оксазолілу.

Термін "де N-гетероатом в і групі може бути окислений до N⁺-(O⁻)» означає, наприклад, такі групи:



Термін "фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі" охоплюють солі з неорганічними і органічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, паратолуолсульфонова кислота тощо.

Одне втілення винаходу являє собою сполуки, де X являє собою СН. Наступне втілення винаходу являє собою сполуки з цієї групи, де Ar¹ і Ar² обидві являють собою шестичленну гетероарильну групу, яка містить один, два або три гетероатома, вибрані з N, S або O, наприклад сполуки

- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-4-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-3-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1,6-біс(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1,6-біс(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он
- 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он
- 1-(5-Фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піколінонітрил
- 1-(6-(Гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(6-Циклопропілпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-2-іл)індолін-2-он
- 1-(2-Фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(3-Фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(2-Фтор-5-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(3-Хлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(5-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(5-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-1-(4-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(2,6-Диметилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(4,6-Диметилпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(2,6-Диметилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(4,5-Диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(5,6-Диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 1-(5,6-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-3-іл)індолін-2-он
- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піразин-2-іл)індолін-2-он

- 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 5 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-4-іл)індолін-2-он
 1-(5-Циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піразин-2-карбонітрил
 1-(6-Циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(4,5-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 10 1-(4,5-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(4,6-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 5-(3,3-Диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-2-оксоіндолін-6-іл)-2-метилпіримідин-1-оксид
 1-(2-(Гідроксиметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-[2-(Амінометил)піримідин-5-іл]-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 15 3-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид
 3-(3,3-Диметил-6-(2-метил-1-оксидопіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид
 оксид
 1-(2-(Фторметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 20 2(3Н)-он
 6-(4-Фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он
 1-(5-Хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(2-Хлорпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(2,6-Дихлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 25 1-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(5-Хлорпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(2-Хлор-6-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-4-іл)індолін-2-он
 30 1-(6-Хлор-2-метилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(5-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(6-Хлорпіридазин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(3-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(4-Хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 35 1-(6-(Метоксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(5-Циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(6-Циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 40 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-2-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)індолін-2-он
 1-(5-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)нікотинонітрил
 45 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он
 6-(5-Фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он
 50 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он
 6-(5-Фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 6-(5-Фтор-6-метил-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)індолін-2-он
 1-(5-(Гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 55 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он
 5-[3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-2-оксоіндолін-6-іл]піримідин-2-карбонітрил або
 1-(5-Етилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.

Наступне втілення винаходу являє собою сполуки з групи (X=CH), де Ar¹ являє собою шестичленну гетероарильну групу, яка містить один, два або три гетероатома, вибрані з N, S або O, і Ar² являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, яка містить один, два або три

гетероатома, вибрані з N, S або O, наприклад, сполуки

- 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(1,5-Диметил-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 5 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он
 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)індолін-2-он
 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он
 10 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіофен-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-3-іл)індолін-2-он
 1-(1,2-Диметил-1H-імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 15 1-(5-Етилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(1,5-Диметил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 20 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-4-іл)індолін-2-он
 1-(1H-Імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 25 3,3-Диметил-1-(3-метилізоксазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(1H-Імідазол-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 1-(1-Етил-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(2H-тетразол-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 30 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3H)-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3H)-он
 3,3-Диметил-1-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 35 3,3-Диметил-1-(3-метилізотіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіазол-2-іл)індолін-2-он
 1-(1-Ізопропіл-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он
 40 1-(1-(2-Метоксіетил)-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он або
 2-(3-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-1H-піразол-1-іл)-N, N-
 диметилацетамід.
- Наступне втілення винаходу є сполуками з групи (X=CH), де Ar¹ являє собою п'ятичленну
 гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатома, вибрані з N, S або O, і Ar²
 45 являє собою шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатома,
 вибрані з N, S або O, наприклад, сполуки
 3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он
 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 50 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 55 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он
 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он
 60 3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он або

3,3-Диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.

Наступне втілення винаходу являє собою сполуки з групи (X=CH), де Ar¹ і Ar² обидва являють собою п'ятичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатома, вибрані з N, S або O, наприклад сполуки

- 5 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он
 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)індолін-2-он
 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он
 3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он 3,3-Диметил-1-(1-
 10 метилімідазол-4-іл)-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)індолін-2-он або
 3,3-Диметил-6-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)індолін-2-он.

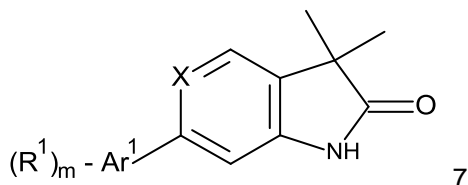
Наступне втілення винаходу являє собою сполуки з групи (X=CH), де Ar¹ являє собою бензо[b]тіофеніл, а інші замісники є такими, як описано вище, наприклад сполуки
 1-(Бензо[b]тіофен-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.

- 15 Одне втілення винаходу являє собою сполуки, де X являє собою N, а інші замісники є такими, як описано вище, наприклад сполуки

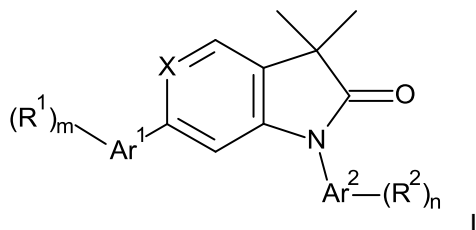
- 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3Н)-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 20 2(3Н)-он
 3,3-Диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3Н)-он
 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3Н)-он
 25 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3Н)-он
 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3Н)-он або

- 30 6-(4-Фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он.
 Дані сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, описаними нижче способами, які включають:

а) взаємодію сполуки формули



- 35 Із сполукою формули
 (R²)_n - Ar² - Y 8
 з одержанням сполуки формули



- 40 де Y являє собою Cl, Br або I, а інші групи мають значення, як описано вище,
 при необхідності перетворюють одержані сполуки в фармацевтично прийнятні кислотно-
 адитивні солі.

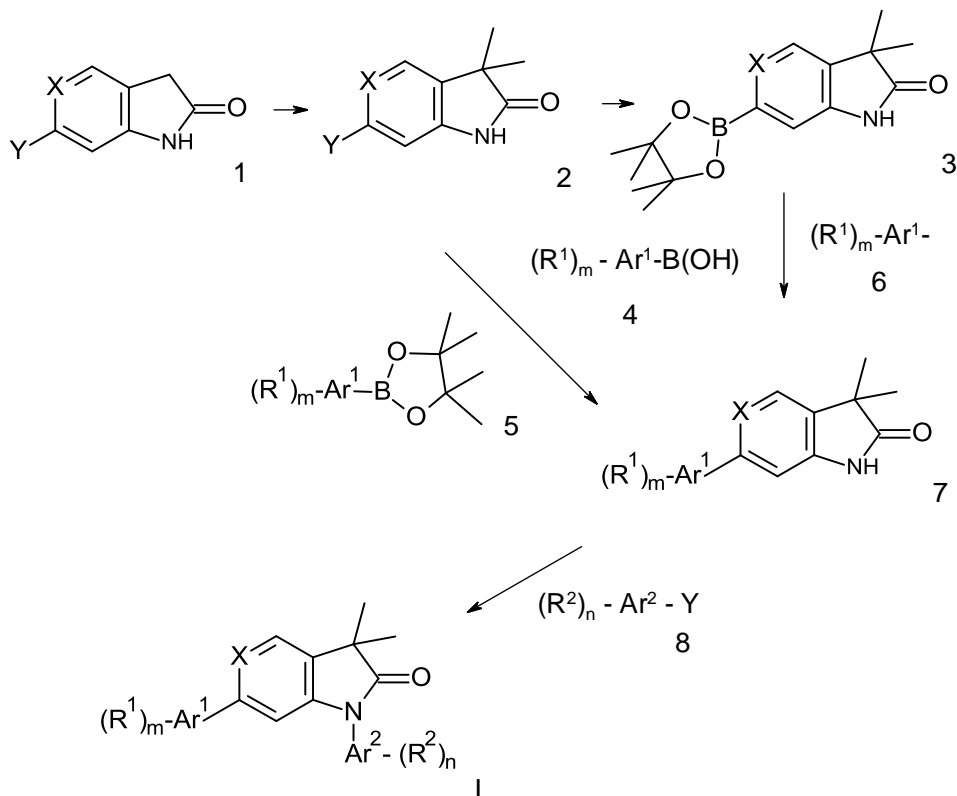
- Одержання сполуки формули I даного винаходу може бути виконано послідовними або
 конвергентними шляхами синтезу. Синтези сполук даного винаходу показані на наведених
 нижче схемах. Навички, необхідні для проведення реакції і очищення одержаних в результаті
 45 продуктів, відомі фахівцям в даній області техніки. Замісники та індекси, які використовуються в
 подальшому описі способів, мають значення, наведене в даному документі, якщо немає чітких
 вказівок на протилежне.

Більш докладно сполуки формули I можуть бути одержані наведеними нижче способами,

способами, наведеними в прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакції для окремих стадій реакцій відомі фахівцям в даній області техніки. Послідовність реакцій не обмежена послідовністю, представленою на схемах, однак, в залежності від вихідних речовин і їх відповідної реакційної здатності послідовність стадій реакцій можна довільно змінювати.

5 Вихідні речовини або є у продажу, або можуть бути одержані способами, аналогічними наведеним нижче способам, способами, описаними в прикладах, або способами, відомими в даній галузі техніки.

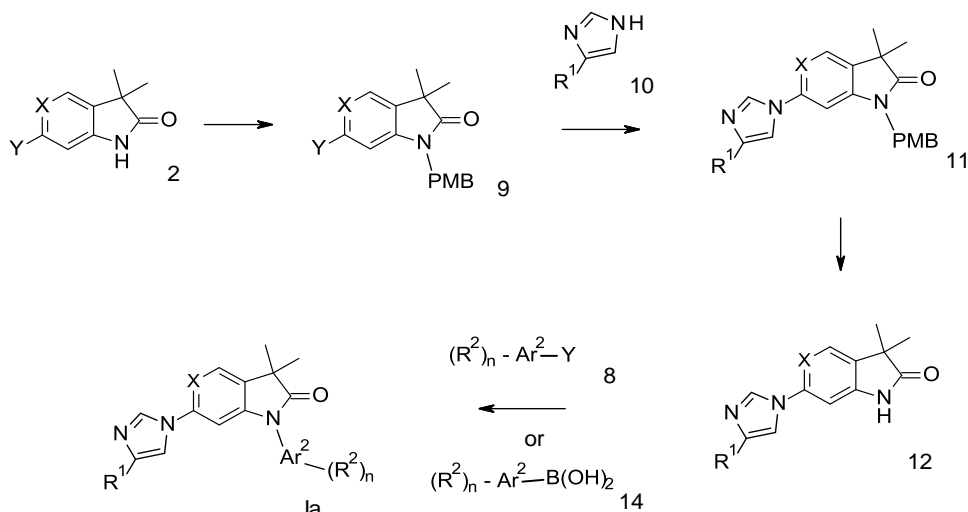
Схема 1



10 Сполука формули I, де Ar^1 = незаміщені і заміщені піримідини, піридини, піразоли і імідазоли, і $X=CH$ або N (схема 1) можуть бути одержані шляхом диметилування 6-галоген-оксиндолів 1 ($Y=Cl, Br, I$) $Me-LG$ (LG являє собою групу, що заміщується, таку як атом йоду, атом бром, атом хлору, тозилат) в присутності основи, подібної трет-бутоксиду калію, і комплексу броміду міді (I) і диметилсульфіду, з одержанням сполук 2. Сполуки загальної

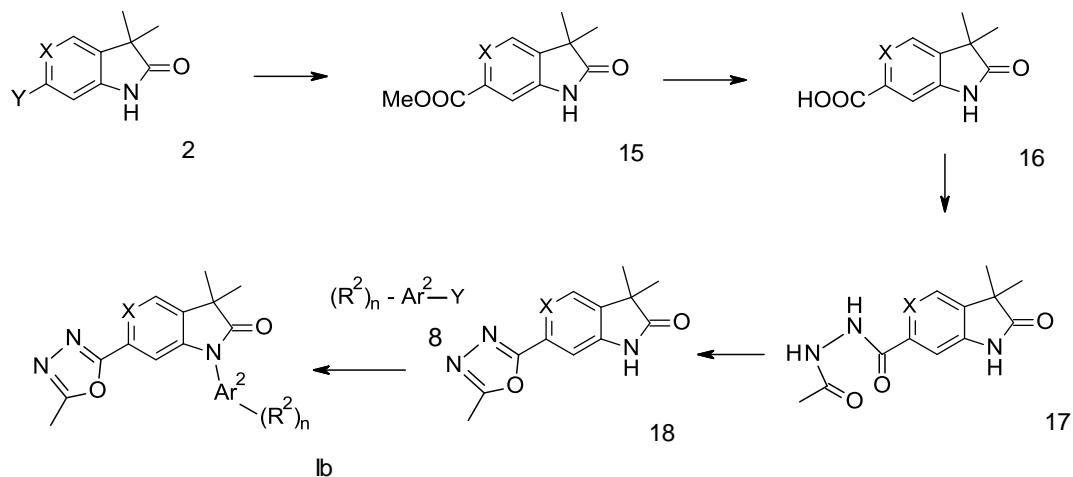
15 формули 2 можна піддавати сполученню з бороновими кислотами 4 або складними ефірами боронових кислот 5 в присутності паладієвого каталізатора, наприклад, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II) і основи, наприклад, ацетату калію або карбонату натрію, з одержанням арилованих сполук 7. Альтернативно сполуки 7 можуть бути одержані за допомогою складних ефірів боронових кислот 3 з подальшим сполученням з арилгалогенідами 6 ($Y=Cl, Br, I$). Введення второго арильного залишку ($Ar^2 - (R^2)_n$) може бути виконано шляхом з'єднання сполук 7 з арилгалогенідами 8 в присутності йодиду міді (I), ліганда, такого як N, N' -диметилетилендіамін, і основи, наприклад, карбонату калію, з одержанням сполуки формули I.

Схема 2



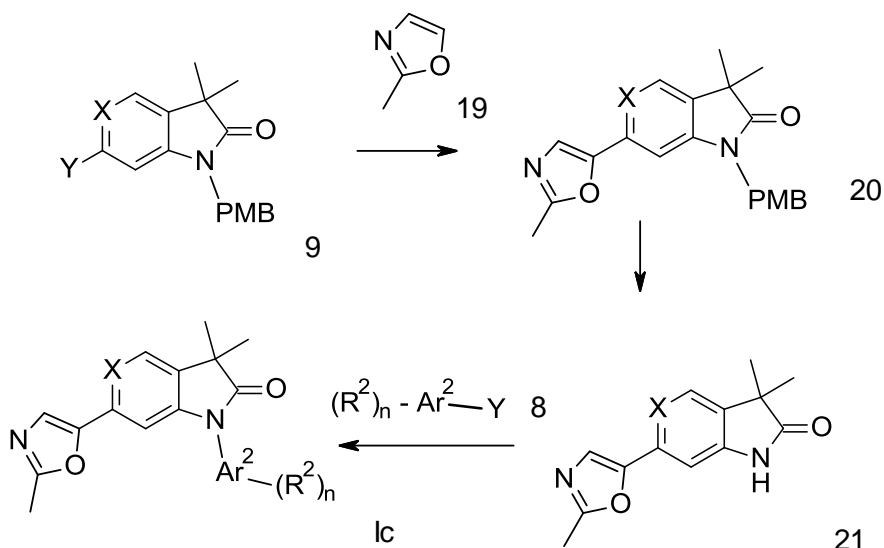
Імідазоли формули Ia (схема 2) можуть бути одержані з галогеноксиндолів 2 ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) шляхом захисту аміної групи з використанням пара-метоксибензильної захисної групи (PMB), за якою слідує сполучення захищеного продукту 9 з заміщеним імідазолом 10 ($R^1 =$ алкіл або циклоалкіл) в присутності броміду міді, кетону, такого як 2-ацетилциклогексанон, і основи, наприклад, карбонату калію, з одержанням PMB-захисених імідазолів 11. Видалення захисної групи PMB можна здійснити під дією сильної кислоти, наприклад ТФО, з одержанням індолінону 12. Сполучення 12 із заміщеним арилгалогенідом 8 ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) можна здійснити в присутності йодиду міді, ліганду, такого як N, N'-димілетилетилендіамін, і основи, наприклад, карбонату калію, або з бороною кислотою 14, ацетату міді і основи, такої як біс(триметилсиліл)амід натрію, з одержанням цільових імідазолів Ia.

Схема 2



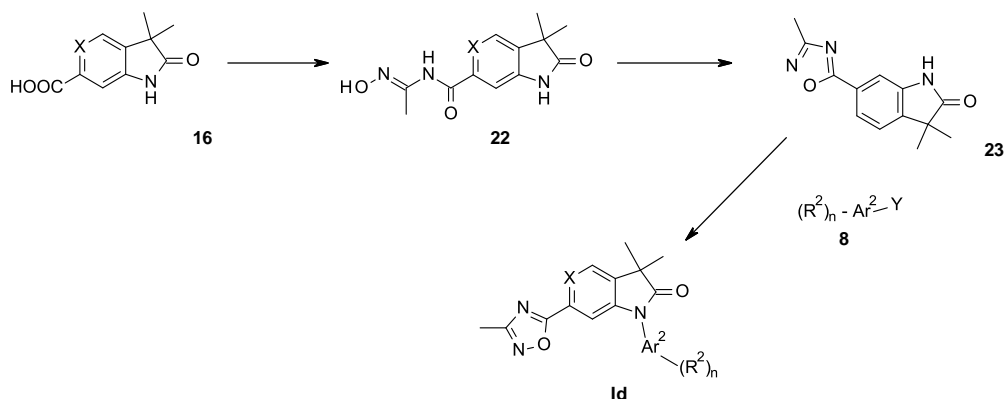
Оксадіазоли формули Ib (схема 3) можуть бути одержані з галогеноксиндолів 2 ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) шляхом карбонілування монооксидом вуглецю в метанолі і в присутності фероцен-паладієвого каталізатора. В результаті гідролізу метилового ефіру 15 з використанням, наприклад, гідроксиду натрію одержують кислоту 16, яку можна піддавати взаємодії з ацетилгідразидом в присутності EDCI і 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-олу з одержанням ацетилгідразиду 17. В результаті утворення циклу 17 з використанням пара-толуолсульфонілхлориду одержують оксадіазол 18, який можна піддавати взаємодії з заміщеним арилгалогенідом ($Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) з одержанням сполук формули Ib.

Схема 3



Оксазоли формули Ic (схема 4) можуть бути одержані з захищених галогеноксиндолів 9 (Y=Cl, Br, I) і оксазолу 19 в присутності діацетату паладію і 2-(дициклогексилфосфіно)дифенілу і основи, наприклад, карбонату калію, з одержанням захищеного оксазолу 20. Видалення захисної групи PMB можна здійснити під дією сильної кислоти, наприклад ТФО, з одержанням індолінону 21. Сполучення 21 з заміщеним арилгалогенідом 8 (Y=Cl, Br, I) може бути виконано в присутності йодиду міді, ліганду, такого як N, N'-диметилетилендіамін, і основи, наприклад карбонату калію, з одержанням цільових оксазолів Ic.

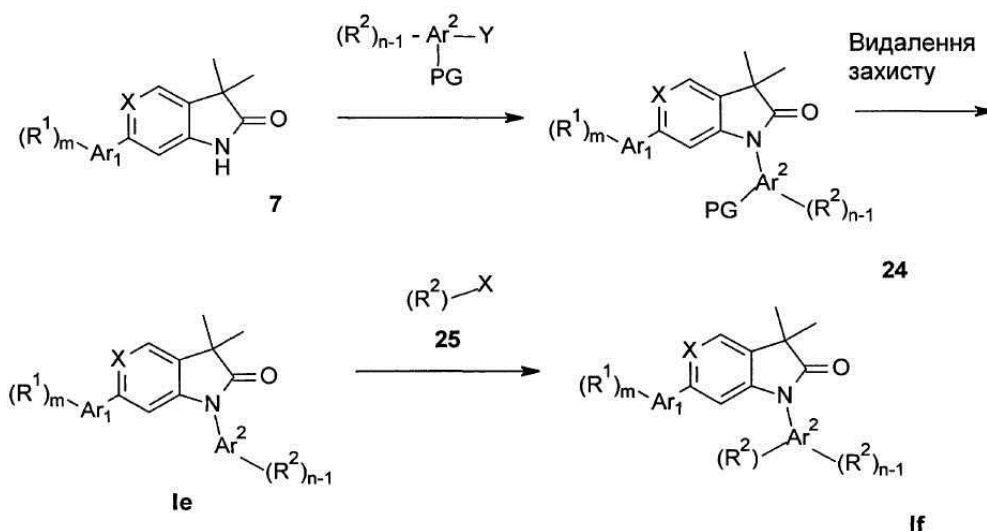
Схема 5



Карбонову кислоту 16, описану вище в схемі 3, можна перетворити в N-гідрокси-C-метилкарбонімідоїльну похідну 22, наприклад, шляхом додавання N-гідрокси-ацетамідину і подальшій дегідратації, наприклад, при нагріванні, до відповідного -[1,2,4]оксадіазолу 23.

Сполучення 23 з заміщеним арилгалогенідом 8 (Y=Cl, Br, I) може бути виконано в присутності йодиду міді, ліганда, такого як N, N'-диметилетилендіамін, і основи, наприклад, карбонату калію, з одержанням цільових оксадіазолів Id.

Схема 6

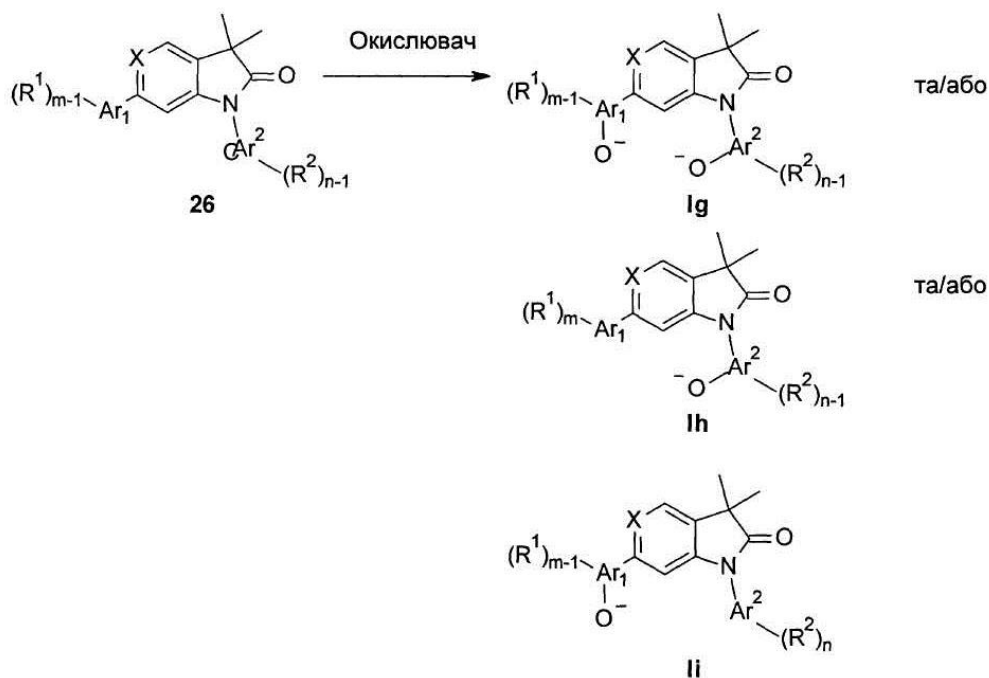


Присутність обмінюваного/кислого протона на деяких гетероароматичних кільцях (наприклад, 5-членних кільцях) може надавати руйнівну дію на реакцію сполучення з одержанням **7**. У таких випадках можна використовувати захисні групи (PP, наприклад тетрагідропіраніл, трет-бутилкарбамат, триметилсилілетоксиметил і т.д.), що полегшує одержання сполук **24**.

Введення і відщеплення цих захисних груп здійснюють наступними способами, відомими фахівцям в даній області техніки (див. Protective groups in organic synthesis, third edition, Wiley interscience, from T. H. Greene and P. G. M. Wuts).

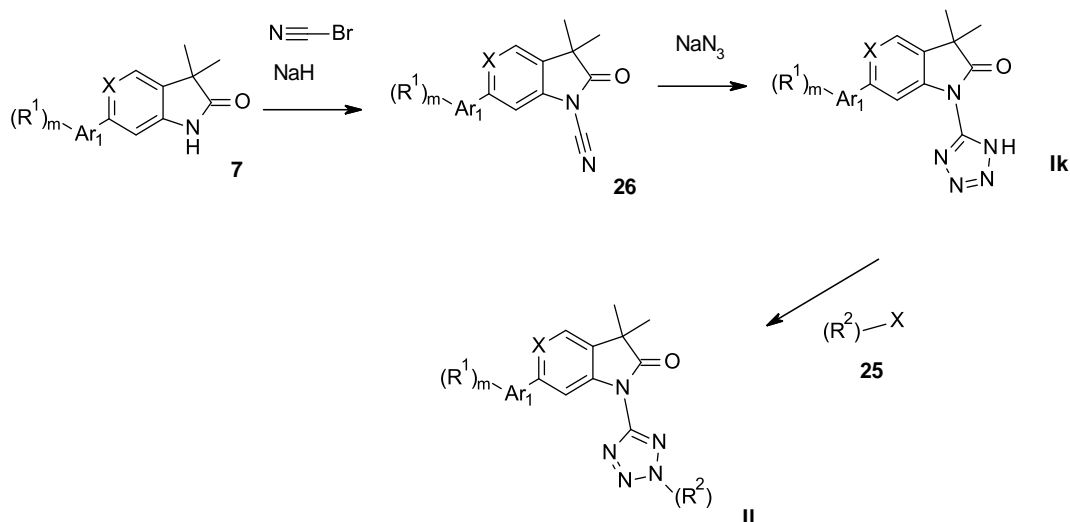
В результаті подальшого відщеплення захисної групи одержують сполуку **25**, яка може бути необов'язково додатково заміщена шляхом алкілювання алкілгалогенідом (X=Cl, Br, I) з одержанням сполуки загальної формули **26**.

Схема 7



Використовуючи окислювач **26** (наприклад, метаклорпербензойну кислоту), можна одержати N-оксидні похідні загальної формули **Ig**, **Ih** та/або **Ii**. Регіоселективність і число такого N-окислення залежить від відносної електронної щільності гетероароматичних сполук і стехіометрії умов реакції. Для розділення різних продуктів може знадобитися використання вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Схема 8



Приєднання ціаноброміду на сполуці загальної формули 7 може бути досягнуто за рахунок використання сильної основи, наприклад, гідриду натрію. Азид натрію можна піддавати взаємодії з 26 в присутності мідного або цинкового каталізатора з одержанням тетразолу загальної формули Ik. Цей спосіб відомий як "клік-хімія". Тетразол можна алкілувати алкілгалогенідом 25 (X=C, Br, I) і основою, такою як карбонат калію, з одержанням сполук загальної формули II.

Експериментальний розділ

Наступні приклади наведені для ілюстрації винаходу. Їх не слід розглядати як обмежуючі об'єм винаходу, а виключно як репрезентативні.

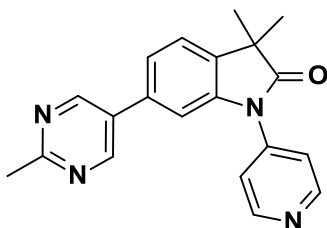
Скорочення:

Вос, трет-бутилоксикарбоніл; DIPEA, діізопропілетиламін; DMAP, диметиламінопіридин; ДМФ, диметилформамід; ДМСО, диметилсульфоксид; EDCI, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід; EtOAc, етилацетат; HOBT, 1-гідроксибензотриазол; MeOH, метанол; NMP, N-метил-2-піролідон; PMB, пара-метоксибензил; ТФО, трифтороцтова кислота; ТГФ, тетрагідрофуран.

Загальний опис: Хроматографію на силікагелі проводили або з використання картриджу з упакованим силікагелем (колонки ISOLUTE®, флеш-колонки TELOSTM), або на силікагелі-NH₂ (колонки TELOSTM флеш-NH₂) на ISCO Combi Flash Companion, або на скляних колонках на силікагелі 60 (32-60 меш, 60 Å). МС: Мас-спектри (МС) вимірювали способом розпилювання в режимі або позитивної, або негативної іонізації на спектрометрі Perkin-Elmer SCIEX API 300.

Приклад 1

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-4-іл)індолін-2-он



а) 6-Бром-3,3-диметил-індолін-2-он

До суспензії трет-бутилату калію (12,8 г) в безводному ТГФ (80 мл) додавали порціями при 0 °С 6-броміндолін-2-он (5,0 г) з подальшим додаванням комплексу броміду міді (I) і диметилсульфіду (470 мг). Додавали по краплинам MeI (6,82 г) протягом 45 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 8 °С, суміш підігрівали до 22 °С, і перемішування продовжували протягом 16 годин. Суміш гасили при 0 °С насиченим водним розчином хлориду амонію і розбавляли TBME і водою. Органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc/н-гептан, 1:1) з утворенням сполуки, зазначеної в заголовку (5,17 г), у вигляді коричневої твердої речовини (5,17 г, 91 %). МС (m/z): 240,4/ 242,4 [(M+H)⁺].

б) 3,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он

Суспензію 6-бром-3,3-диметил-індолін-2-он (1,00 г), біс(пінаколато)дибору (1,60 г), ацетату

калію (0,83 г) в ДМСО (14 мл) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II) (152 мг), і перемішування продовжували при 110 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водним розчином соляної кислоти (0,1 М) і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 0 % до 80 % EtOAc в н-гептані) з утворенням сполуки, зазначеної в заголовку (0,92 г, 77 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 288,2 [(M+H)⁺].

с) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

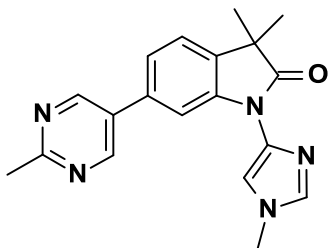
Суспензію 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он (200 мг) і 5-бром-2-метилпіримідин (181 мг) в 1,4-діоксані (2 мл) і водному розчині карбонату натрію (2 М) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II) (26 мг), і перемішування продовжували при 115 °С протягом 3 г. Суміш випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 0 % до 10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (148 мг, 84 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 254,2 [(M+H)⁺].

d) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-4-іл)індолін-2-он (приклад 1)

Суспензію 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг) і 4-йодпіридину (97 мг) в ацетонітрилі (1,5 мл) продували аргонном, потім додавали карбонат калію (120 мг), йодид міді (I) (8 мг) і N, N'-диметилендіамін (7 мг), і перемішування продовжували в мікрохвильовій печі при 120 °С протягом 1,5 г. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, від 30 % до 100 % EtOAc в н-гептані). Фракції, що містять сполуку, випарювали, і залишок кристалізували з суміші н-гептан/EtOAc з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (64 мг, 49 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС (m/z): 331,2 [(M+H)⁺].

Приклад 2

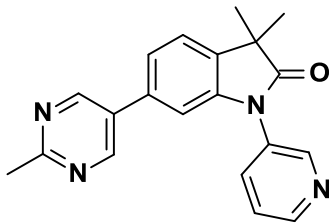
3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 2 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-1-метил-1H-імідазол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (59 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 334,3 [(M+H)⁺].

Приклад 3

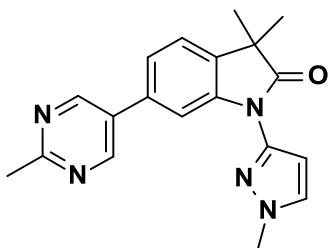
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-3-іл)індолін-2-он



Приклад 3 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-йодпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (50 %), у вигляді білих ігольчастих кристалів. МС (m/z): 331,3 [(M+H)⁺].

Приклад 4

3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

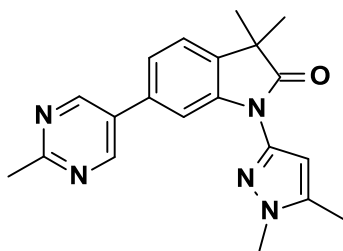


Приклад 4 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-йод-1-метил-1H-піразол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (75 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 334,2 [(M+H)⁺].

5

Приклад 5

1-(1,5-Диметил-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

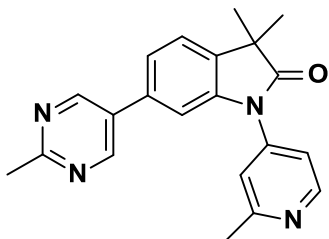


Приклад 5 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-бром-1,5-диметил-1H-піразол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (67 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 348,3 [(M+H)⁺].

10

Приклад 6

3,3-Диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

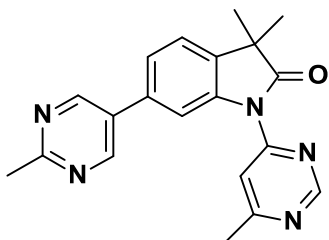


Приклад 6 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (79 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 345,3 [(M+H)⁺].

15

Приклад 7

3,3-Диметил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

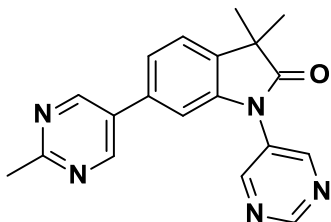


Приклад 7 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-6-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (27 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

20

Приклад 8

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-5-іл)індолін-2-он

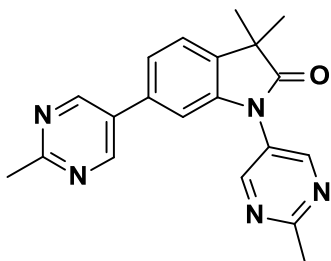


Приклад 8 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бромпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (55 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 332,2 [(M+H)⁺].

5

Приклад 9

3,3-Диметил-1,6-біс(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

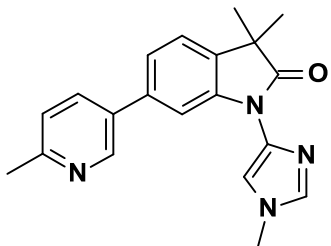


Приклад 9 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бром-2-метилпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (28 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 10

3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он

15

Суміш 6-бром-3,3-диметиліндолін-2-он (250 мг) з прикладу 1a і 6-метилпіридин-3-боронової кислоти (214 мг) в 1,4-діоксані (4 мл) і водному розчині карбонату натрію (1,3 мл) продували аргонем, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (38 мг), і перемішування продовжували при 115 °C протягом 6 г. Суміш випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 10 % до 100 % EtOAc в н-гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (205 мг, 78 %) у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 253,3 [(M+H)⁺].

20

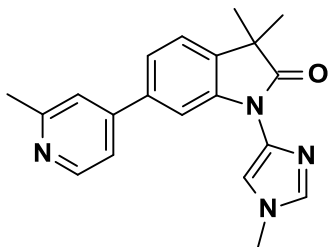
б) 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он (приклад 10)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-ону і 4-бром-1-метил-1H-імідазолу за аналогією з прикладом 1d і одержано (55 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 333,3 [(M+H)⁺].

25

Приклад 11

3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он

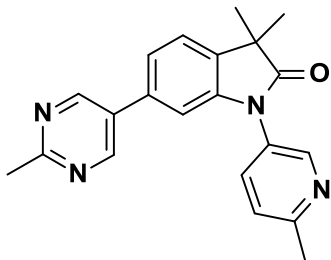
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 10а, використовуючи 2-метилпіримідин-5-боронову кислоту, і одержано (49 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС (m/z): 253,3 [(M+H)⁺].

5 б) 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он (приклад 11)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метилпіридин-3-іл)індолін-2-ону і 4-бром-1-метил-1Н-імідазолу за аналогією з прикладом 1d і одержано (43 %) у вигляді коричневого масла. МС (m/z): 333,2 [(M+H)⁺].

Приклад 12

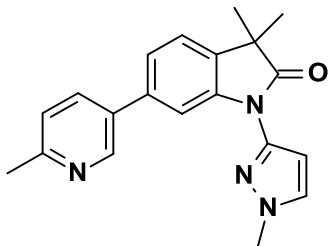
10 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 12 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (65 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 345,2 [(M+H)⁺].

15 Приклад 13

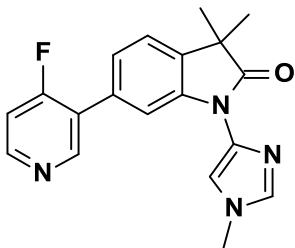
3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он



Приклад 13 було одержано за аналогією з прикладом 10b, використовуючи 3-йод-1-метил-1Н-піразол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (76 %), у вигляді світло-жовтого масла. МС (m/z): 333,2 [(M+H)⁺].

20 Приклад 14

6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)індолін-2-он



а) 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметиліндолін-2-он

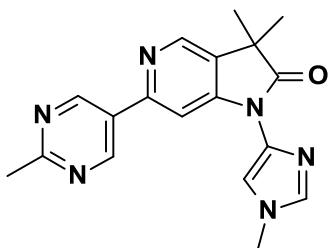
25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 10а, використовуючи пінаколовий ефір 4-фторпіридин-3-боронової кислоти, і одержано (19 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС (m/z): 257,3 [(M+H)⁺].

б) 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)індолін-2-он (приклад 14)

30 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 6-(4-фторпіридин-3-іл)-3,3-диметиліндолін-2-ону і 4-бром-1-метил-1Н-імідазолу за аналогією з прикладом 1d, і одержано (39 %) у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 337,2 [(M+H)⁺].

Приклад 15

3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он



а) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он

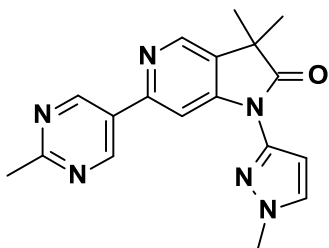
Суспензію 6-хлор-3,3-диметил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-ону (200 мг, одержану відповідно до Woolford et al., WO 2012143726), і 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідину (336 мг) в 1,4-діоксані (4 мл) і водному розчині карбонату натрію (2 М, 1 мл) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II) (37 мг), і перемішування продовжували при 110 °С протягом 5 г. Суміш випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 0 % до 10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (221 мг, 85 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 255,1 [(M+H)⁺].

б) 3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он (приклад 15)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-ону і 4-бром-1-метил-1Н-імідазолу за аналогією з прикладом 1d, і одержано (29 %) у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 335,2 [(M+H)⁺].

Приклад 16

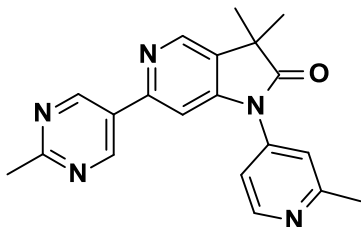
3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он



Приклад 16 було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-ону з прикладу 15а і 3-йод-1-метил-1Н-піразолу за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (91 %), у вигляді світло-коричневої твердої речовини. МС (m/z): 335,2 [(M+H)⁺].

Приклад 17

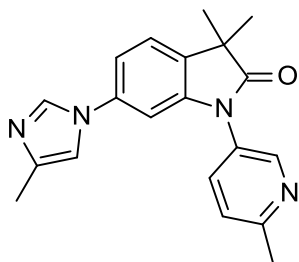
3,3-Диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он



Приклад 17 було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-ону з прикладу 15а і 4-бром-2-метилпіридину за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (74 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

Приклад 18

3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он



а) 6-Бром-1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-1,3-дигідроіндол-2-он

До розчину 6-бром-3,3-диметил-1,3-дигідроіндол-2-ону з прикладу 1а (4,00 г) в ДМФ (40 мл) додавали карбонат цезію (3,50 г) і 4-метоксибензилхлорид (5,00 г), і перемішування продовжували при 80 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc/н-гептан, 1:4) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (3,50 г, 58 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 362,0 [(M+H)⁺].

б) 1-(4-Метоксибензил)-3,3-диметил-6-(4-метил-імідазол-1-іл)-1,3-дигідроіндол-2-он

Суміш 6-бром-1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-1,3-дигідроіндол-2-ону (0,50 г), карбонату калію (0,21 г) і 4-метилімідазолу (0,57 г) в NMP (2,5 мл) продували аргонном, потім додавали CuBr (20 мг) і 2-ацетил-циклогексанон (39 мг), і перемішування продовжували при 135 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc/н-гептан, 3:2) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,17 г, 35 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 361,8 [(M+H)⁺].

с) 3,3-Диметил-6-(4-метил-імідазол-1-іл)-1,3-дигідроіндол-2-он

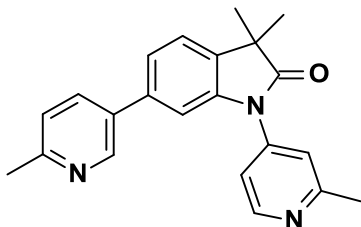
Розчин 1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-6-(4-метил-імідазол-1-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону (170 мг) в ТФО (10 мл) нагрівали при 110 °С протягом 72 г. Суміш випарювали, залишок розподіляли між водним насиченим розчином бікарбонату натрію і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (70 мг, 61 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 241,8 [(M+H)⁺].

д) 3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он (приклад 18)

До суспензії 3,3-диметил-6-(4-метил-імідазол-1-іл)-1,3-дигідроіндол-2-он (70 мг), 2-метилпіридин-5-боронової кислоти (80 мг), DMAP (106 мг) і ацетату міді (56 мг) в безводному толуолі (2 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід натрію (1 М в ТГФ, 0,06 мл) при 25 °С, при цьому барботуючи сухе повітря через суміш, і перемішування продовжували при 95 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водним розчином соляної кислоти (2 М) і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc/MeOH, 95:5) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (36 мг, 37 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 333,1 [(M+H)⁺].

Приклад 19

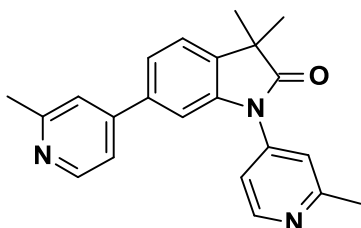
3,3-Диметил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он



Приклад 19 було одержано за аналогією з прикладом 10b, використовуючи 4-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (51 %), у вигляді світло-жовтого масла. МС (m/z): 344,2 [(M+H)⁺].

Приклад 20

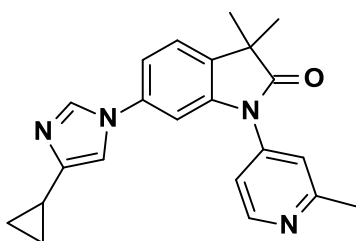
3,3-Диметил-1,6-біс(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он



Приклад 20 було одержано за аналогією з прикладом 11b, використовуючи 4-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (65 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 344,3 [(M+H)⁺].

5 Приклад 21

6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он



а) 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-он

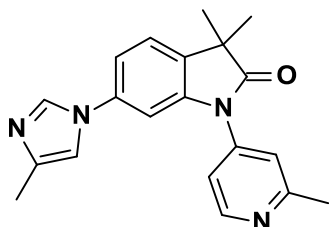
10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 18a-с, використовуючи 4-циклопропілімідазол (одержаний відповідно до Chen, Y., WO2010096395) на стадії 18b, і одержано (58 %) у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 267,9 [(M+H)⁺].

б) 6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он (приклад 21)

15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 6-(4-циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону і 2-метил-піридин-4-боронової кислоти за аналогією з прикладом 18d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (9 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 358,9 [(M+H)⁺].

Приклад 22

3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он

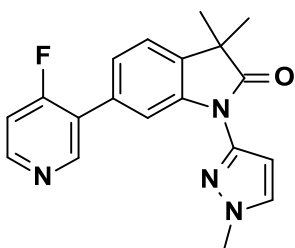


20

Приклад 22 було одержано за аналогією з прикладом 18d, використовуючи 2-метилпіридин-4-боронову кислоту, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (22 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 332,9 [(M+H)⁺].

Приклад 23

25 6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он

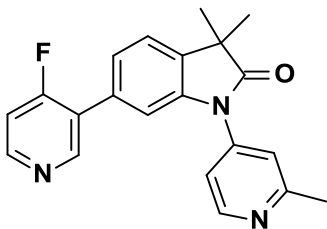


Приклад 23 було одержано за аналогією з прикладом 14b, використовуючи 3-йод-1-метил-1H-піразол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (74 %), у вигляді світло-жовтого масла. МС (m/z): 337,2 [(M+H)⁺].

30

Приклад 24

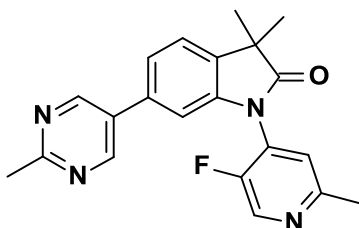
6-(4-Фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он



Приклад 24 було одержано за аналогією з прикладом 14b, використовуючи 4-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (37 %), у вигляді світло-жовтої
5 піни. МС (m/z): 348,1 [(M+H)⁺].

Приклад 25

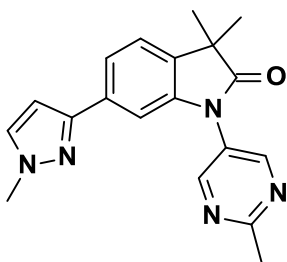
1-(5-Фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 25 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-5-фтор-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (21 %), у вигляді безбарвного
10 масла. МС (m/z): 363,2 [(M+H)⁺].

Приклад 26

3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



15 а) 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он

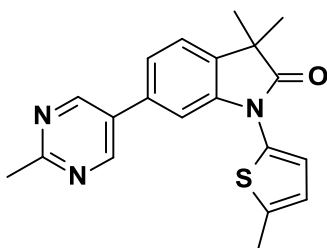
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1с, використовуючи 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он з
прикладу 1b і 3-йод-1-метил-1H-піразол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (26 %), у
20 вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 242,1 [(M+H)⁺].

б) 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он (приклад
26)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-ону за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бром-5-фтор-2-метилпіридин, з
одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (59 %), у вигляді безбарвного масла. МС (m/z):
25 334,2 [(M+H)⁺].

Приклад 27

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіофен-2-іл)індолін-2-он

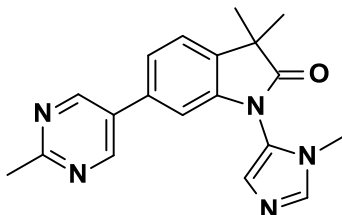


Приклад 27 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-йод-2-

метилтіофен, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (38 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 350,2 [(M+H)⁺].

Приклад 28

3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

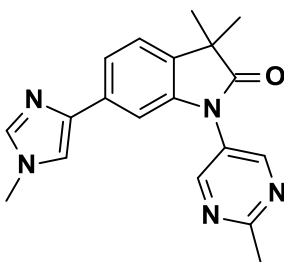


5

Приклад 28 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бром-6-метил-1H-імідазол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (18 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 334,2 [(M+H)⁺].

Приклад 29

10 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1с, використовуючи 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он з прикладу 1b і 4-йод-1-метил-1H-імідазол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (16 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 242,2 [(M+H)⁺].

15

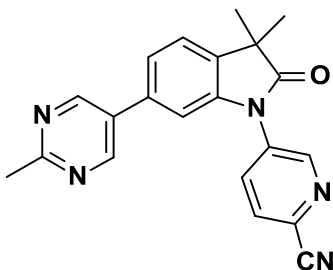
б) 3,3-Диметил-6-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он (приклад 29)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-ону і 5-бром-1-метилпіримідину за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (34 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 334,2 [(M+H)⁺].

20

Приклад 30

5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піколінонітрил

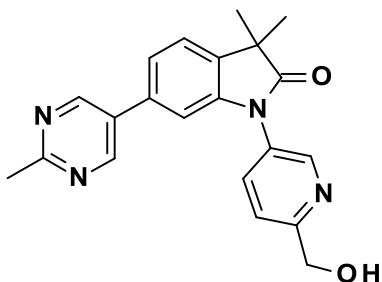


25

Приклад 30 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бромпіколінонітрил, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (66 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 356,2 [(M+H)⁺].

Приклад 31

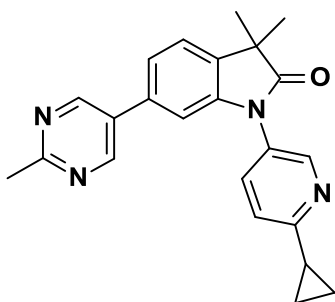
1-(6-(Гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 31 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи (5-бромпіридин-2-іл)метанол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (55 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 361,2 [(M+H)⁺].

5 Приклад 32

1-(6-Циклопропілпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

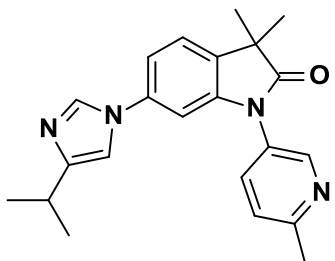


Приклад 32 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 5-бром-2-циклопропілпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (26 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 371,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 33

6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он



а) 6-(4-Ізопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-он

15

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 18a-с, використовуючи 4-ізопропілімідазол (одержаний відповідно до Dolby et al., US20050101785) на стадії 18b, і одержано (67 %) у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 269,9 [(M+H)⁺].

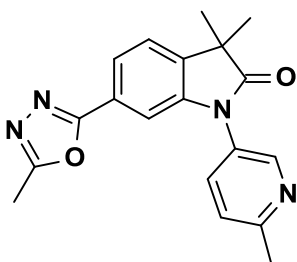
б) 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он (приклад 33)

20

Приклад 33 було одержано з 6-(4-ізопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону і 2-метил-піридин-4-боронової кислоти за аналогією з прикладом 18d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (25 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 360,8 [(M+H)⁺].

Приклад 34

3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти метиловий ефір

Розчин 6-бром-3,3-диметил-1,3-дигідроіндол-2-он (5,00 г), DIPEA (26,9) і ДМФ (5 мл) в метанолі (40 мл) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладій (II) (1,20 г), і перемішування продовжували в автоклаві при тиску 150 psi (1034,213 кПа) CO при 100 °C протягом 18 г. Суміш випарювали, і залишок розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт, 30 % EtOAc в н-гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (3,0 г, 66 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 220,0 [(M+H)⁺].

б) 3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонова кислота

До розчину 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти метилового ефіру (6,00 г) в ТГФ (60 мл) додавали LiOH (11,5 г) і воду (10 мл), і перемішування продовжували при 25 °C протягом 18 г. Суміш випарювали, залишок розчиняли в охолодженій на льоді воді, pH доводили до 5-6, використовуючи водний розчин соляної кислоти (6 н., 40 мл), суспензію фільтрували, і залишок висушували з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (3,50 г, 62 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 204,1 [(M-H)⁻].

с) 3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти N'-ацетил-гідрозид

До розчину 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти (2,00 г) і гідрозиду оцтової кислоти (0,81 г) в безводному ДМФ (5 мл) додавали HOBt (1,58 г), EDCI (2,20 г) і DIPEA (4,3 мл), і перемішування продовжували при 25 °C протягом 18 г. Суміш випарювали з одержанням неочищеної сполуки, зазначеної в заголовку (2,20 г, 82 %), яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС (m/z): 262,1 [(M+H)⁺].

д) 3,3-Диметил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-он

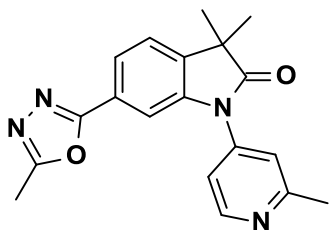
До розчину неочищеного 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-карбонової кислоти N'-ацетил-гідрозиду (43) (1,40 г) в ДМФ (5 мл) і ацетонітрилу (10 мл) додавали тозилхлорид (1,50 г) і триетиламін (2,2 мл), і перемішування продовжували при 25 °C протягом 18 г. Суміш випарювали, і залишок розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт 30 % EtOAc в н-гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,50 г, 38 %). МС (m/z): 244,2 [(M+H)⁺].

е) 3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он (приклад 34)

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано з 3,3-диметил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону і 5-бром-2-метил-піридину за аналогією з прикладом 1d, і одержано у вигляді білуватої твердої речовини (29 %). МС (m/z): 335,1 [(M+H)⁺].

Приклад 35

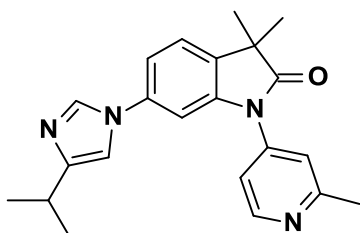
3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он



Приклад 35 було одержано з 3,3-диметил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону прикладу 34d і 4-бром-2-метил-піридину за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (27 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 335,2 [(M+H)⁺].

Приклад 36

6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он

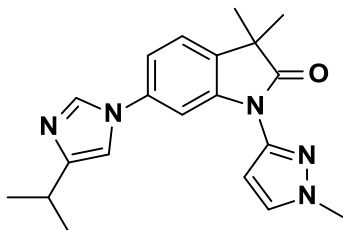


Суміш 6-(4-ізопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону (150 мг) з прикладу

- 33а, 4-бром-2-метил-піридину (116 мг) і карбонату калію (169 мг) в ацетонітрилі (10 мл) продували аргоном, потім додавали CuI (10 мг) і N, N'-диметилетилендіамін (16 мг), і перемішування продовжували при 110 °С протягом 5 г. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (24 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 361,0 [(M+H)⁺].

Приклад 37

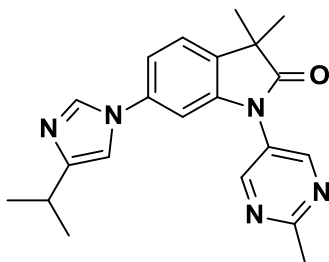
6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он



- 10 Приклад 37 було одержано з 6-(4-ізопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 33а і 3-бром-1-метил-1Н-піразолу за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (31 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 349,8 [(M+H)⁺].

Приклад 38

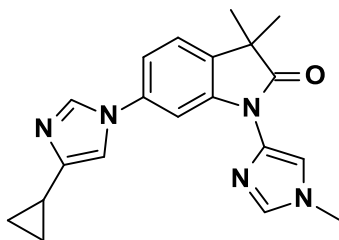
- 15 6-(4-Ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 20 Приклад 38 було одержано з 6-(4-ізопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 33а і 5-бром-1-метил-піримідину за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (31 %) (29 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 361,9 [(M+H)⁺].

Приклад 39

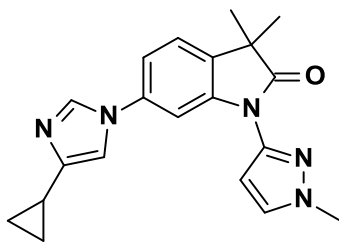
6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)індолін-2-он



- 25 Приклад 39 було одержано з 6-(4-циклопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 21а і 4-бром-1-метил-1Н-імідазолу за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (31 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 347,9 [(M+H)⁺].

Приклад 40

6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он

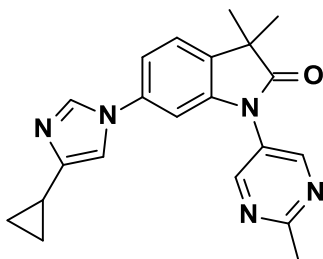


Приклад 40 було одержано з 6-(4-циклопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 21a і 3-бром-1-метил-1H-піразолу за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (33 %), у вигляді сірої твердої речовини. МС (m/z): 347,8 [(M+H)⁺].

5

Приклад 41

6-(4-Циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

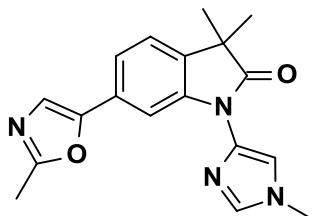


Приклад 41 було одержано з 6-(4-циклопропіл-імідазол-1-іл)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 21a і 5-бром-1-метил-піримідину за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (28 %), у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини. МС (m/z): 359,9 [(M+H)⁺].

10

Приклад 42

3,3-Диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он



15

а) 1-(4-Метокси-бензил)-3,3-диметил-6-(2-метил-оксазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-он

Суспензію 6-бром-1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-1,3-дигідро-індол-2-он (1,00 г), 2-метилоксазолу (0,50 г) і карбонату калію (1,15 г) в 1,4-діоксані (10 мл) продували аргоном, потім додавали діацетат паладію (31 мг) і 2-(дициклогексилфосфіно)дифеніл (10 мг), і перемішування продовжували при 110 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт 0-50 % EtOAc в n-гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,45 г, 45 %), у вигляді жовтої рідини. МС (m/z): 363,0 [(M+H)⁺].

20

б) 3,3-Диметил-6-(2-метил-оксазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-он

Розчин 1-(4-метокси-бензил)-3,3-диметил-6-(2-метил-оксазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-он (450 мг) в ТФО (20 мл) нагрівали при 110 °С протягом 72 г. Суміш розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, EtOAc/n-гептан, 4:1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (200 мг, 66 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 243,3 [(M+H)⁺].

25

30

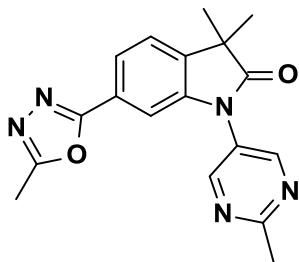
с) 3,3-Диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он (приклад 42)

Приклад 42 було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метил-оксазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-ону і 4-бром-1-метил-1H-імідазолу за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (30 %), у вигляді жовтої твердої речовини. МС (m/z): 323,0 [(M+H)⁺].

35

Приклад 43

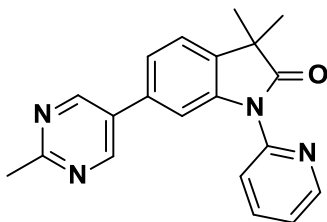
3,3-Диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 43 було одержано з 3,3-диметил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону прикладу 34d і 5-бром-2-метил-піридину за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (40 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 336,6 [(M+H)⁺].

Приклад 44

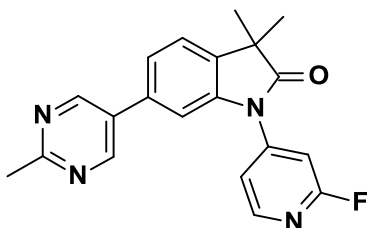
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-2-іл)індолін-2-он



Приклад 44 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-йодпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (53 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 331,2 [(M+H)⁺].

Приклад 45

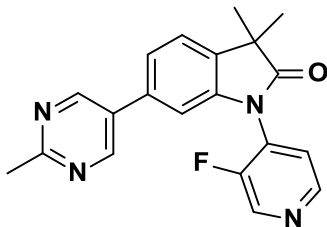
1-(2-Фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 45 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-фтор-4-йодпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (70 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 349,1 [(M+H)⁺].

Приклад 46

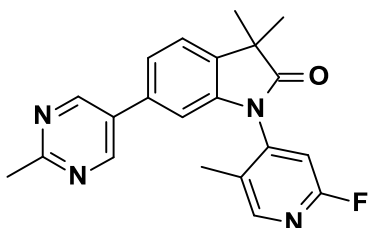
1-(3-Фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 46 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-фтор-4-йодпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (23 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 349,2 [(M+H)⁺].

Приклад 47

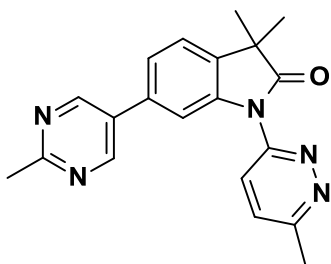
1-(2-Фтор-5-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 47 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-фтор-4-йод-5-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6 %), у вигляді білої піни. МС (m/z): 363,2 [(M+H)⁺].

5 Приклад 48

3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

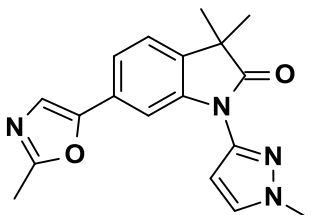


Приклад 48 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-йод-6-метилпіридазин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (67 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 49

3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он

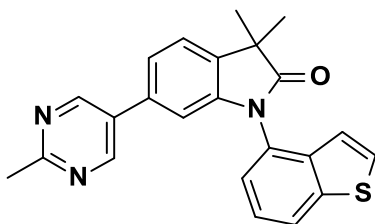


Приклад 49 було одержано з 3,3-диметил-6-(2-метил-оксазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-ону і 3-бром-1-метил-1H-піразолу за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (22 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 323,1 [(M+H)⁺].

15

Приклад 50

1-(Бензо[b]тіофен-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

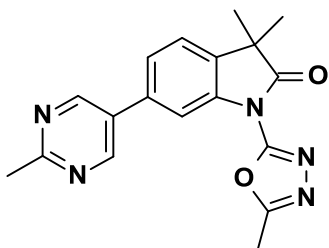


Приклад 50 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бромбензо[b]тіофен, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (5 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 386,2 [(M+H)⁺].

20

Приклад 51

3,3-Диметил-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

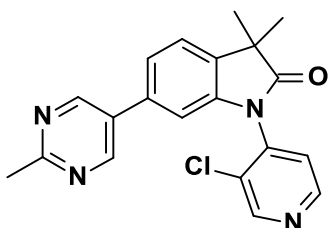


Приклад 51 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадіазол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (31 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 336,2 [(M+H)⁺].

5

Приклад 52

1-(3-Хлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

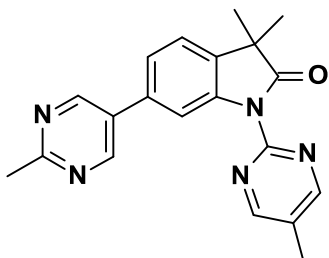


Приклад 52 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-6-хлорпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (21 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 365,1/367,1 [(M+H)⁺].

10

Приклад 53

3,3-Диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

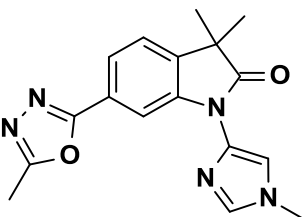


Приклад 53 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-5-метилпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (60 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

15

Приклад 54

3,3-Диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)індолін-2-он



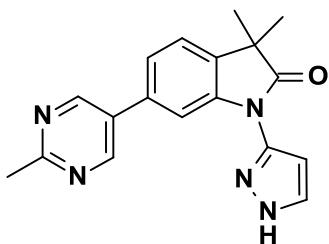
Приклад 54 було одержано з 3,3-диметил-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,3-дигідроіндол-2-ону прикладу 34d і 4-бром-1-метил-1H-імідазолу за аналогією з прикладом 1d з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (25 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 324,0 [(M+H)⁺].

20

Приклад 55

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-3-іл)індолін-2-он

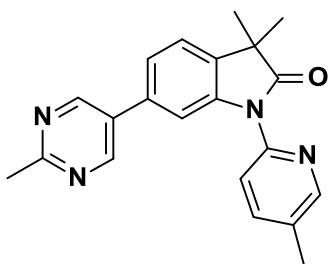
25



Приклад 55 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи трет-бутил-3-йод-1H-піразол-1-карбоксилат, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (41 %), у вигляді білої твердої речовини. В умовах реакції групу Вос відщеплювали. МС (m/z): 320,1 [(M+H)⁺].

5 Приклад 56

3,3-Диметил-1-(5-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

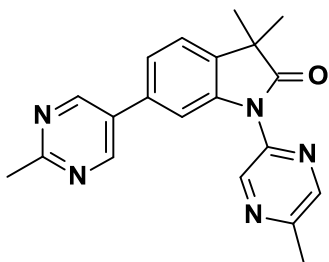


Приклад 56 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-2-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (74 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 345,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 57

3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

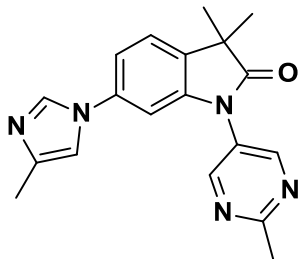


Приклад 57 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-5-метилпіразин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (35 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

15

Приклад 58

3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

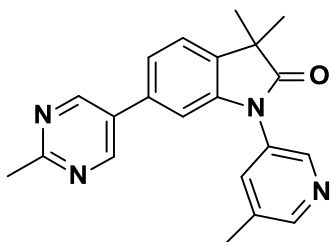


Приклад 58 було одержано з 3,3-диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1,3-дигідро-індол-2-ону прикладу 18с і 5-бром-2-метил-піримідину за аналогією з прикладом 36 з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (31 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 333,8 [(M+H)⁺].

20

Приклад 59

3,3-Диметил-1-(5-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

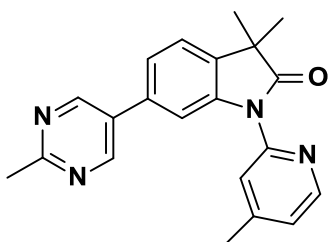


Приклад 59 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 3-бром-5-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (49 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 345,2 [(M+H)⁺].

5

Приклад 60

3,3-Диметил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

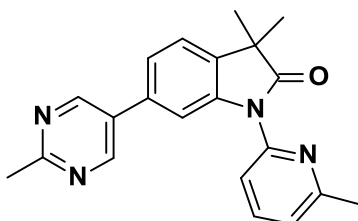


Приклад 60 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-4-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (72 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 345,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 61

3,3-Диметил-1-(6-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

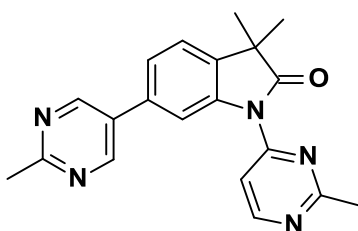


Приклад 61 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-6-метилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (67 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 345,2 [(M+H)⁺].

15

Приклад 62

3,3-Диметил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

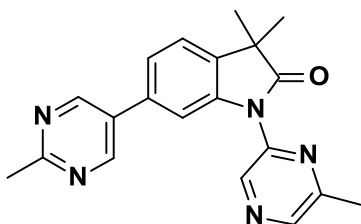


Приклад 62 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-хлор-2-метилпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

20

Приклад 63

3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

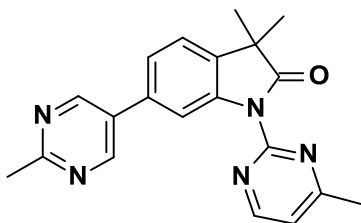


Приклад 63 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-6-метилпіразин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (60 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

5

Приклад 64

3,3-Диметил-1-(4-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

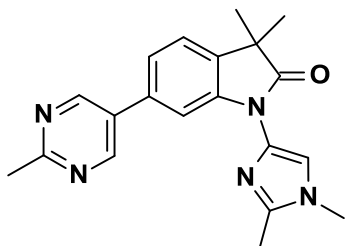


Приклад 64 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-4-метилпіримідину, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (50 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 346,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 65

1-(1,2-Диметил-1H-імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

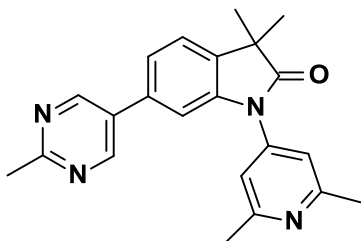


Приклад 65 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-1,2-диметил-1H-імідазол, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (8 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 348,2 [(M+H)⁺].

15

Приклад 66

1-(2,6-Диметилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

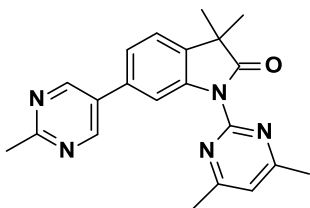


Приклад 66 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-2,6-диметилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (52 %), у вигляді білуватої твердої речовини. МС (m/z): 359,2 [(M+H)⁺].

20

Приклад 67

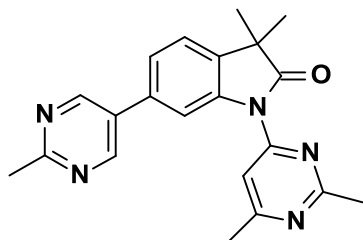
1-(4,6-Диметилпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Приклад 67 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-4,6-диметилпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (50 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 360,2 [(M+H)⁺].

5 Приклад 68

1-(2,6-Диметилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

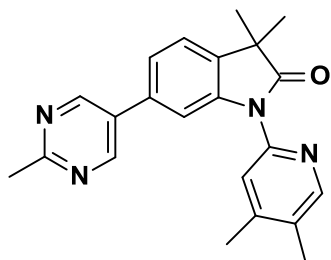


Приклад 68 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 4-бром-2,6-диметилпіримідин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (46 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 360,2 [(M+H)⁺].

10

Приклад 69

1-(4,5-Диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

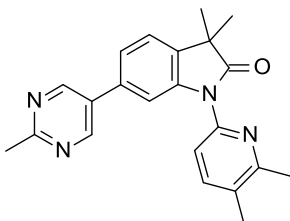


Приклад 69 було одержано за аналогією з прикладом 1d, використовуючи 2-бром-4,5-диметилпіридин, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (50 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z): 359,2 [(M+H)⁺].

15

Приклад 70

1-(5,6-Диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 6-Бром-3,3-диметил-індолін-2-он (CAS [158326-84-2])

До суспензії трет-бутилату калію (12,8 г) в безводному тетрагідрофурані (80 мл) додавали порціями при 0 °С 6-броміндолін-2-он (5,0 г, CAS [99365-40-9]) з подальшим додаванням комплексу броміду міді (I) і диметилсульфіду (470 мг). Додавали по краплинам метилйодид (6,82 г) протягом 45 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 8 °С, суміш підігрівали до 22 °С, і перемішування продовжували протягом 16 годин. Суміш гасили при 0 °С насиченим водним розчином хлориду амонію і розбавляли трет-бутилметилмовим ефіром і водою. Органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, етилацетат/н-гептан, 1:1) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (5,17 г), у вигляді коричневої твердої речовини (5,17 г, 91 %). МС (m/z): 240,4/ 242,4 [(M+H)⁺].

20

25

30

б) 3,3-Диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он

Суспензію 6-бром-3,3-диметил-індолін-2-ону (1,00 г), біс(пінаcolato)дибору (1,60 г), ацетату калію (0,83 г) в диметилсульфоксиді (14 мл) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (152 мг), і перемішування продовжували при 110 °C протягом 16 г. Суміш розподіляли між водним розчином соляної кислоти (0,1 М) і EtOAc, органічний шар висушували, випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 0 % до 80 % етилацетату в н-гептані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (0,92 г, 77 %), у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (m/z): 288,2 [(M+H)⁺].

с) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Суспензію 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-ону (200 мг) і 5-бром-2-метилпіримідину (181 мг) в 1,4-діоксані (2 мл) і водному розчині карбонату натрію (2 М) продували аргонном, потім додавали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (26 мг), і перемішування продовжували при 115 °C протягом 3 г. Суміш випарювали, і залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 0 % до 10 % метанолу в дихлорметані) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (148 мг, 84 %), у вигляді коричневої твердої речовини. МС (m/z): 254,2 [(M+H)⁺].

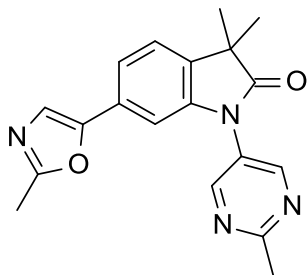
d) 1-(5,6-Диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Дегазовану суспензію 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 395 мкмоль, екв.: 1,00) і 6-бром-2,3-диметилпіридину (88,1 мг, 474 мкмоль, екв.: 1,20), карбонату калію (120 мг, 869 мкмоль, екв.: 2,20), йодиду міді (I) (7,52 мг, 39,5 мкмоль, екв.: 0,10), N, N'-диметилетилендіаміну (6,96 мг, 8,5 мкл, 79,0 мкмоль, екв.: 0,20) і ацетонітрилу (2 мл) нагрівали до 120°C протягом 18 г.

Суміш розподіляли між водою (10 мл) і дихлорметаном (10 мл), потім водний шар екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні шари висушували, випарювали, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини (73 мг, 52 %). МС (m/z) = 359,2 [M+H]⁺.

Приклад 71

3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 6-Бром-1-(4-метоксибензил)-3,3-диметиліндолін-2-он

До розчину 6-бром-3,3-диметиліндолін-2-ону (3 г, 12,5 ммоль, екв.: 1,00, CAS [158326-84-2], приклад 70 стадія а), і 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (1,96 г, 1,69 мл, 12,5 ммоль, екв.: 1,00) в диметилформаміді додавали при 22 °C карбонат цезію (4,07 г, 12,5 ммоль, екв.: 1,00). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C і перемішували протягом 6 г. Летючі речовини видаляли в вакуумі, і залишок розподіляли між водою і етилацетатом, потім екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, висушували, випарювали, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді легкого червоного масла (3,98 г, 88 %). МС (m/z) = 360,1/362,1 [M+H]⁺.

б) 1-(4-Метоксибензил)-3,3-диметил-6-(оксазол-5-іл)індолін-2-он

Дегазовану суміш 6-бром-1-(4-метоксибензил)-3,3-диметиліндолін-2-ону (720 мг, 2 ммоль, екв.: 1,00, приклад 71 стадія а), ацетату паладію (II) (22,5 мг, 100 мкмоль, екв.: 0,05), 2-ди-трет-бутилфосфіно-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триізопропілдіфенілу (96,1 мг, 200 мкмоль, екв.: 0,1), півалінової кислоти (81,7 мг, 92,8 мкл, 800 мкмоль, екв.: 0,4), карбонату калію (829 мг, 6,00 ммоль, екв.: 3), диметилацетаміду (7,5 мл) і оксазолу (276 мг, 4,00 ммоль, екв.: 2) нагрівали на масляній бані до 115 °C протягом 15 г. Після охолодження до 22 °C реакційну суміш безпосередньо очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді світло-жовтої маслянистої твердої речовини (500 мг, 72 %). МС (m/z) = 349,2 [M+H]⁺.

с) 1-(4-Метоксибензил)-3,3-диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он

До розчину 1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-6-(оксазол-5-іл)індолін-2-ону (200 мг, 574 мкмоль, екв.: 1,00, приклад 71 стадія б), в тетрагідрофурані (4 мл) додавали при кімнатній температурі розчин комплексу борану с тетрагідрофураном в тетрагідрофурані (1 М, 689 мкл, 689 мкмоль, екв.: 1,2). Через 30 хвилин розчин охолоджували до -78 °C і додавали розчин н-

бутиллітію в гексані (1,6 М, 431 мкл, 689 мкмоль, екв: 1,2). Після 15 хвилин при -78 °С додавали йодметан (97,8 мг, 43,0 мкл, 689 мкмоль, екв: 1,2), і суміш залишали для підігрівання до -20 °С і перемішували при цій температурі протягом 4 г. Потім до реакційної суміші додавали розчин оцтової кислоти в етанолі (5 % об./об., 10,3 г, 9,86 мл, 8,61 ммоль, екв: 15) і перемішували при

5

кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розподіляли між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і діетиловим ефіром, потім екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, висушували, випарювали, і залишок очищали

10

хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (36 мг, 17 %). МС (m/z) = 363,2 [M+H]⁺.

d) 3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он

Розчин 1-(4-метоксибензил)-3,3-диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-ону (35 мг, 96,6 мкмоль, екв: 1,00, приклад 71 стадія с), розчиняли в трифтороцтовій кислоті (661 мг, 446 мкл, 5,79 ммоль, екв: 60), і реакційну суміш піддавали взаємодії при 140 °С протягом 1 г. Летючі речовини видаляли в вакуумі, і залишок зеленого кольору очищали хроматографією на

15

силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (15,9 мг, 68 %). МС (m/z) = 243,1 [M+H]⁺.

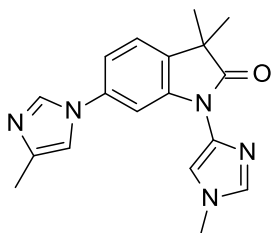
e) 3,3-Диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-оном (приклад 71 стадія d) і 5-бром-2-метилпіримідином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 29 %. МС (m/z) = 335,4 (M+H)⁺

20

Приклад 72

3,3-Диметил-6-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)індолін-2-он



25

a) 3,3-Диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)індолін-2-он

В герметично закритій пробірці дегазовану суміш 6-бром-3,3-диметиліндолін-2-ону (150 мг, 625 мкмоль, екв: 1,00, CAS [158326-84-2], приклад 70 стадія а), 4-метил-1Н-імідазолу (256 мг, 3,12 ммоль, екв: 5,0), карбонату калію (90,7 мг, 656 мкмоль, екв: 1,05) і 2-ацетилциклогексанону (21,9 мг, 20,3 мкл, 156 мкмоль, екв: 0,25) в N-метилпіролідиноні (1,2 мл) і хлориду міді (I) (6,18 мг, 62,5 мкмоль, екв: 0,1) перемішували при 130 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш розподіляли між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і етилацетатом, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушували, випарювали, і залишок очищали хроматографією на силікагелі, потім ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням

30

необхідної сполуки у вигляді білої твердої речовини (39 мг, 26 %).

35

МС (m/z) = 242,2 [M+H]⁺.

b) 3,3-Диметил-6-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)індолін-2-он

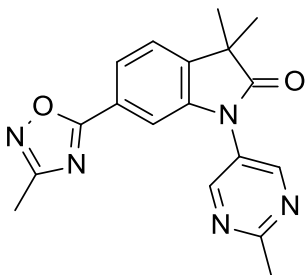
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)індолін-2-оном (приклад 72 стадія а) і 4-бром-1-метил-1Н-імідазолом в якості вихідних речовин. Жовта тверда речовина. Вихід: 33 %.

40

МС (m/z) = 322,2 [M+H]⁺.

Приклад 73

3,3-Диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



a) Метил-3,3-диметил-2-оксо-індолін-6-карбоксилат

До розчину жовтого кольору метил-2-оксоіндолін-6-карбоксилату (6,24 г, 31,7 ммоль, екв.: 1) і метилйодиду (9,08 г, 4 мл, 64 ммоль, екв.: 2,02) в безводному диметилформаміді (90,5 мл) додавали порціями суспензію NaH в мінеральному маслі (60 % мас./мас., 2,54 г, 63,4 ммоль, екв.: 2) протягом 1,5 г, контролюючи при цьому екзотермічність за допомогою водяної бані.

Реакційну суміш обережно наливали на охолоджену в льоді суміш ~11 г гідрокарбонату натрію, воду (150 мл) і етилацетату (150 мл). Одержану в результаті суміш екстрагували етилацетатом, і органічну суміш промивали соляним розчином. Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі.

Залишок розтирали із сумішшю гептан/етилацетат 1:1, і осад фільтрували і промивали сумішшю гептан/етилацетат 1:1. Тверду речовину висушували в вакуумі з одержанням необхідного продукту у вигляді світло-коричневої твердої речовини (5,026 г, 72 %).

МС (m/z) = 218,1 [M+H]⁺.

b) 3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-карбонова кислота

До розчину метил-3,3-диметил-2-оксо-індолін-6-карбоксилату (6,0 г, 27,4 ммоль, приклад 73 стадія a), в тетрагідрофурані (60 мл) додавали гідроксид літію (11,5 г, 273,9 ммоль) і воду (10 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 12 г. Після завершення реакції розчинник видаляли в вакуумі. До реакційної суміші додавали льодяну воду (100 мл), і рН реакційної суміші доводили до 5-6 додаванням соляної кислоти (6 н., 40 мл). Утворювався білий осад, який фільтрували і промивали водою (2 × 25 мл), потім висушували в вакуумі з одержанням необхідного продукту (3,5 г, 62 %) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

МС (m/z): 204,1 (M-H)⁻.

c) N-[(E)-N-гідрокси-С-метил-карбонімідоїл]-3,3-диметил-2-оксо-індолін-6-карбоксамід

До розчину 3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-карбонової кислоти (1,5 г, 7,317 ммоль, приклад 73 стадія b) і N-гідрокси-ацетамідину (0,54 г, 7,317 ммоль) в безводному ТГФ (10 мл) і диметилформаміді (1 мл) додавали 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринат-2,4,6-триоксид (3,45 г, 10,976 ммоль) і триетиламін (3,0 мл, 21,9 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували при 25 °C протягом періоду 18 г. Розчинник видаляли в вакуумі з одержанням необхідного продукту (1,5 г, 78 %). Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

МС (m/z) = 262,2 [M+H]⁺.

d) 3,3-Диметил-6-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1,3-дигідро-індол-2-он

Розчин N-[(E)-N-гідрокси-С-метил-карбонімідоїл]-3,3-диметил-2-оксо-індолін-6-карбоксаміду (1,5 г, 5,74 ммоль, приклад 73 стадія c) в діоксані (25 мл) нагрівали при 100 °C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували в вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (300 мг, 21 %).

МС (m/z) = 242,2 [M-H]⁻.

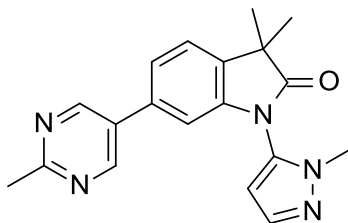
e) 3,3-Диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(1,2-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1,3-дигідроіндол-2-оном (приклад 73 стадія d) і 5-бром-2-метил-піримідином в якості вихідних речовин. Світло-жовта тверда речовина. Вихід: 24 %.

МС (m/z) = 336,0 [M+H]⁺.

Приклад 74

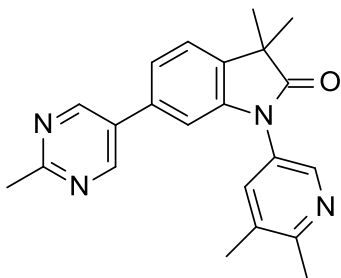
3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-йод-1-метил-1H-піразолом в якості вихідних речовин. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід: 9 %. МС (m/z)= 334,2 (M+H)⁺

Приклад 75

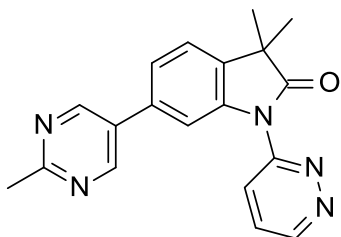
1-(5,6-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-2,3-диметилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 52 %. МС (m/z)= 359,2 (M+H)⁺

Приклад 76

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-3-іл)індолін-2-он

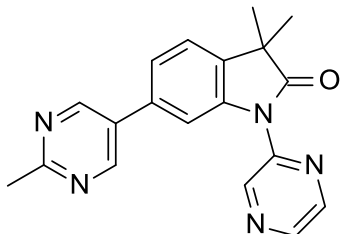


10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бромпіридазином (CAS [88491-61-6]) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 71 %.

МС (m/z)= 332,2 (M+H)⁺

Приклад 77

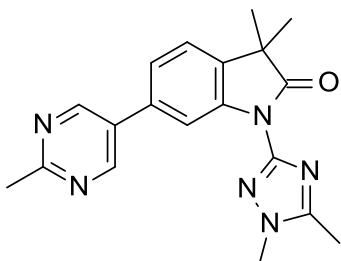
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піразин-2-іл)індолін-2-он



15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-йодпіразином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 55 %. МС (m/z)= 332,3 (M+H)⁺

Приклад 78

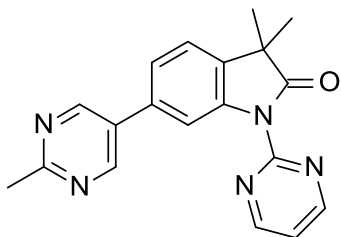
20 1-(1,5-Диметил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-1,5-диметил-1H-1,2,4-триазолом (CAS [56616-93-4]) в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 65 %. МС (m/z)= 349,2 (M+H)⁺

Приклад 79

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-2-іл)індолін-2-он

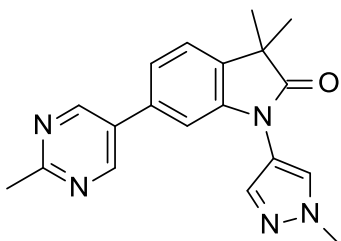


Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бромпіримідином (CAS [4595-60-2]) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 32 %. МС (m/z)= 332,1 (M+H)⁺

5

Приклад 80

3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

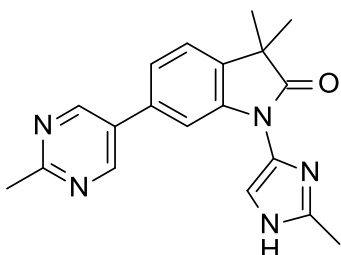


Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 4-бром-1-метил-1H-піразолом (CAS [15803-02-8]) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 30 %. МС (m/z)= 334,2 (M+H)⁺

10

Приклад 81

3,3-Диметил-1-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



15

а) 2-[(4-Йод-2-метил-імідазол-1-іл)метокси]етил-триметил-силан

В тригорловій колбі на 50 мл, обладнаній магнітною мішалкою, перегородкою, термометром і балоном аргону, розчиняли 3,34 г 4,5-дйод-2-метилімідазол ([73746-44-8]) в 30 мл безводного тетрагідрофурану. До цього розчину додавали по краплинам при температурі від -75 °С до -65 °С 6,9 мл (1,10 екв.) бутиллітію 1,6 М/ гексан. Після першого додавання бутиллітію розчин переходив в молочно-білу суспензію, яка при додаванні додаткової кількості бутиллітію ставала жовтим розчином. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв при -75 °С, а потім додавали по краплинам 1,85 мл (1,75 г, 11,0 ммоль, 1,05 екв.) 2-(триметилсиліл)-етоксиметилхлориду при -75 °С. Реакційну суміш залишали підігрітися до кімнатної температури. Розчин охолоджували до -75 °С і додавали по краплинам 6,2 мл (1,00 екв.) бутиллітію 1,6 М/гексан, підтримуючи температуру нижче -65 °С. Після 30 хв при -75 °С додавали по краплинам 2 мл (5,0 екв.) метанолу при -75 °С. Суміш перемішували протягом 10 хв при -75 °С. Додавали насичений розчин хлориду амонію (3 мл), і суміш залишали підігрітися до кімнатної температури, потім розподіляли між водою і етилацетатом, і водний шар екстрагували етилацетатом і висушували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки (1,27 г, 37 %).

20

25

30

б) 3,3-Диметил-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 4-йод-2-метил-1-((20(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазолом (приклад 81 стадія а) в якості вихідних

35

речовин. Жовта тверда речовина. Вихід: 91 %. МС (m/z) = 464,3 (M+H)⁺

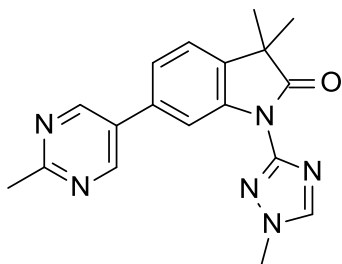
с) 3,3-Диметил-1-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

До розчину 3,3-диметил-1-(2-метил-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (164 мг, 354 мкмоль, екв: 1,00) в дихлорметані (3 мл) і етанолі (244 мг, 310 мкл, 5,31 ммоль, екв: 15) додавали трифтороцтову кислоту (1,61 г, 1,09 мл, 14,1 ммоль, екв: 40). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 20 г. Додавали етанол (3 мл), і реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 20 г, що приводило до випарювання дихлорметану. Летючі речовини видаляли в вакуумі. Залишок розподіляли між насиченим водним розчином карбонату натрію і етилацетатом. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари висушували і випарювали.

Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини (53 мг, 45 %). МС (m/z) = 334,2 [M+H]⁺.

Приклад 82

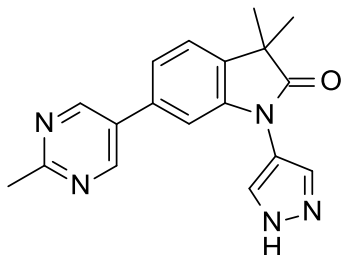
3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 3-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазолом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 80 %. МС (m/z) = 335,2 [M+H]⁺.

Приклад 83

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-4-іл)індолін-2-он



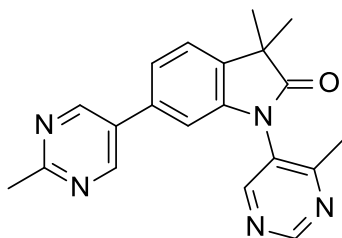
Суспензію 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 395 мкмоль, екв: 1,00, див. приклад 70 стадія с) і трет-бутил-4-йод-1H-піразол-1-карбоксилату (139 мг, 474 мкмоль, екв: 1,20) змішували в ацетонітрилі (2 мл). Додавали карбонат калію (120 мг, 869 мкмоль, екв: 2,20) з подальшим додаванням йодиду міді (І) (7,52 мг, 39,5 мкмоль, екв: 0,10) і N, N'-диметилетилендіаміну (6,96 мг, 8,5 мкл, 79,0 мкмоль, екв: 0,20), і суміш нагрівали до 120 °С протягом 20 г в масляній бані, а потім до 160 °С протягом 2 г в мікрохвильовому реакторі.

Суміш розподіляли між водою і дихлорметаном, водний шар екстрагували три рази дихлорметаном, і об'єднані органічні шари висушували і випарювали.

Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді безбарвної піни (53 мг, 13 %). МС (m/z) = 320,2 [M+H]⁺.

Приклад 84

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

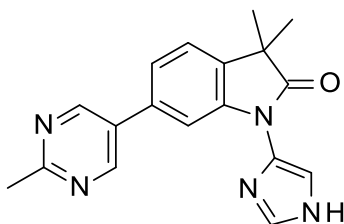


Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-

диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 5-йод-4-метилпіримідином (CAS [91749-26-7]) в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 11 %. МС (m/z) = 346,2 $[M+H]^+$.

Приклад 85

5 1-(1H-Імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) трет-Бутил-4-бром-1H-імідазол-1-карбоксилат

10 4-Бром-1H-імідазол (2,59 г, 17,6 ммоль, екв: 1,00) і ди-трет-бутилдикарбонат (4,04 г, 4,3 мл, 18,5 ммоль, екв: 1,05) об'єднували з тетрагідрофураном (19 мл). Додавали диметиламінопіридин (43,1 мг, 352 мкмоль, екв: 0,02), і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1,5 г. Неочищену реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали розчином 1 М хлориду водню, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і соляним розчином. Органічний шар висушували і концентрували в вакуумі з одержанням необхідної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (4,2 г, 95 %).

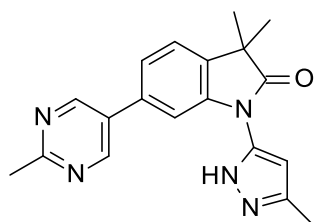
15 б) 1-(1H-Імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і трет-бутил-4-бром-4-1H-імідазол-1-карбоксилатом (приклад 85 стадія а) в якості вихідних речовин. Світло-жовта тверда речовина. Вихід: 12 %.

20 МС (m/z) = 320,2 $[M+H]^+$.

Приклад 86

3,3-Диметил-1-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону гідрохлорид



25 а) 3,3-Диметил-1-(3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 5-йод-3-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразолом в якості вихідних речовин. Світло-жовте масло. Вихід: 33 %.

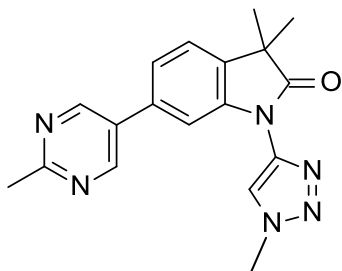
30 МС (m/z) = 418,3 $[M+H]^+$.

б) 3,3-Диметил-1-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону гідрохлорид

35 До розчину 3,3-диметил-1-(3-метил-1-((2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону світло-жовтого кольору (164 мг, 354 мкмоль, екв: 1,00) в дихлорметані (1 мл) додавали хлорид водню в діоксані (4 М) (329 мкл, 1,32 ммоль, екв: 10), і суміш перемішували при 22 °С протягом 4 г. Розчин концентрували в вакуумі, і залишок кристалізували в етилацетаті (5 мл) з одержанням необхідної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (18 мг, 35 %). МС (m/z) = 334,2 $[M+H]^+$.

Приклад 87

40 3,3-Диметил-1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



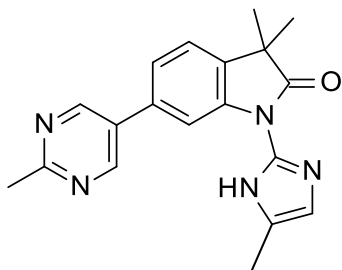
В пробірці для мікрохвильового реактора до суміші 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 395 мкмоль, екв: 1,00, див. приклад 70 стадія с) і 4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазолу (76,7 мг, 474 мкмоль, екв: 1,2) додавали ацетонітрил (3 мл). Розчинник дегазували барботуванням азоту через суспензію протягом 10 хвилин. Потім при 22 °С додавали N, N'-диметилетилендіамін (6,96 мг, 8,5 мкл, 79,0 мкмоль, екв: 0,2) з подальшим додаванням карбонату калію (136 мг, 987 мкмоль, екв: 2,5) і йодиду міді (І) (7,52 мг, 39,5 мкмоль, екв: 0,1). В пробірці утворювали інертну атмосферу, герметично закривали, і суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 170 °С протягом 30 хвилин.

До суміші додавали 2 мл води і екстрагували етилацетатом (2 × 2 мл). Органічні шари висушували, фільтрували і концентрували в вакуумі.

Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини (8 мг, 6 %). МС (m/z) = 335,2 [M+H]⁺.

Приклад 88

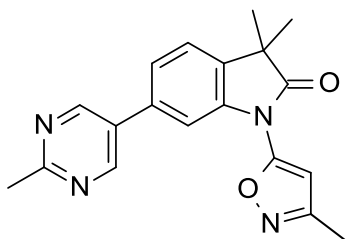
3,3-Диметил-1-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 87, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і трет-бутил-2-бром-4-метил-1Н-імідазол-1-карбоксилатом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 6 %. МС (m/z) = 334,2 [M+H]⁺.

Приклад 89

3,3-Диметил-1-(3-метилізоксазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

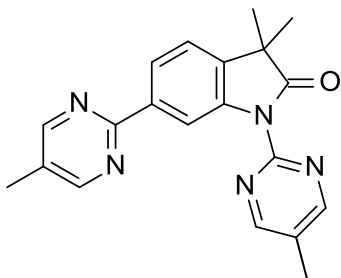


До суміші 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 395 мкмоль, екв: 1,00, див. приклад 70 стадія с), 5-йод-3-метилізоксазолу (99,0 мг, 474 мкмоль, екв: 1,2) і карбонату цезію (322 мг, 987 мкмоль, екв: 2,5) додавали діоксан (1 мл). Розчинник дегазували барботуванням азоту через суспензію протягом 10 хвилин. Потім при 22 °С додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілдіфеніл (9,41 мг, 19,7 мкмоль, екв: 0,05) з подальшим додаванням трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (3,62 мг, 3,95 мкмоль, екв: 0,01). В пробірці утворювали інертну атмосферу, герметично закривали, і суміш нагрівали до 120 °С протягом 2 г. До суміші додавали 2 мл води і екстрагували етилацетатом (3 × 2 мл). Органічні шари висушували, фільтрували і концентрували в вакуумі.

Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (5 мг, 3 %). МС (m/z) = 335,2 [M+H]⁺.

Приклад 90

3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-он

5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія b) і 2-бром-2-метилпіримідином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 43 %. МС (m/z) = 254,2 [M+H]⁺

b) 3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-он

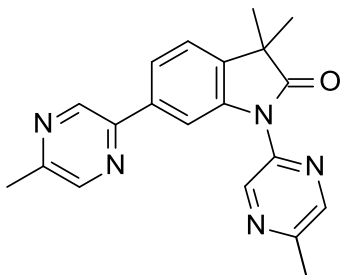
10 В герметично закритій пробірці барботували аргон через суспензію 3,3-диметил-6-(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-ону (80 мг, 316 мкмоль, екв: 1,00) і 2-бром-5-метилпіримідину (65,6 мг, 379 мкмоль, екв: 1,20) в ацетонітрилі (2,5 мл) протягом 5 хв. Додавали карбонат калію (96,0 мг, 695 мкмоль, екв: 2,20) з подальшим додаванням йодиду міді (I) (6,02 мг, 31,6 мкмоль, екв: 0,10) і N, N'-диметилетилендіаміну (5,57 мг, 6,8 мкл, 63,2 мкмоль, екв: 0,20), і суміш нагрівали до 130°C в мікрохвильовому реакторі протягом 1 г. Суміш розподіляли між водою (10

15 мл) і дихлорметаном (10 мл). Водний шар екстрагували три рази дихлорметаном (3 × 10 мл), і об'єднані органічні шари висушували і випарювали.

Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (83 мг, 76 %). МС (m/z) = 346,2 [M+H]⁺.

Приклад 91

20 3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он

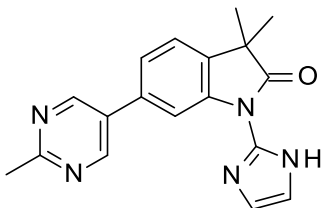
25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія b) і 2-бром-2-метилпіразином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 63 %. МС (m/z) = 254,2 [M+H]⁺

b) 3,3-Диметил-1,6-біс(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он

30 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 90 стадія b, з 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 91 стадія a) і 2-бром-1-метилпіразином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 68 %. МС (m/z) = 346,2 [M+H]⁺.

Приклад 92

1-(1H-Імідазол-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 2-(Імідазол-1-ілметокси)етил-триметил-силан

35 Гідрид натрію в мінеральному маслі (60 % мас./мас., 5,2 г, 130 ммоль, екв: 1,30)

суспендували в 240 мл тетрагідрофурану і охолоджували до 0 °С. До реакційної суміші повільно додавали по краплинам розчин імідазолу (6,8 г, 100 ммоль, екв: 1,00), розчиненого в 100 мл тетрагідрофурану, і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 45 хв. Потім реакційну суміш охолоджували за допомогою льодяної бані і додавали 2-

5 (триметилсиліл)етоксиметилхлорид (16,67 г, 17,64 мл, 100 ммоль, екв: 1,00), і суспензію залишали на ніч перемішуватися при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Розчинник випарювали, і залишок двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, висушували і концентрували в вакуумі.

10 Залишок очищали перегонкою Кюгельрор з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвної речовини (18,6 г, 93 %).

б) 2-Йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол

2-(Імідазол-1-ілметокси)етил-триметил-силан (2 г, 10 ммоль, екв: 1,00, приклад 92 стадія а) розчиняли в безводному тетрагідрофурані (20 мл) і охолоджували до -78 °С. Додавали по краплинам н-бутиллітій (1,6 М в гексані, 6,93 мл, 11 ммоль, екв: 1,10) протягом 20 хв. Реакційний розчин підігрівали до 0 °С і перемішували протягом 5 хв при 0 °С. Потім його охолоджували до -60 °С і додавали розчин йоду (2,81 г, 11 ммоль, екв: 1,10) в 10 мл безводного тетрагідрофурану протягом 10 хв. Охолоджуючу баню видаляли, і розчин залишали підігріватися при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водою, і водний шар екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали карбонатом натрію і соляним розчином, висушували і концентрували в вакуумі.

20 Залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-жовтого масла (2,34 г, 71 %).

с) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)індолін-2-он

25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 2-йод-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазолом (приклад 92 стадія b) в якості вихідних речовин. Жовте масло. Вихід: 15 %. МС (m/z) = 450,3 (M+H)⁺

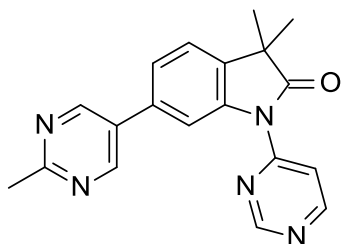
30 d) 1-(1H-Імідазол-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

До розчину 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)індолін-2-ону (35 мг, 77,8 мкмоль, екв: 1,00, приклад 92 стадія с) в тетрагідрофурані (1 мл) додавали фторид тетрабутиламонію (1 М в ТГФ) (311 мкл, 311 мкмоль, екв: 4,00), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Суміш розподіляли між водою (10 мл) і дихлорметаном (10 мл), водний шар екстрагували два рази дихлорметаном (2 × 10 мл), і об'єднані органічні шари висушували і концентрували в вакуумі.

35 Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням необхідної сполуки у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 14 %). МС (m/z) = 320,2 [M+H]⁺.

Приклад 93

40 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-4-іл)індолін-2-он

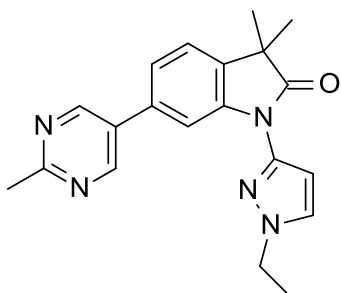


До суміші 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 395 мкмоль, екв: 1,00, приклад 70 стадія с), 4-бромпіримідину гідрохлориду (154 мг, 790 мкмоль, екв: 2) і карбонату цезію (450 мг, 1,38 ммоль, екв: 3,5) додавали дегазований діоксан (3 мл). Потім додавали ацетат паладію (II) (17,7 мг, 79,0 мкмоль, екв: 0,2) при кімнатній температурі з подальшим додаванням 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантину (Ксантфос) (68,5 мг, 118 мкмоль, екв: 0,3). У пробірці утворювали інертну атмосферу, герметично закривали, і суміш нагрівали до 115 °С протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували в вакуумі.

50 Залишок очищали хроматографією на силікагелі з подальшим осадженням пентаном з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді світло-коричневої твердої речовини (60 мг, 47 %). МС (m/z) = 332,2 [M+H]⁺.

Приклад 94

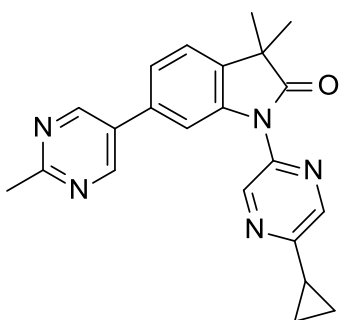
1-(1-Етил-1Н-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 1-етил-3-йод-1Н-піразолом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 8 %. МС (m/z) = 348,2 [M+H]⁺.

Приклад 95

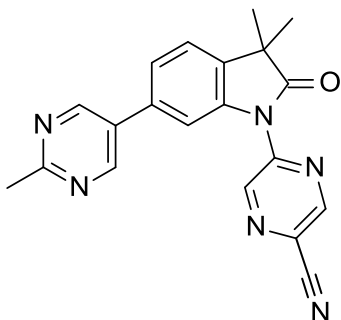
1-(5-Циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бром-5-циклопропілпіразином в якості вихідних речовин. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід: 85 %. МС (m/z) = 372,2 [M+H]⁺.

Приклад 96

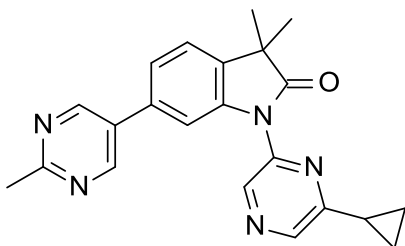
5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піразин-2-карбонітрил



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бромпіразин-2-карбонітрилом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 33 %. МС (m/z) = 357,1 [M+H]⁺.

Приклад 97

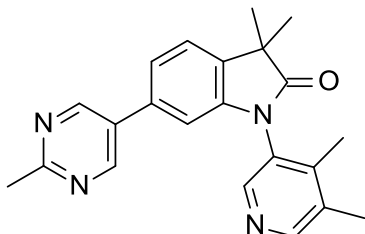
1-(6-Циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бром-6-циклопропілпіразином в якості вихідних речовин. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід: 89 %. МС (m/z) = 372,2 [M+H]⁺.

5 Приклад 98

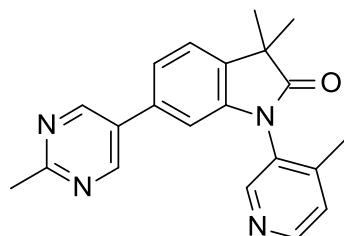
1-(4,5-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-4,5-диметилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 2 %. МС (m/z) = 359,2 [M+H]⁺.

Приклад 99

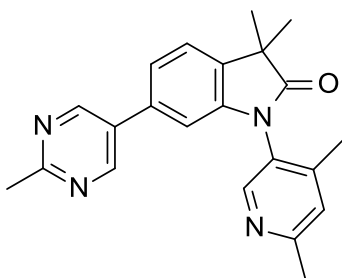
3,3-Диметил-1-(4-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-4,5-диметилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 4 %. МС (m/z) = 345,2 [M+H]⁺.

Приклад 100

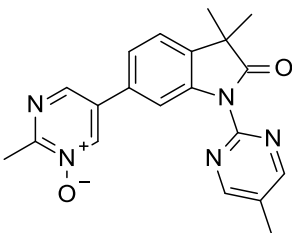
20 1-(4,6-Диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-2,4-диметилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 3 %. МС (m/z) = 359,2 [M+H]⁺.

Приклад 101

5-(3,3-Диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-2-оксоіндолін-6-іл)-2-метилпіримідин-1-оксид

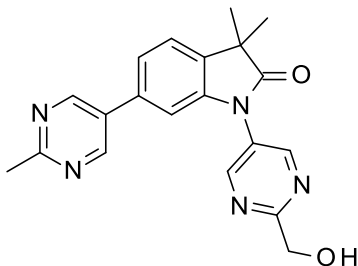


До розчину 3,3-диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (20 мг, 57,9 мкмоль, екв: 1,00, приклад 53) в дихлорметані (0,6 мл) додавали метаклорпербензойну кислоту (19 мг, екв: 1,3) при 22 °C, і суміш перемішували при 22 °C протягом 2 днів.

Суміш розподіляли між насиченим водним розчином карбонату натрію (5 мл, 2 н.) і дихлорметаном (5 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 5 мл), і об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (8 мг, 38 %). МС (m/z) = 362,1 $[M+H]^+$.

Приклад 102

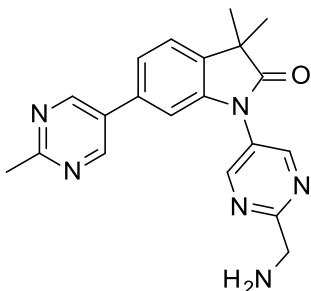
10 1-(2-(Гідроксиметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 116 стадія a) і (5-бромпіримідин-2-іл)метанолом (одержаним, як описано раніше, наприклад, в статті Hasnik, Zbynek et al, Synlett, (4), 543-546; 2008) в якості вихідних речовин. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід: 31 %. МС (m/z) = 362,2 $(M+H)^+$

Приклад 103

1-[2-(Амінометил)піримідин-5-іл]-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індол-2-он



20 а) трет-Бутил-N-[[5-[3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл]піримідин-2-іл]метил]карбамат

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 116 стадія c) і трет-бутил-(5-бромпіримідин-2-іл)метилкарбаматом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 74 %. МС (m/z) = 464,43 $(M+H)^+$

25 б) 1-[2-(Амінометил)піримідин-5-іл]-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індол-2-он

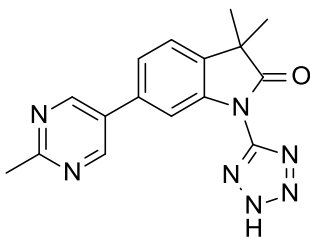
До розчину трет-бутил-(5-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піримідин-2-іл)метилкарбамату (100 мг, 217 мкмоль, екв: 1,00, приклад 103 стадія a) в дихлорметані (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (248 мг, 167 мкл, 2,17 ммоль, екв: 10) при 0 °C, а потім суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хв і при 22 °C протягом 16 г.

30 Реакційну суміш підлогували додаванням по краплинам водного розчину гідроксиду натрію (2 н., рН близько 14), потім екстрагували дихлорметаном, висушували і випарювали.

Об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (36 мг, 46 %). МС (m/z) = 361,2 $[M+H]^+$

Приклад 104

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(2Н-тетразол-5-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксо-індолін-1-карбонітрил

До розчину 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (300 мг, 1,18 ммоль, екв: 1,00, приклад 70 стадія с) в диметилформаміді (4,5 мл) додавали суспензію гідриду натрію в
5 маслі (60 %, 62,0 мг, 1,42 ммоль, екв: 1,2) при 0 °С. Суміш підігрівали до 22 °С, і перемішування продовжували протягом 30 хв. До розчину світло-жовтого кольору додавали при 0 °С бромід

ціану (163 мг, 1,54 ммоль, екв: 1,3), і перемішування продовжували при 22 °С протягом 1,5 г. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, і залишок розподіляли між водою (10 мл) і етилацетатом (10 мл). Водний шар екстрагували три рази етилацетатом (3 × 10 мл).

10 Об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білої твердої речовини (230 мг, 70 %).

МС (m/z) = 279,2 [M+H]⁺

б) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(2Н-тетразол-5-іл)індолін-2-он

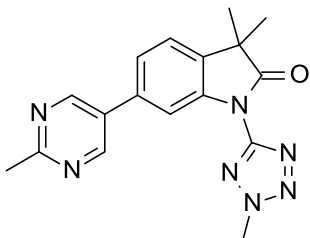
15 До розчину 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-карбонітрилу (100 мг, 359 мкмоль, екв: 1,00, приклад 104 стадія а) в суміші диметилформаміду (3 мл), води (2 мл) і ізопропілового спирту (1 мл) додавали при 0 °С азид натрію (70,1 мг, 1,08 ммоль, екв: 3,00) і бромід цинку (68,8 мг, 305 мкмоль, екв: 0,85). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 16 г.

20 Летючі речовини видаляли в вакуумі, і залишок перемішували в дихлорметані (15 мл). Суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували в вакуумі з одержанням безбарвного масла.

Це масло кристалізували з киплячого EtOH (5 мл) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (61 мг, 53 %), у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z) = 322,1 [M+H]⁺.

Приклад 105

25 3,3-Диметил-1-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



До суспензії 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(2Н-тетразол-5-іл)індолін-2-ону (60 мг, 187 мкмоль, екв: 1, приклад 110) в ацетоні (2,5 мл) додавали карбонат калію (51,6 мг, 373 мкмоль, екв: 2,00) і метилйодид (53 мг, 23,4 мкл, 373 мкмоль, екв: 2,00) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 20 г. Додавали додаткову кількість метилйодиду (26,5 мг, 11,7 мкл, 187 мкмоль, екв: 1), і суміш перемішували при 50 °С протягом 16 г. Суміш розподіляли між водою (10 мл) і дихлорметаном (10 мл), водний шар екстрагували три рази дихлорметаном (3 × 10 мл).

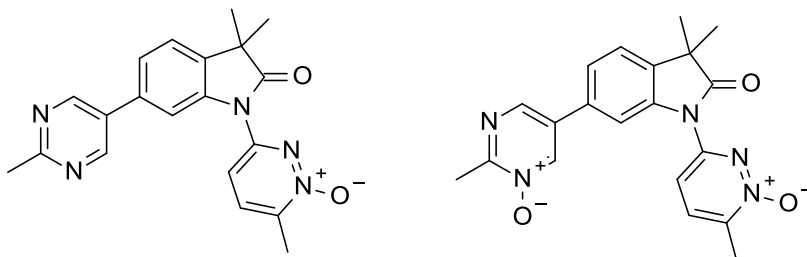
35 Об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (10 мг, 16 %).

МС (m/z) = 336,2 [M+H]⁺

Приклад 106 і приклад 107

3-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид

40 і 3-(3,3-диметил-6-(2-метил-1-оксидопіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид



До розчину 3,3-диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-ону (100 мг, 290 мкмоль, екв: 1, приклад 48) в дихлорметані (3 мл) додавали при 22 °С m-CPBA (100 мг, екв: 1,25). Реакційну суміш перемішували при 22 °С протягом 20 г.

5 Реакційну суміш розподіляли між водним розчином карбонату натрію (10 % мас./мас., 10 мл) і дихлорметаном (10 мл), водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл).

Об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 2 фракцій:

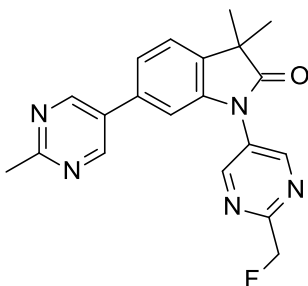
10 Фракція 1: 3-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид (44 мг, 42 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини

R_f (дихлорметан/метанол 15:1)= 0,25 (УФ) РХ-МС: m/z=362,3 [M+H]⁺

Фракція 2: 3-(3,3-диметил-6-(2-метил-1-оксидопіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид (15 мг, 14 %) у вигляді білої твердої речовини, R_f (дихлорметан/метанол 15:1)= 0,20 (УФ), МС (m/z) = 378,3 [M+H]⁺

15 Приклад 108

1-(2-(Фторметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 5-Бром-2-(фторметил)піримідин

20 До розчину (5-бромпіримідин-2-іл)метанолу (400 мг, 2,12 ммоль, екв: 1) в дихлорметані (11 мл) додавали трифторид діетиламіносірки (409 мг, 336 мкл, 2,54 ммоль, екв: 1,20). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г, потім розподіляли між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном.

25 Об'єднані органічні шари висушували, концентрували в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (110 мг, 27 %).

МС (m/z) = 191,0 /193,0 [M+H]⁺

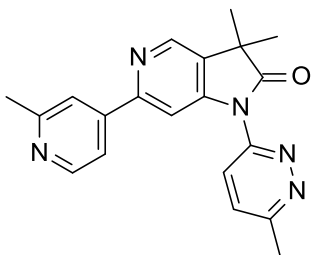
б) 1-(2-(Фторметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

30 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-2-(фторметил)піримідин (приклад 108 стадія а) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 90 %.

МС (m/z)= 364,2 (M+H)⁺

Приклад 109

35 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-c]піридин-2(3H)-он



а) 3,3-Диметил-6-(2-метил-4-піридил)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-он

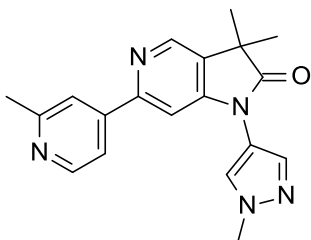
Дегазовану суспензію 6-хлор-3,3-диметил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-ону (400 мг, 2,03 ммоль, екв: 1, одержаного відповідно до Woolford et al., WO 2012143726), (2-метилпіридин-4-іл)боронової кислоти (418 мг, 3,05 ммоль, екв: 1,5) в діоксані (8,14 мл), водного розчину карбонату натрію (2 М, 2,03 мл) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (74,4 мг, 102 мкмоль, екв: 0,05) нагрівали при 110 °С протягом 6 г в герметично закритій віалі. Летючі речовини видаляли в вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі з одержанням потрібної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (415 мг, 77 %). МС (m/z) = 254,2 (M+H)⁺

б) 3,3-Диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 109 стадія с) і 3-йод-6-метилпіридазином (CAS [1618-47-9]) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 80 %. МС (m/z) = 346,2 (M+H)⁺

Приклад 110

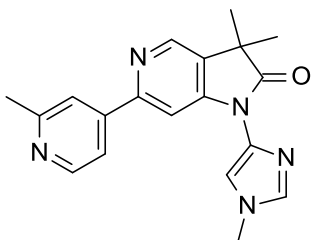
3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 116 стадія а) і 4-йод-1-метил-1Н-піразолом в якості вихідних речовин. Біла піна. Вихід: 97 %. МС (m/z) = 334,2 (M+H)⁺

Приклад 111

3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он

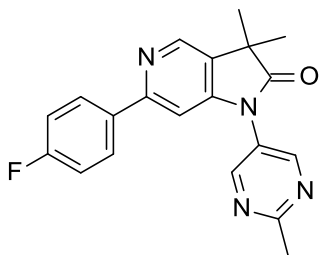


Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 116 стадія а) і 4-йод-1-метил-1Н-імідазолом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 81 %.

МС (m/z) = 334,2 (M+H)⁺

Приклад 112

6-(4-Фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он



а) 6-(4-Фторфеніл)-3,3-диметил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 109 стадія а, з 6-хлор-3,3-диметил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-оном (одержаним відповідно до Woolford et al., WO 2012143726)

і (4-фторфеніл)бороновою кислотою в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 47 %.

МС (m/z) = 257,2 ($M+H$)⁺

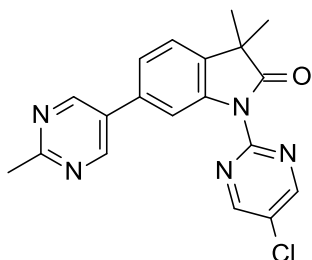
б) 6-(4-Фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2(3Н)-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 6-(4-фторфеніл)-3,3-диметил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-оном (приклад 112 стадія а) і 5-бром-2-метилпіримідину гідрохлоридом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 88 %.

МС (m/z) = 349,3 ($M+H$)⁺

Приклад 113

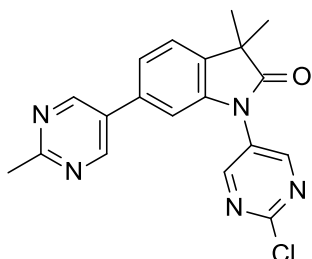
1-(5-Хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 5-хлор-2-йодпіримідином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 84 %. МС (m/z) = 366,2 ($M+H$)⁺

Приклад 114

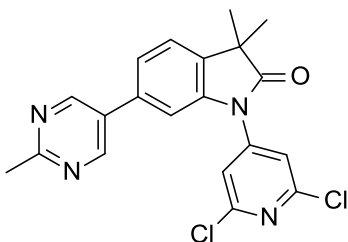
1-(2-Хлорпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 2-хлор-5-йодпіримідином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 20 %. МС (m/z) = 366,2 ($M+H$)⁺

Приклад 115

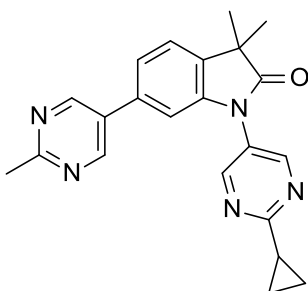
1-(2,6-Дихлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2,6-хлор-4-йодпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 63 %. МС (m/z) = 399,2 ($M+H$)⁺

Приклад 116

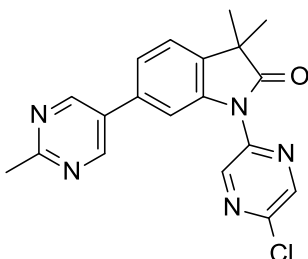
1-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-6-циклопропілпіримідин-2-оном в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 70 %. МС (m/z) = 372,3 ($M+H$)⁺

Приклад 117

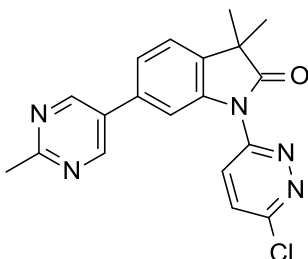
1-(5-Хлорпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індол-2-он



15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2,5-хлорпіразином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 6 %. МС (m/z) = 366,2 ($M+H$)⁺

Приклад 118

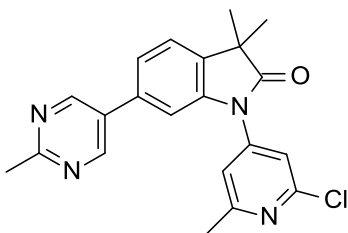
20 1-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3,6-дихлорпіридазином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 2 %. МС (m/z) = 366,2 ($M+H$)⁺

Приклад 119

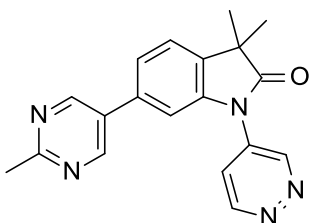
1-(2-Хлор-6-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 4-бром-2-хлор-6-метилпіридином в якості вихідних речовин. Світло-жовта тверда речовина. Вихід: 42 %. МС (m/z) = 379,2 (M+H)⁺

Приклад 120

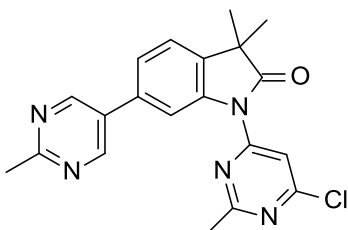
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-4-іл)індолін-2-он



- 10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 4-бромпіридазином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 42 %. МС (m/z) = 332,2 (M+H)⁺

Приклад 121

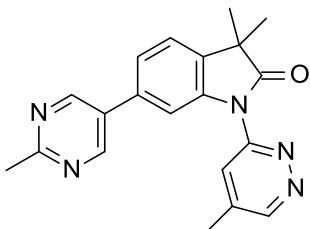
1-(6-Хлор-2-метилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 4,6-дихлор-2-метилпіримідин-4-ілом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 10 %. МС (m/z) = 380,2 (M+H)⁺

Приклад 122

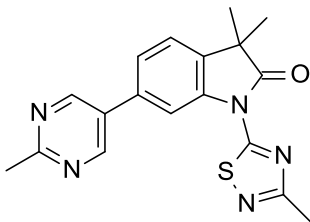
- 20 3,3-Диметил-1-(5-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія с) і 3-бром-5-метилпіридазином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 7 %. МС (m/z) = 346,2 (M+H)⁺

Приклад 123

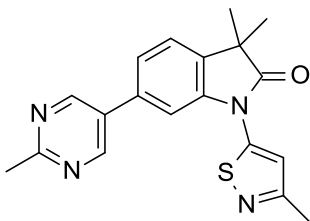
3,3-Диметил-1-(3-метил-1,2,4-тіадіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-3-метил-1,2,4-тіадіазолом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 21 %. МС (m/z) = 352,2 (M+H)⁺

Приклад 124

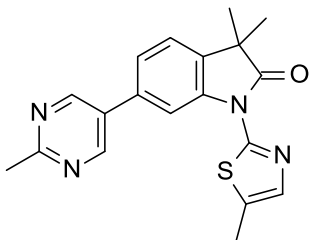
3,3-Диметил-1-(3-метилізотіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-3-метилізотіазолом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 94 %. МС (m/z) = 351,2 (M+H)⁺

Приклад 125

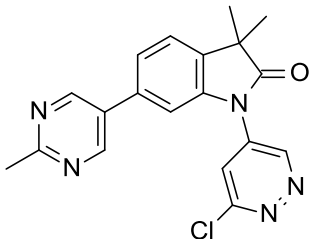
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіазол-2-іл)індолін-2-он



15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бром-5-метилтіазолом в якості вихідних речовин. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід: 74 %. МС (m/z) = 351,2 (M+H)⁺

20 Приклад 126

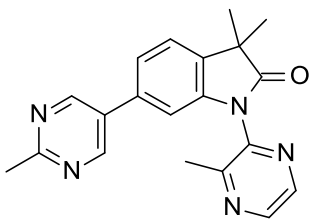
1-(6-Хлорпіридазин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-3-хлорпіридазином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 66 %. МС (m/z) = 366,1 (M+H)⁺

Приклад 127

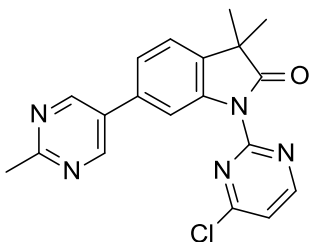
3,3-Диметил-1-(3-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бром-3-метилпіразином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 88 %. МС (m/z) = 346,1 (M+H)⁺

Приклад 128

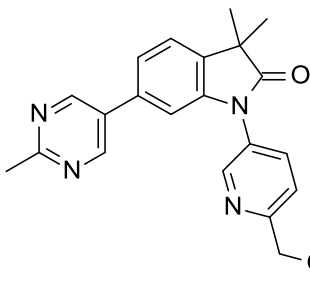
1-(4-Хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 2-бром-4-хлорпіримідином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 7 %. МС (m/z) = 366,2 (M+H)⁺

Приклад 129

1-(6-(Метоксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

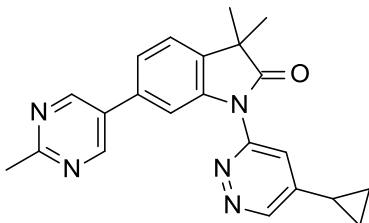


15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бром-2-(метоксиметил)піридином в якості вихідних речовин. Біла піна. Вихід: кількісний.

МС (m/z) = 375,2 (M+H)⁺

20 Приклад 130

1-(5-Циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) 3-Хлор-5-циклопропілпіридазин

25 Дегазовану суміш 5-бром-3-хлорпіридазину (50 мг, 258 мкмоль, екв.: 1) і циклопропілборонової кислоти (33,3 мг, 388 мкмоль, екв.: 1,5) в діоксані (923 мкл) і карбонаті натрію в воді (2 М, 369 мкл), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) (18,9 мг, 25,8 мкмоль, екв.: 0,1) нагрівали до 100 °С протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном, адсорбували на силікагелі, висушували в вакуумі, і залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (27 мг, 68 %), у вигляді рідкого в'язкого

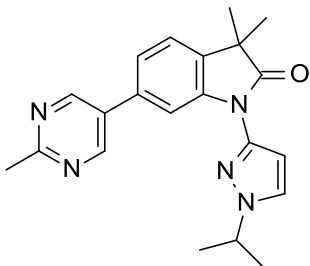
масла. МС (m/z): 155,0 [(M+H)⁺].

б) 1-(5-Циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-хлор-5-циклопропілпіридазином (приклад 130 стадія a) в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 43 % МС (m/z) = 372,2 (M+H)⁺

Приклад 131

1-(1-Ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



а) трет-Бутил-3-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилат

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і трет-бутил-3-йод-1Н-піразол-1-карбоксилатом в якості вихідних речовин. Світло-жовта тверда речовина. Вихід: 40 %.

МС (m/z) = 420,2 (M+H)⁺

б) 3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1Н-піразол-3-іл)індолін-2-он

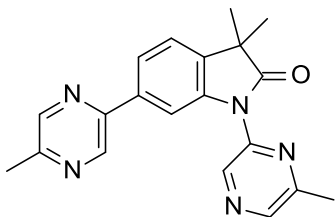
Суміш трет-бутил-(3-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилату (80 мг, 191 мкмоль, екв: 1, приклад 131 стадія a), розчиненого в діоксані (3 мл), і розчину соляної кислоти в діоксані (95,4 мкл, 381 мкмоль, екв: 2) перемішували протягом 16 г при кімнатній температурі. Додавали додаткову кількість розчину соляної кислоти в діоксані (95,4 мкл, 381 мкмоль, екв: 2), і реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом додаткових 6 г. Реакційну суміш концентрували в вакуумі і очищали флеш-хроматографією, потім ВЕРХ з одержанням 22 мг (36 %) необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z) = 320,1 (M+H)⁺

с) 1-(1-Ізопропіл-1Н-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Суміш 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1Н-піразол-3-іл)індолін-2-ону (25 мг, 78,3 мкмоль, екв: 1, приклад 131 стадія b), розчиненого в диметилформаміді (833 мкл), карбонату цезію (51 мг, 157 мкмоль, екв: 2,00) і 2-йодпропану (20,4 мг, 12 мкл, 117 мкмоль, екв: 1,5) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Неочищену реакційну суміш концентрували в вакуумі і очищали флеш-хроматографією, а потім ВЕРХ з одержанням 12 мг (42 %) необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини. МС (m/z) = 362,2 (M+H)⁺

Приклад 132

3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



а) 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он

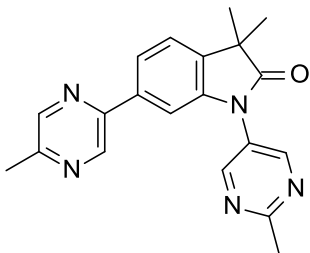
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія c, з 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія b) і 2-бром-6-метилпіразином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 63 %. МС (m/z) = 254,2 (M+H)⁺

б) 3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 132 стадія a) і 2-бром-6-метилпіразином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 93 %. МС (m/z) = 346,2 (M+H)⁺

Приклад 133

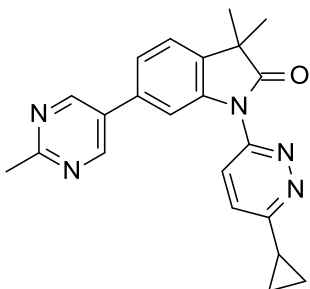
3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 132 стадія a) і 5-бром-2-метилпіримідину гідрохлоридом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 86 %. МС (m/z) = 346,2 (M+H)⁺

Приклад 134

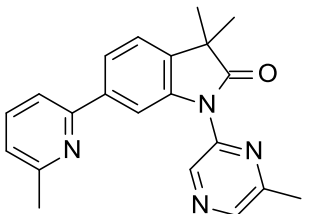
1-(6-Циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-6-циклопропілпіридазином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 87 %. МС (m/z) = 372,1 (M+H)⁺

Приклад 135

- 15 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-2-піридил)індолін-2-он



а) 6-Бром-3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он

- 20 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 6-бром-3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 70 стадія a) і 2-бром-6-метил-піразином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 84 %. МС (m/z) = 331,8 (M+H)⁺

b) 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-он

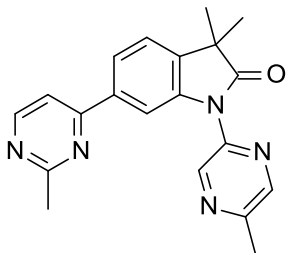
- 25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 136 стадія b, з 6-бром-3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 135 стадія a) в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 96 %. МС (m/z) = 379,8 (M+H)⁺

с) 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-2-піридил)індолін-2-он

- 30 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія c, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 2-бром-6-метил-піридином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 33 %. МС (m/z) = 344,8 (M+H)⁺

Приклад 136

3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он



а) 6-Бром-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-он

5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 6-бром-3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 70 стадія а) і 2-бром-5-метил-піразином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 62 %. МС (m/z) = 333,8 (M+H)⁺

б) 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-он

10 Дегазовану суспензію 6-бром-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-ону (1,7 г, 5,12 ммоль, приклад 136 стадія а), ацетату калію (1,004 г, 10,24 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (1,559 г, 6,14 ммоль), комплексу [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (0,418 г, 0,51 ммоль) в діоксані (20 мл) перемішували при 110 °С протягом 6 г. Реакційну суміш фільтрували і концентрували в вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі з одержанням необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини (33 %).

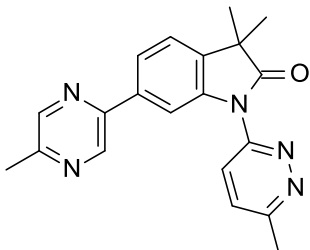
15 МС (m/z) = 379,9 (M+H)⁺

с) 3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он

20 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 136 стадія б) і 4-бром-2-метилпіримідином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 33 %. МС (m/z) = 346,0 (M+H)⁺

Приклад 137

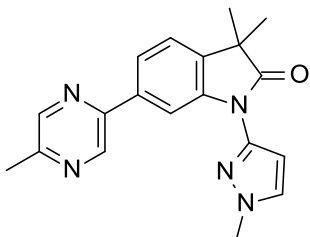
3,3-Диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 132 стадія а) і 3-йод-6-метилпіридазином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 73 %. МС (m/z) = 346,1 (M+H)⁺

Приклад 138

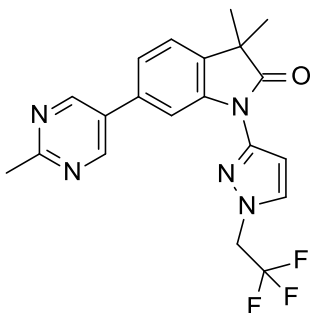
3,3-Диметил-1-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



30 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-оном (приклад 132 стадія а) і 3-йод-1-метил-1Н-піразолом в якості вихідних речовин. Світло-жовта тверда речовина. Вихід: 65 %. МС (m/z) = 334,2 (M+H)⁺

35 Приклад 139

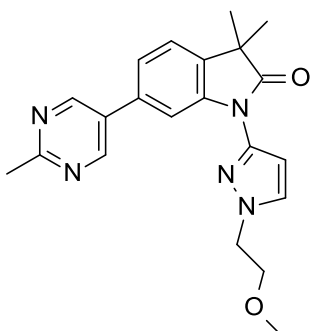
3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-іл)індолін-2-он



- 5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 131 стадія с, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1Н-піразол-3-іл)індолін-2-оном (приклад 131 стадія b) і 2,2,2-трифторетилйодидом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 15 %. МС (m/z) = 402,2 (M+H)⁺

Приклад 140

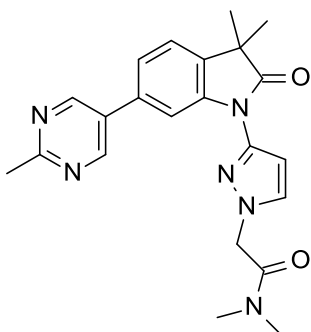
1-(1-(2-Метоксіетил)-1Н-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



- 10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 131 стадія с, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1Н-піразол-3-іл)індолін-2-оном (приклад 131 стадія b) і 2-брометилметиловим ефіром в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 27 %. МС (m/z) = 378,2 (M+H)⁺

Приклад 141

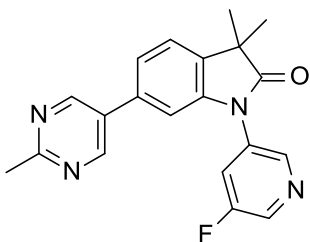
- 15 2-(3-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N,N-диметилацетамід



- 20 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 131 стадія с, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1Н-піразол-3-іл)індолін-2-оном (приклад 131 стадія b) і 2-хлор-N,N-диметилацетамідом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 40 %. МС (m/z) = 405,2 (M+H)⁺

Приклад 142

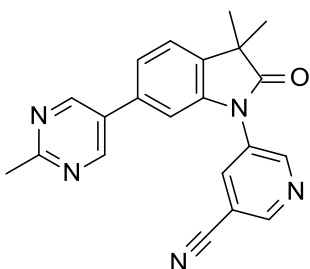
1-(5-Фторпіримідин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-5-фторпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: кількісний. МС (m/z) = 349,1 ($M+H$)⁺

Приклад 143

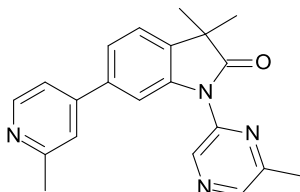
5-(3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)нікотинонітрил



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 5-бромнікотиннітрилом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 98 %. МС (m/z) = 356,1 ($M+H$)⁺

Приклад 144

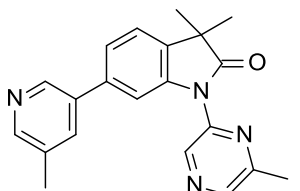
3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он



15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія c, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 4-бром-2-метилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 38 %. МС (m/z) = 344,9 ($M+H$)⁺

Приклад 145

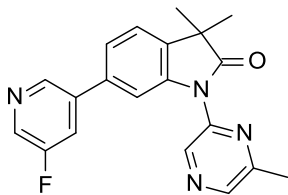
20 3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія c, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 3-бром-5-метилпіридином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 34 %. МС (m/z) = 344,9 ($M+H$)⁺

Приклад 146

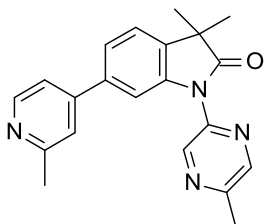
6-(5-Фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



- 5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 3-бром-5-фторпіридином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 37 %. МС (m/z) = 348,8 (M+H)⁺

Приклад 147

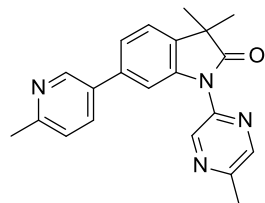
3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он



- 10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 136 стадія b) і 4-бром-2-метилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 46 %. МС (m/z) = 344,9 (M+H)⁺

Приклад 148

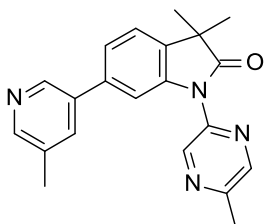
3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он



- 15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 136 стадія b) і 5-бром-2-метилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 23 %. МС (m/z) = 344,8 (M+H)⁺

20 Приклад 149

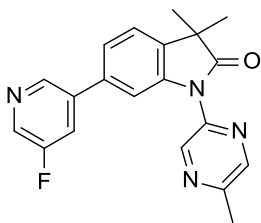
3,3-Диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он



- 25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 136 стадія b) і 3-бром-5-метилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 25 %. МС (m/z) = 344,9 (M+H)⁺

Приклад 150

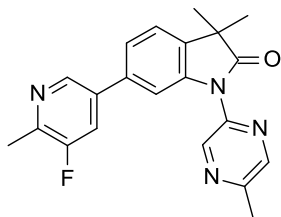
6-(5-Фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 136 стадія b) і 3-бром-5-фторпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 37 %. МС (m/z) = 349,2 (M+H)⁺

Приклад 151

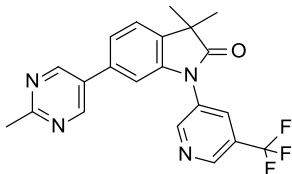
6-(5-Фтор-6-метил-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он



10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-індол-2-оном (приклад 136 стадія b) і 5-бром-3-фтор-2-метилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 53 %. МС (m/z) = 363,0 (M+H)⁺

Приклад 152

3,3-Диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)індолін-2-он

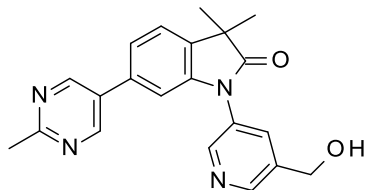


15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-5-(трифторметил)піридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: кількісний.

МС (m/z)= 399,1 (M+H)⁺

20 Приклад 153

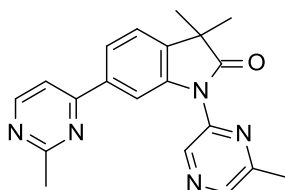
1-(5-(Гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і (5-бромпіридин-3-іл)метанолом в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 75 %. МС (m/z)= 361,2 (M+H)⁺

Приклад 154

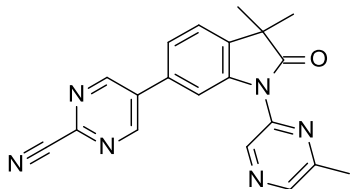
3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 4-бром-2-метилпіримідином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 46 %. МС (m/z) = 346,1 ($M+H$)⁺

5 Приклад 155

5-[3,3-Диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-2-оксо-індолін-6-іл]піримідин-2-карбонітрил

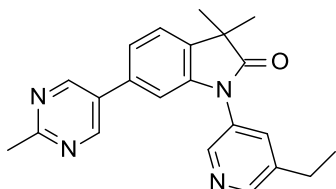


Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 135 стадія b) і 5-бромпіримідин-2-карбонітрилом в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 16 %. МС (m/z) = 357,3 ($M+H$)⁺

10

Приклад 156

1-(5-Етилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он



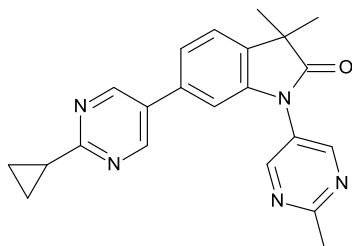
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 70 стадія c) і 3-бром-5-етилпіридином в якості вихідних речовин. Біла тверда речовина. Вихід: 96 %. МС (m/z) = 359,2 ($M+H$)⁺

15

Приклад 157

6-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

20



а) 6-Бром-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія d, з 6-бром-3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-індол-2-оном (приклад 70 стадія a) і 5-бром-2-метилпіримідином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 39 %.

25

МС m/z = 334,2 ($M+H$)⁺

б) 3,3-Диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 136 стадія b, з 6-бром-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-оном (приклад 157 стадія a) в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

30

МС m/z = 380,0 ($M+H$)⁺

с) 6-(2-Циклопропілпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 70 стадія с, з 3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)індолін-2-оном (приклад 157 стадія b) і 5-бром-2-циклопропілпіримідином в якості вихідних речовин. Білувата тверда речовина. Вихід: 14 % за 2 стадії.

35

МС m/z = 372,1 ($M+H$)⁺

Біологічні кількісні аналізи і дані

40

В даний час виявлено, що сполуки формули I можна застосовувати для лікування захворювань центральної нервової системи. Описані сполуки формули I знижують L-687,414-індуковану гіперлокомоцію. Це оцінювали шляхом використання комп'ютерної системи моніторингу активності тварин Digiscan 16 (Omnitech Electronics, м Колумбус, штат Огайо, США)

5 для кількісного визначення локомоторної активності. Тварин тримали при 12 г циклі світла/темряви, і експерименти проводили протягом світлого періоду. Кожна камера для моніторингу активності складалася з плексигласового ящика (41×41×28 см; Ш×Д×В) з підстилкою з тирси на підлозі, оточеного невидимими датчиками горизонтальних і вертикальних інфрачервоних променів. Експериментальні ящики були розділені плексигласовими перегородками, забезпечуючи кожній миші простір для переміщення 20×20 см. Клітини були з'єднані з аналізаторами Digiscan Analyzer, підключеними до комп'ютера, який постійно збирав інформацію про стан променів. Записи інтерпретацій фотоелементів для окремих тварин знімали кожні 5 хв протягом всього сеансу експерименту, і в якості кінцевого параметра використовували суму перших 6 періодів. У кожній піддослідній групі використовували щонайменше 8 мишей. Сполуки вводили або перорально (п/о) за 15 хв до підшкірної (п/ш) ін'єкції 50 мг/кг L-687,414, або інтраперитонеально (і/п) одночасно з п/ш ін'єкцією 50 мг/кг L-687,414. Потім мишей переносили з їх домашньої клітини в реєструючі камери, надаючи їм можливість вільного освоєння навколишнього середовища протягом 15-хвилинної фази адаптації. Потім реєстрували горизонтальну активність протягом 30-хвилинного періоду часу. % Інгібування L-687,414-індукованої гіперлокомоції обчислювали з використанням рівняння:

20
$$\left(\frac{\text{Горизонтальна активність групи носіїв +L-687,414} - \text{горизонтальна активність групи лікарський засіб +L-687,414}}{\text{Горизонтальна активність групи носіїв +L-687,414}} \right) \times 100$$

Значення ID₅₀, визначені як дози кожної сполуки, що забезпечують 50 % інгібування L-687,414-індукованої гіперлокомоції, обчислювали за допомогою лінійного регресійного аналізу даних доза-відповідь, використовуючи Excel-сумісну комп'ютерну програму.

25 Оскільки дані не були схильні до нормального розподілення, групи, яким вводили досліджувані сполуки, статистично порівнювали з контрольною групою (якій вводили носій), використовуючи односторонні U-критерії Манна-Уїтні. У статистиці U-критерій (також званий критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтні (MWW) або критерієм суми рангів Уїлкоксона) являє собою непараметричний критерій статистичної гіпотези для оцінки наявності тенденції одного з двох зразків незалежних спостережень до значень, що перевищують значення для іншого. Цей критерій є одним з найбільш добре відомих непараметричних критеріїв значності. Значення p показує вірогідність того, що дві групи статистично значимо відрізняються одна від одної, і значення менше 0,05 є загальноприйнятим як статистичного критерію і має на увазі, що вірогідність фактичної відмінності між двома групами вище 95 %. Значення p, наведене в таблиці 1, є одностороннім, оскільки очікується і досліджується тільки зниження локомоторної активності (Mann, H. B., Whitney, D. R. (1947), "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other", *Annals of Mathematical Statistics*, 18 (1), 50-60).

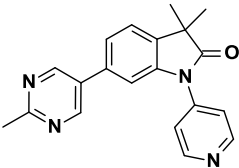
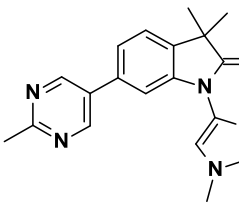
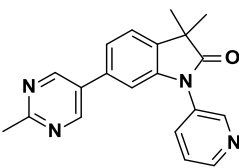
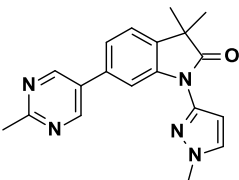
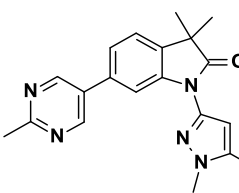
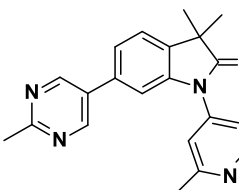
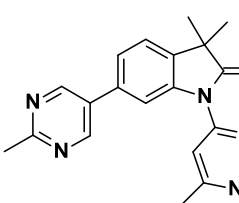
Вимірювання активності транспорту аденозину

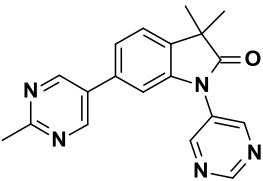
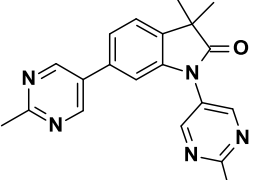
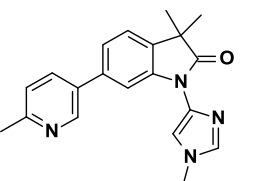
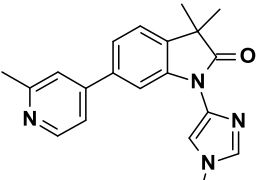
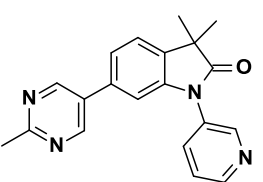
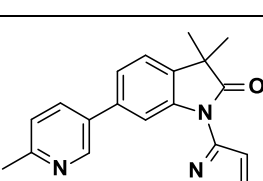
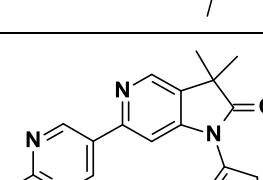
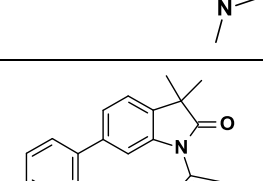
40 Для вимірювання активності транспорту аденозину клітини ENT-1 ссавців, стабільно експресують переносник ENT-1 мишей, висівали в день 1 в 96-лункові планшети для культур клітин при щільності 60 000 клітин/лунка в повному модифікованому Дульбекко середовищі Ігла (DMEM)/F12 з додаванням препарату GlutaMax, 10 % ФБС і 10 мкг/мл пуроміцину. В день 2 середовище відсмоктували, і клітини двічі промивали буфером захоплення (10 mM N-2-гідроксietил-піперазин-N-2-етан-сульфонова кислота (ГЕПЕС) -Трис, pH 7,4, що містить 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO₄, 10 mM D-глюкоза) (UB). Потім для експериментів по інгібуванню клітини інкубували при 37 °C з різними концентраціями сполук в ДМСО кінцевої концентрації 1 %. Неспецифічне захоплення визначали в присутності 10 мкМ S-(4-нітробензил)-6-тіоінозину (NBFI, Sigma № за каталогом N2255).

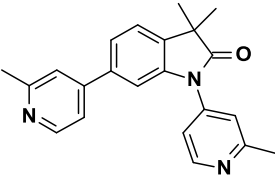
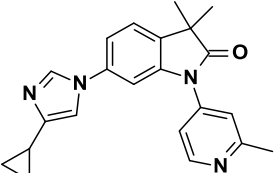
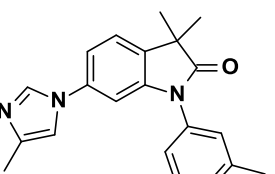
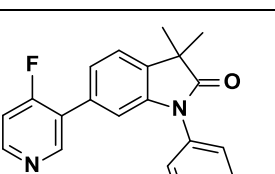
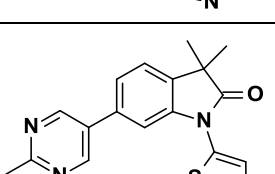
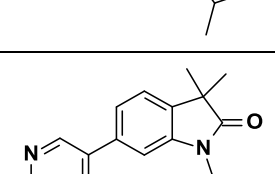
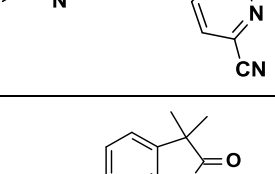
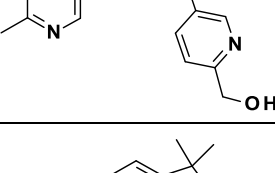
50 Потім в лунки відразу додавали розчин[2,8-³H]-аденозину 6 нМ (40 Ки/ммоль, American Radiolabeled chemicals Inc, № за каталогом ART 0287A). Після цього планшети інкубували протягом 20 хв при м'якому перемішуванні, і реакцію зупиняли шляхом відсмоктування суміші і промивання (три рази) охолодженим в льоді UB. Клітини піддавали лізису шляхом додавання сцинтиляційної рідини, перемішуючи протягом 3 годин, і оцінювали радіоактивність клітин з використанням сцинтиляційного лічильника для мікропланшетів (TopCount NXT, Packard).

Таблиця 1

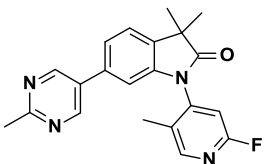
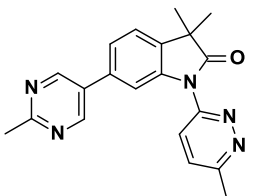
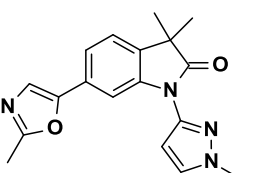
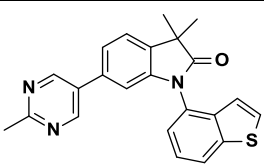
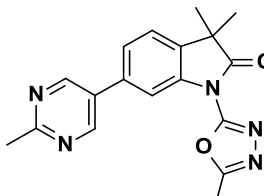
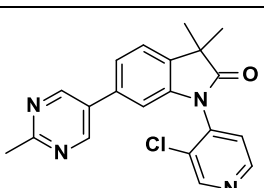
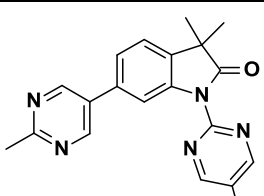
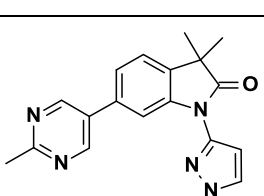
Дія сполук формули I на інгібування ENT1 і на L-687,414-індуковану гіперлокомоцію

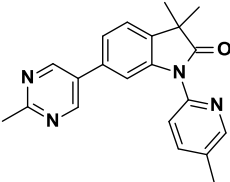
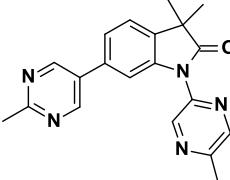
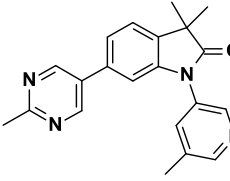
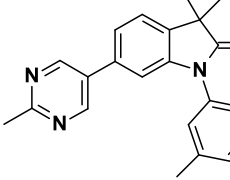
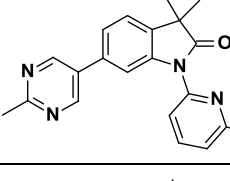
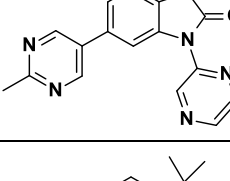
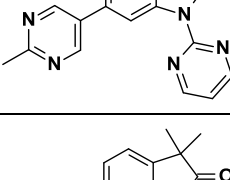
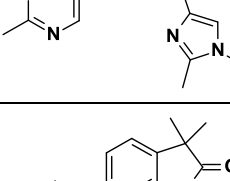
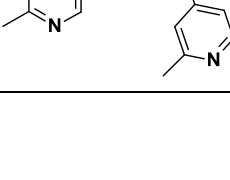
Пр.	Структура	ENT1, захоплення аденозину, IC ₅₀ (мкМ)	L-687,414-індукована гіперлокомоція		
			Доза і/п [мг/kg]	Інгібу- вання, і/п [%]	Значення р
1		0,431	30	95,4	0,00008
2		0,613	30	95,7	0,00008
3		1,78			
4		0,951	30	93,4	0,00008
5		1,05			
6		2,13			
7		1,54			

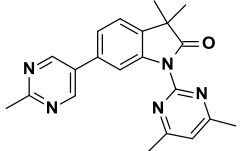
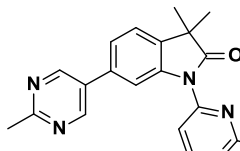
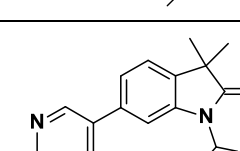
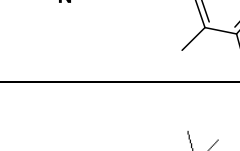
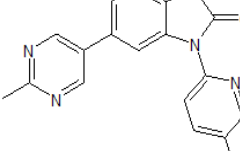
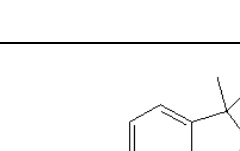
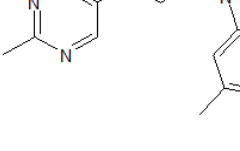
8		3,89			
9		0,174	30	93,2	0,00016
10		5,88			
11		7,03			
12		0,148			
13		1,15			
16			30	78,3	0,00148
19		3,45			

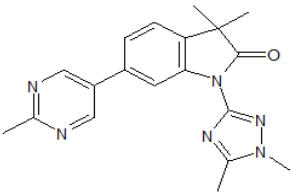
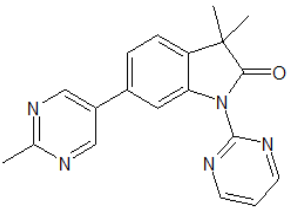
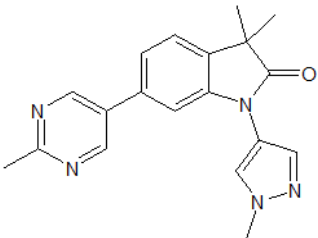
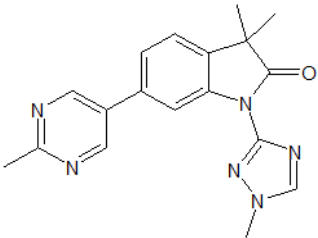
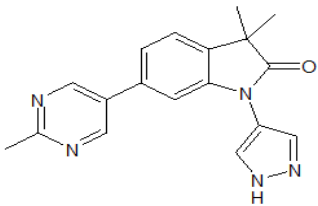
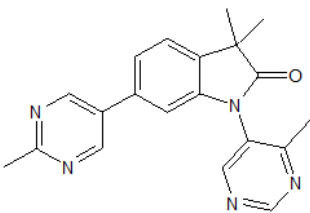
20		5,67			
21		4,02			
22			30	63,8	0,01896
24		8,79			
27		0,355			
30		2,14			
31		0,168			
32		0,059			

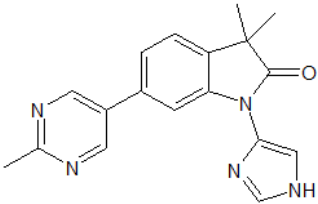
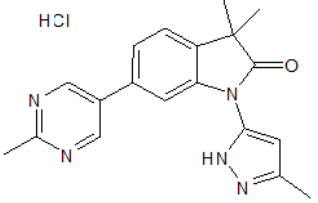
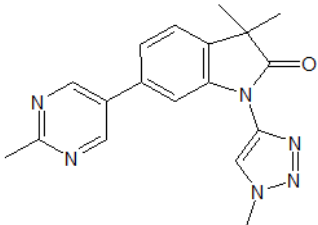
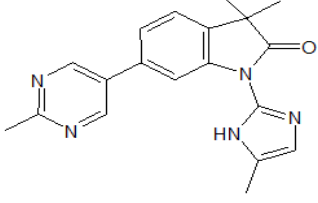
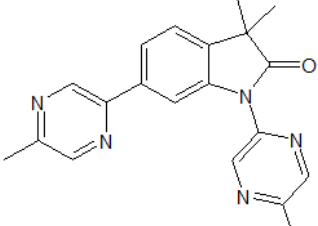
33		1,22			
34			30	59,7	0,03248
36		2,46			
37		6,75	30	73,8	0,00093
38		0,426			
44		1,4			
45		1	30	80,5	0,00016
46		3,53			

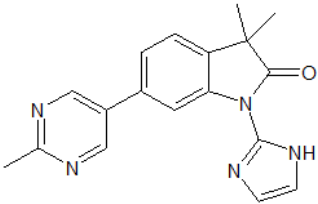
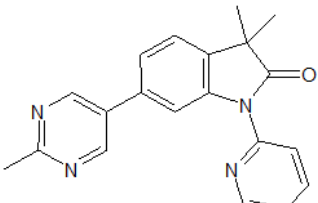
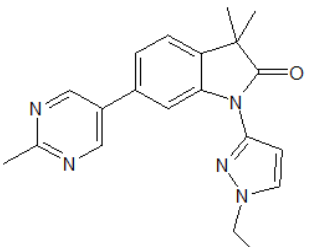
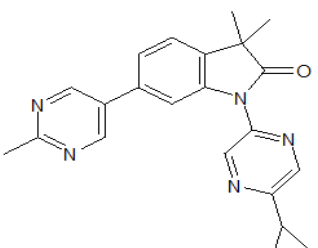
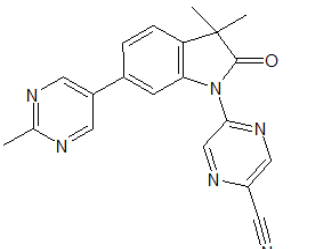
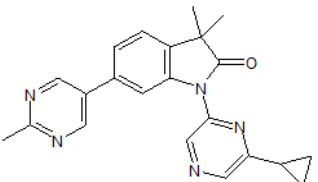
47		7,19			
48		0,055			
49			30	47,1	0,01896
50		0,844			
51		1,85			
52		6,96			
53		1,52			
55		2,41			

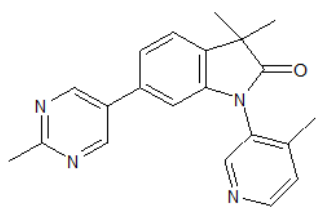
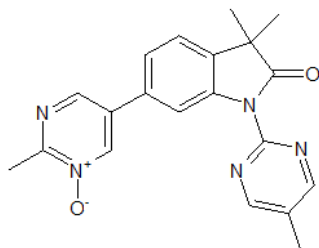
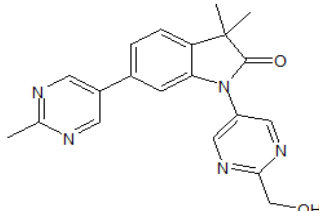
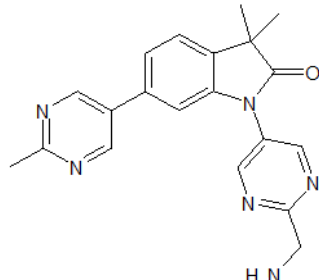
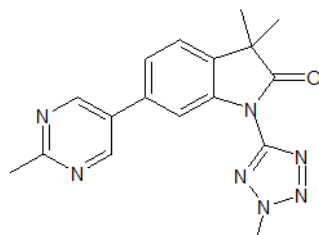
56		0,316			
57		0,027			
59		0,657			
60		3,78			
61		0,946			
63		0,67			
64		5,09			
65		6,74			
66		1,14			

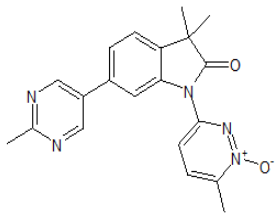
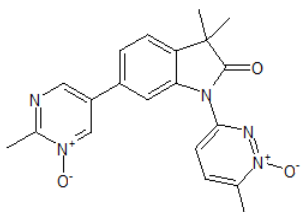
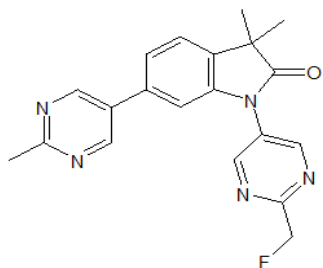
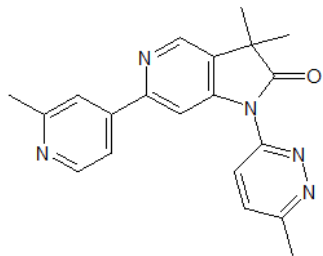
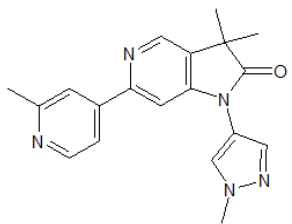
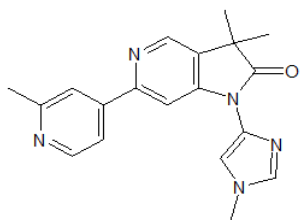
67		5,63			
68		0,502			
69		1,28			
70		0,340	30	93,5	0,00097
75		0,827			
76		2,102			
77		2,410	30	92,6	0,00138

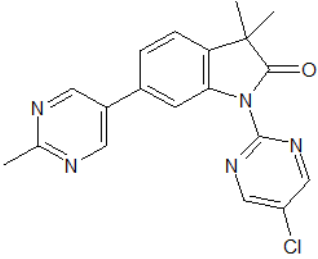
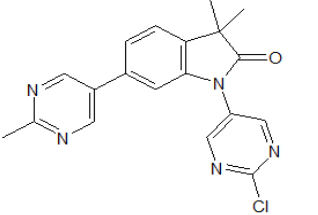
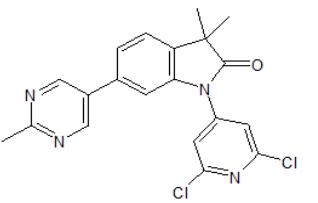
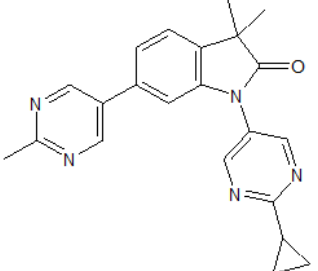
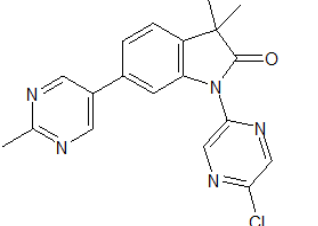
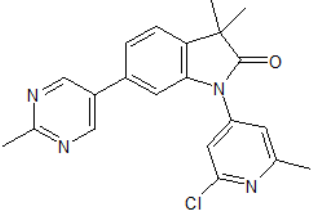
78			30	89,9	0,00679
79		3,880			
80		1,497			
82			30	89,6	0,00906
83		4,660			
84		15,628			

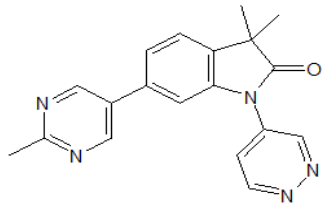
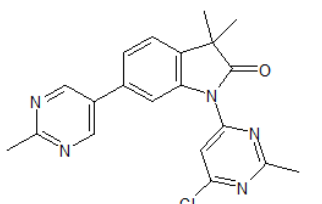
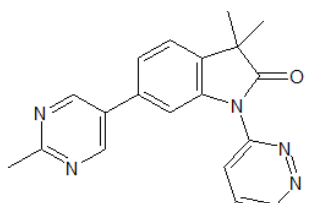
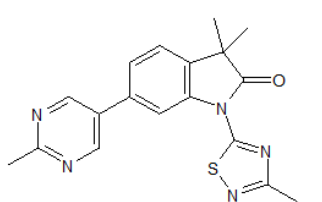
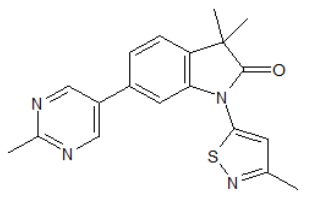
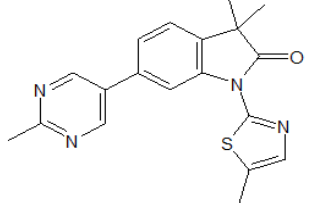
85		5,244			
86		0,423			
87		2,073			
88		7,660			
91		1,816	30	73,7	0,00137

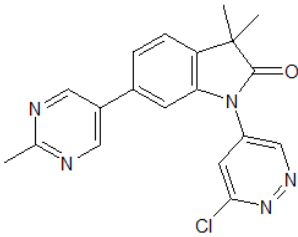
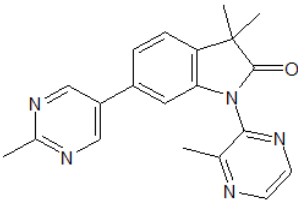
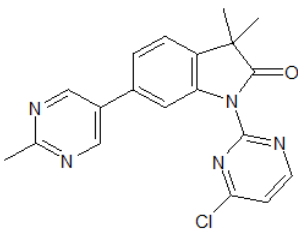
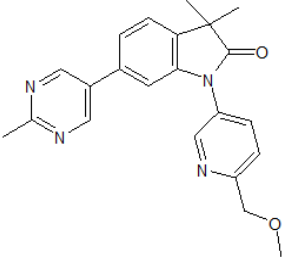
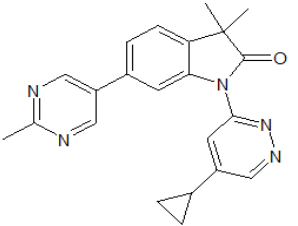
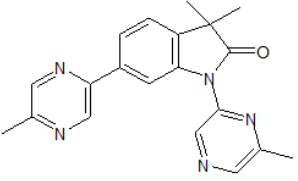
92		1,291			
93			30	92,4	0,00138
94		1,164			
95		0,047	30	76,92	0,00194
96		0,154			
97		0,102	30	78,55	0,00073

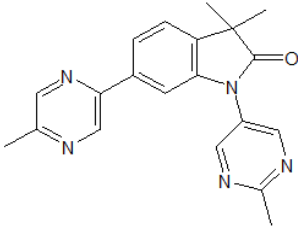
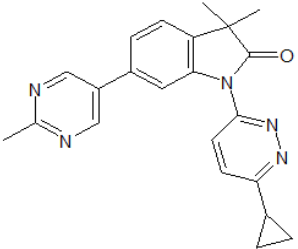
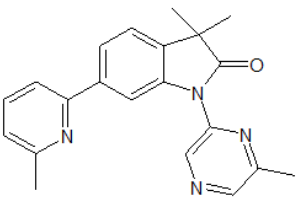
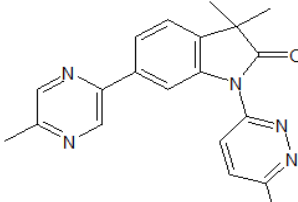
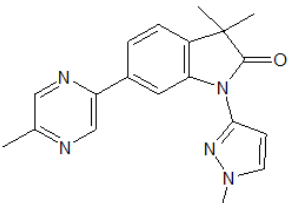
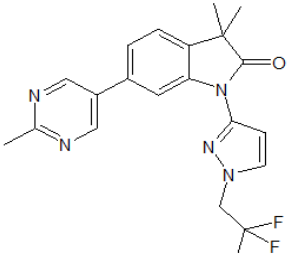
99		4,329			
101		2,401			
102		10,177			
103		18,351			
105		6,996			

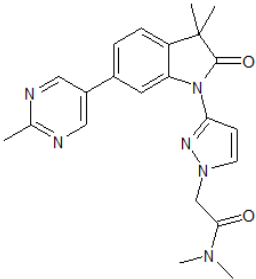
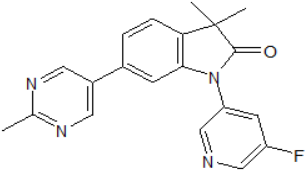
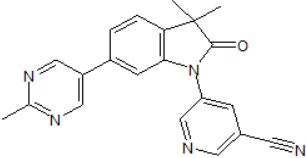
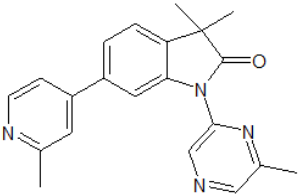
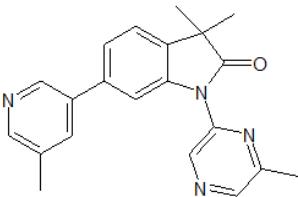
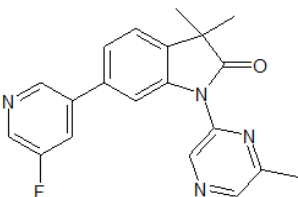
106		0,481			
107		2,188			
108		1,900			
109			30	51,3	0,01247
110			30	58,5	0,04156
111			30	51	0,02613

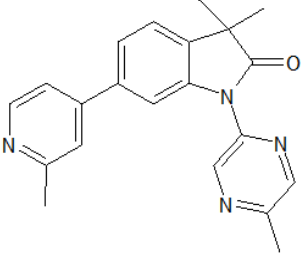
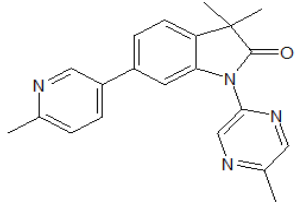
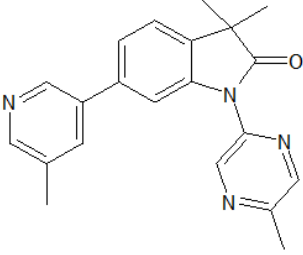
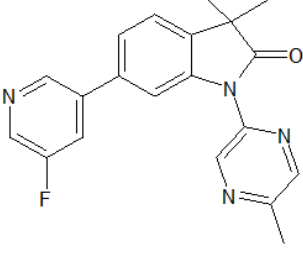
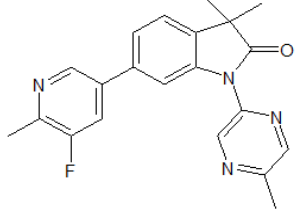
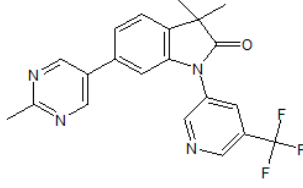
113		0,203	30	91,1	0,00097
114		0,456			
115		0,144			
116		0,230	30	92,8	0,00068
117		0,035			
119		0,335			

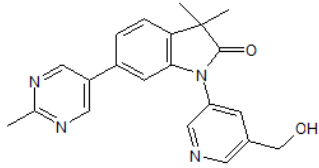
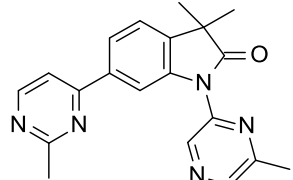
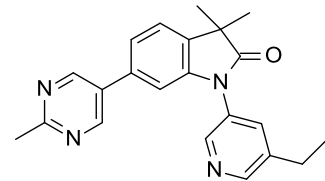
120		3,598	30	90,8	0,00097
121		0,669			
122		0,626			
123		0,694			
124		0,226	30	53,3	0,00753
125		0,132	30	52	0,01511

126		2,206	30	74,7	0,00504
127		7,728	30	72,8	0,00906
128		0,851			
129		0,887			
130		2,368			
132		2,454			

133		4,785			
134		0,036			
135		2,281			
137		4,073			
138		5,788			
139		0,140			

141		1,115			
142		0,765			
143		0,070			
144		3,509			
145		0,337			
146		2,133			

147		9,003			
148		0,402			
149		0,207			
150		1,484			
151		0,037			
152		0,317			

153		0,291			
154		4,47			
156		0,30			

Як згадано вище, деякі сполуки досліджували в аналітичній системі SmartCube®, розробленій PsychoGenics Inc.

SmartCube® використовували для порівняння індивідуальних особливостей поведінки для досліджуваної сполуки з базою даних індивідуальних особливостей поведінки, одержаних з великої серії клінічно схвалених порівняльних лікарських засобів, згрупованих за показаннями. Таким чином, нейрофармакологічні ефекти досліджуваної сполуки можна прогнозувати за аналогією з основними класами сполук, таких як нейролептики, ансіолітики і антидепресанти. Даний підхід ідеально підходить для скринінгу колекцій існуючих лікарських засобів або потенційних лікарських засобів з раніше невідомими нейрофармакологічними властивостями, який міг би прискорити розробку нових і несподіваних видів терапії психіатричних розладів.

Деякі сполуки за даним винаходом ін'єктували і/п в різних дозах за 15 хвилин до дослідження. У кожній піддослідній групі використовували щонайменше 8 мишей. Цифрові відеозаписи суб'єктів обробляли з використанням комп'ютерних алгоритмів аналізу візуального зображення і виділили понад 2000 залежних показників, що включають частоту і тривалість багатьох різних поведінкових станів. Результати класифікацій представлені у вигляді стовпчастих діаграм для кожної сполуки і дози (мг/кг), де на осі Y вказана відносна вірогідність того, що досліджувана сполука проявить ефективність при конкретному показанні для ЦНС.

На Фіг. 1 показані стовпчасті діаграми сполук прикладів 9, 25, 48 і 53 в дозі 5 мг/кг. Для порівняння індивідуальні особливості поведінки для атипових антипсихотиків клозапін, оланзапін і рисперидон представлені на Фіг. 2. Сполуки за даним винаходом показують індивідуальні особливості, подібні особливостям атипових антипсихотиків. Незалежний аналіз був проведений на некласифікованих даних, щоб визначити схожість сполук прикладів з активними дозами відомих атипових антипсихотиків. Для даного аналізу автори винаходу використовували ступінь дискримінації в якості показника розрізнення між двома лікарськими засобами, тобто здатності до відмінності одного лікарського засобу від іншого. Ступінь, еквівалентна 50 % (або 0,5), відповідає нульовій відмінності. Емпіричні дані показали, що гранична ступінь надійного розподілення становить вище 70 %, тобто два лікарських засоби, що показують ступінь дискримінації 70 % або нижче, вважають подібними, тоді як ступінь дискримінації вище 70 % вказує на те, що два лікарських засоби не є подібними. У наведеній нижче таблиці показано аналіз подібності вибраних сполук за даним винаходом з декількома атиповими антипсихотиками. У більшості випадків сполуки прикладів виявляють подібність рисперидону, клозапін і оланзапін зі ступенем дискримінації не більше 0,70.

Таблиця 2

Аналіз подібності сполук формули I (в дозі 5 мг/кг), що показує дію в SmartCube®

	Клозапін	Оланзапін	Рисперидон
Приклад 9	0,65	0,66	0,69
Приклад 25	0,61	0,62	0,74
Приклад 48	0,58	0,61	0,67
Приклад 53	0,59	0,61	0,62

Таким чином, можна припустити, що дані сполуки мають ефективність, подібну відомим атипичним антипсихотикам.

5 Фіг. 1: Індивідуальні особливості SmartCube® сполук 9, 25, 49 і 53 (в дозі 5 мг/кг) подібні особливостям відомих антипсихотиків.

Фіг. 2: Індивідуальні особливості SmartCube® атипичних антипсихотиків клозапіну, оланзапіну і рисперидону в різних дозах.

10 Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати в якості лікарських засобів, наприклад в формі фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можна вводити перорально, наприклад, в формі таблеток, таблеток з покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Введення можна, однак, також здійснювати ректально, наприклад, в формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, в формі ін'єкційних розчинів.

15 Сполуки формули I та їх фармацевтично застосовні кислотно-адитивні солі можна обробляти фармацевтично інертними, неорганічними або органічними носіями для приготування фармацевтичних препаратів. Лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо можна використовувати, наприклад, в якості таких носіїв для таблеток, таблеток з покриттям, драже і твердих желатинових капсул. Відповідними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, види воску, жири, напівтверді і рідкі поліюлі тощо; тим не менш, в залежності від природи діючої речовини в разі м'яких желатинових капсул носії зазвичай не потрібні. Відповідними носіями для приготування розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліюлі, сахароза, інвертний цукор, глюкоза тощо. Допоміжні речовини, такі як спирти, поліюлі, гліцерин, рослинні олії тощо, можна використовувати для водних ін'єкційних розчинів водорозчинних солей сполук формули (I), але, як правило, в цьому немає необхідності. Відповідними носіями для супозиторіїв є, наприклад, натуральні або затверділі масла, види воску, жири, напіврідкі або рідкі поліюлі тощо.

20 Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, коригенти, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони можуть також містити ще інші терапевтично цінні речовини.

30 Як згадано вище, лікарські засоби, що містять сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі і терапевтично інертний ексципієнт, а також способи приготування таких лікарських засобів, які включають приведення одної або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей і при бажанні одної або більше іншої терапевтично цінної речовини в галенову дозовану форму разом з одним або більше терапевтично інертних носіїв, також є об'єктом даного винаходу. Активні сполуки також можна використовувати у формі їх проліків.

40 Крім того, як згадано вище, застосування сполук формули (I) для приготування лікарських засобів, корисних при профілактиці та/або лікуванні перелічених вище захворювань, також є об'єктом даного винаходу.

45 Дозування може варіювати в широких межах і, звичайно, буде пристосовано відповідно до індивідуальних потреб в кожному конкретному випадку. В цілому ефективне дозування для перорального або парентерального введення складає 0,01-20 мг/кг/добу, де переважне дозування 0,1-10 мг/кг/добу для всіх описаних показань. Добова доза для дорослої людини масою 70 кг, відповідно, становить 0,7-1400 мг на добу, переважно від 7 до 700 мг на добу.

Одержання фармацевтичних композицій, що містять сполуки за винаходом:

Таблетки наступної композиції готують звичайним способом:

інгредієнт	мг/таблетка			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Лактоза безводна DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Стеарат магнію	1	1	1	1
Всього	167	167	167	831

Методика приготування

- 5
1. Змішують інгредієнти 1, 2, 3 і 4 і гранулюють з очищеною водою.
 2. Гранули висушують при 50 °С.
 3. Пропускають гранули через відповідне обладнання для подрібнення.
 4. Додають інгредієнт 5 і змішують протягом трьох хвилин; пресують на відповідному пресі.
- Готують капсули наступної композиції:

інгредієнт	мг/капсула			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Лактоза гідрат	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Стеарат магнію	1	2	2	5
Всього	200	200	300	600

10 Методика приготування

1. Змішують інгредієнти 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30 хвилин.
2. Додають інгредієнти 4 і 5 і змішують протягом 3 хвилин.
3. Заповнюють в відповідну капсулу.

- 15
- Спочатку сполуку формули I, лактозу і кукурудзяний крохмаль спочатку змішують у змішувачі, а потім в подрібнювачі. Суміш повертають в змішувач, додають до неї тальк і ретельно змішують. Суміш заповнюють за допомогою машини в відповідні капсули, наприклад тверді желатинові капсули.

Готують ін'єкційні розчини наступної композиції:

інгредієнт	мг/ін'єкційний розчин
Сполука формули I	3
Поліетиленгліколь 400	150
Оцтова кислота	до pH 5,0
Вода для ін'єкційних розчинів	до 1,0 мл

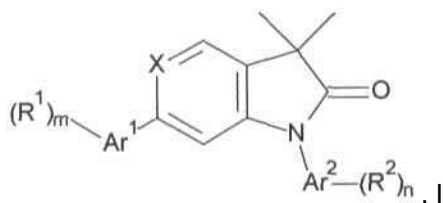
20 Методика приготування

Сполуку формули I розчиняють в суміші поліетиленгліколь 400 та води для ін'єкцій (частини). Доводять pH до 5,0 оцтовою кислотою. Об'єм доводять до 1,0 мл додаванням залишеної кількості води. Розчин фільтрують, заповнюють у флакони, використовуючи відповідний допустимий надлишок, і стерилізують.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули



30

Ar¹ являє собою фенільну або п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻);

R¹ являє собою нижчий алкіл, атом галогену, ціано або циклоалкіл;

5 Ar² являє собою п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два, три або чотири гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻), або являє собою бензо[b]тіофеніл;

R² являє собою атом водню, нижчий алкіл, атом галогену, ціано, нижчий алкіл, заміщений гідроксилом, нижчий алкіл, заміщений атомом галогену, нижчий алкіл, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений алкокси, нижчий алкіл, заміщений амідом, або являє собою циклоалкіл;

10 X являє собою CH або N;

n дорівнює 1 або 2;

m дорівнює 1 або 2;

a також її фармацевтично прийнятна сіль, рацемічна суміш, або

15 відповідний енантіомер та/або оптичний ізомер, та/або стереоізомер.

2. Сполука формули I за п. 1, де X являє собою CH.

3. Сполука формули I за п. 2, де Ar¹ і Ar² обидва являють собою шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O.

4. Сполука формули I за п. 3, де сполуки являють собою:

20 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-4-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-3-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(6-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-5-іл)індолін-2-он,

25 3,3-диметил-1,6-біс(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(6-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1,6-біс(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он,

6-(4-фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он,

30 1-(5-фтор-2-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

5-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піколінонітрил,

1-(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(6-циклопропілпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридин-2-іл)індолін-2-он,

35 1-(2-фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(3-фторпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(2-фтор-5-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(3-хлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

40 3,3-диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(5-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(5-метилпіридин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(4-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

45 3,3-диметил-1-(6-метилпіридин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1-(4-метилпіримідин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

50 1-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(4,5-диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(5,6-диметилпіридин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

1-(5,6-диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

55 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-3-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піразин-2-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-2-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(4-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,

3,3-диметил-1,6-біс(5-метилпіримідин-2-іл)індолін-2-он,

60 3,3-диметил-1,6-біс(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,

- 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піримідин-4-іл)індолін-2-он,
 1-(5-циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 5-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)піразин-2-карбонітрил,
 1-(6-циклопропілпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 5 1-(4,5-диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(4,5-диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(4,6-диметилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 5-(3,3-диметил-1-(5-метилпіримідин-2-іл)-2-оксоіндолін-6-іл)-2-метилпіримідин-1-оксид,
 10 1-(2-(гідроксиметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-[2-(амінометил)піримідин-5-іл]-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індол-2-он,
 3-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин-1-оксид,
 15 3-(3,3-диметил-6-(2-метил-1-оксидопіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-6-метилпіридазин 1-оксид,
 1-(2-(фторметил)піримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он,
 20 6-(4-фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он,
 1-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(2-хлорпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 25 1-(2-циклопропілпіримідин-5-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(5-хлорпіразин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індол-2-он,
 1-(6-хлорпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(2-хлор-6-метилпіридин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(піридазин-4-іл)індолін-2-он,
 30 1-(6-хлор-2-метилпіримідин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(5-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(6-хлорпіридазин-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(3-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(4-хлорпіримідин-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 35 1-(6-(метоксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(5-циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 40 1-(6-циклопропілпіридазин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-2-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метилпіразин-2-іл)-1-(6-метилпіридазин-3-іл)індолін-2-он,
 1-(5-фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 45 5-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)нікотинонітрил,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 6-(5-фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,
 50 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)-6-(5-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 6-(5-фтор-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,
 6-(5-фтор-6-метил-3-піридил)-3,3-диметил-1-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)індолін-2-он,
 55 он,
 1-(5-(гідроксиметил)піридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-4-іл)індолін-2-он,
 5-[3,3-диметил-1-(6-метилпіразин-2-іл)-2-оксоіндолін-6-іл]піримідин-2-карбонітрил
 60 або

1-(5-етилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.

5. Сполука формули I за п. 2, де Ar^1 являє собою шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, і Ar^2 являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O.

6. Сполука формули I за п. 5, де сполуки являють собою:

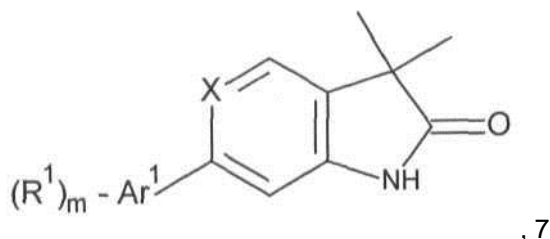
3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-метилпіридин-3-іл)індолін-2-он,
 6-(4-фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)індолін-2-он,
 6-(4-фторпіридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіофен-2-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-3-іл)індолін-2-он,
 1-(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(5-етилпіридин-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(1,5-диметил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1H-піразол-4-іл)індолін-2-он, 1-(1H-імідазол-4-іл)-3,3-
 диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-
 он,
 3,3-диметил-1-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(3-метилизоксазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(1H-імідазол-2-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 1-(1-етил-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(2H-тетразол-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-
 он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-
 он,
 3,3-диметил-1-(3-метил-1,2,4-тиадіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(3-метилізотіазол-5-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(5-метилтіазол-2-іл)індолін-2-он,
 1-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(5-метилпіразин-2-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1-(1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл)індолін-2-он,
 1-(1-(2-метоксietил)-1H-піразол-3-іл)-3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он або
 2-(3-(3,3-диметил-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-2-оксоіндолін-1-іл)-1H-піразол-1-іл)-N,N-
 диметилацетамід.

7. Сполука формули I за п. 2, де Ar^1 являє собою п'ятичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, і Ar^2 являє собою шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O.

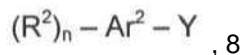
8. Сполука формули I за п. 7, де сполуки являють собою:

3,3-диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 6-(4-циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 6-(4-ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(6-метил-3-піридил)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,
 6-(4-ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метил-4-піридил)індолін-2-он,

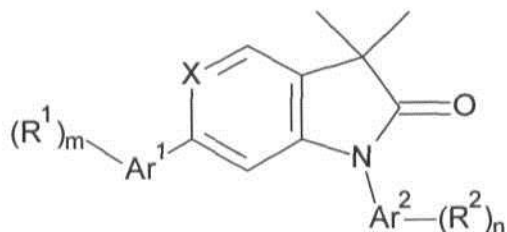
- 6-(4-ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 6-(4-циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(4-метилімідазол-1-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он,
 5 3,3-диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он або
 3,3-диметил-6-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-1-(2-метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.
 9. Сполука формули I за п. 2, де Ar^1 і Ar^2 обидва являють собою п'ятичленну гетероарильну
 групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O.
 10. Сполука формули I за п. 9, де сполуки являють собою:
 10 6-(4-ізопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он,
 6-(4-циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)індолін-2-он,
 6-(4-циклопропілімідазол-1-іл)-3,3-диметил-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(2-метилоксазол-5-іл)індолін-2-он,
 3,3-диметил-6-(2-метилоксазол-5-іл)-1-(1-метилпіразол-3-іл)індолін-2-он,
 15 3,3-диметил-1-(1-метилімідазол-4-іл)-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)індолін-2-он
 або
 3,3-диметил-6-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)індолін-2-он.
 11. Сполука формули I за п. 2, де Ar^2 являє собою бензо[b]тіофеніл, а інші замісники є такими,
 як описано в п. 1.
 20 12. Сполука формули I за п. 11, яка являє собою 1-(бензо[b]тіофен-4-іл)-3,3-диметил-6-(2-
 метилпіримідин-5-іл)індолін-2-он.
 13. Сполука формули I за п. 1, де X являє собою N, а інші замісники є такими, як описано в п. 1.
 14. Сполука формули I за п. 13, де сполуки являють собою:
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-
 25 2(3H)-он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-
 2(3H)-он,
 3,3-диметил-1-(2-метилпіридин-4-іл)-6-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он,
 3,3-диметил-1-(6-метилпіридазин-3-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он,
 30 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-
 он,
 3,3-диметил-1-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-
 он або
 6-(4-фторфеніл)-3,3-диметил-1-(2-метилпіримідин-5-іл)-1H-піроло[3,2-с]піридин-2(3H)-он.
 35 15. Комбінація сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-14 разом з відомим доступним на ринку
 антипсихотиком, антидепресантом, анксіолітиком або нормотиміком.
 16. Комбінація за п. 15, де наявний у продажу антипсихотичний лікарський засіб являє собою
 оланзапін (Зипрекса), клозапін (Клозарил), рисперидон (Рисперидал), арипіразол (Абіліфай)
 або зипрасидон.
 40 17. Комбінація за п. 15, де наявний у продажу антидепресивний лікарський засіб являє собою
 циталопрам (Целекса), есциталопрам (Лексапро, Ципралекс), пароксетин (Паксил, Сероксат),
 флуоксетин (Прозак), сертралін (Золофт, Люстрал), дулоксетин (Сімбалта), мілнаципран (Іксел,
 Савелій), венлафаксин (Еффексор) або міртазапін (Ремерон).
 18. Комбінація за п. 15, де наявний у продажу анксіолітичний лікарський засіб являє собою
 45 алпразолам (Хелекс, Ксанакс, Ксанор, Онакс, Алпрокс, Реста, Тафілі, Паксил), хлордіазепоксид
 (Лібріум, Рисолід, Еленіум), клоназепам (Ривотрил, Клонопін, Ікторивіл, Пакс), діазепам
 (Антенекс, Апаурин, Апзепам, Апозепам, Гексалід, Пакс, Стесолід, Стедон, Валіум, Вівал,
 Валаксона), естазолам (ПроСом), есзопіклон (Лунеста), залеплон (Соната, Старнок), золпідем
 (Амбіен, Нітамел, Стілнокт, Стілнокс, Золда, Золнод), прегабалін (Лірика) або габапентин
 50 (Фанатрекс, Габарон, Гралізе, Нейронтин, Нупентин).
 19. Комбінація за п. 15, де наявний у продажу нормотимік являє собою карбамазепін (Тегретол),
 ламотриджин (Ламіктал), літій (Ескален, Літан, Літобід) і вальпроєву кислоту (Депакот).
 20. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-14, де сполуку формули



приводять у взаємодію із сполукою формули



з одержанням сполуки формули



5

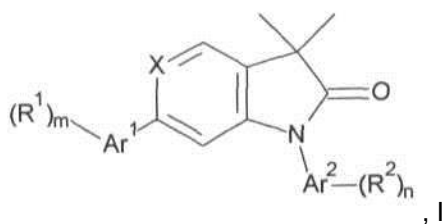
де Y являє собою Cl, Br або I, а інші групи мають значення, як описано вище, при необхідності одержані сполуки перетворюють в фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, одержана способом за п. 20.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 для застосування як терапевтично активної речовини.

- 10 23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-14 і терапевтично активний носій, для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС), що належать до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, зловживання хімічними речовинами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, обсессивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, синдрому хронічної втоми, ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), бокового аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та
- 20 грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

24. Застосування сполуки формули I за будь-яким пп. 1-14



де:

- 25 Ar¹ являє собою фенільну або п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻);
- R¹ являє собою нижчий алкіл, атом галогену, ціано або циклоалкіл;
- 30 Ar² являє собою п'яти- або шестичленну гетероарильну групу, що містить один, два або три гетероатоми, вибрані з N, S або O, де N-гетероатом в гетероарильній групі може бути окислений до N⁺-(O⁻), або являє собою бензо[b]тіофеніл;
- R² являє собою атом водню, нижчий алкіл, атом галогену, ціано, нижчий алкіл, заміщений гідроксилом, нижчий алкіл, заміщений атомом галогену, нижчий алкіл, заміщений аміно, нижчий алкіл, заміщений алкокси, нижчий алкіл-C(O)M(CH₃)₂ або являє собою циклоалкіл;
- 35 X являє собою CH або N;
- n дорівнює 1 або 2;

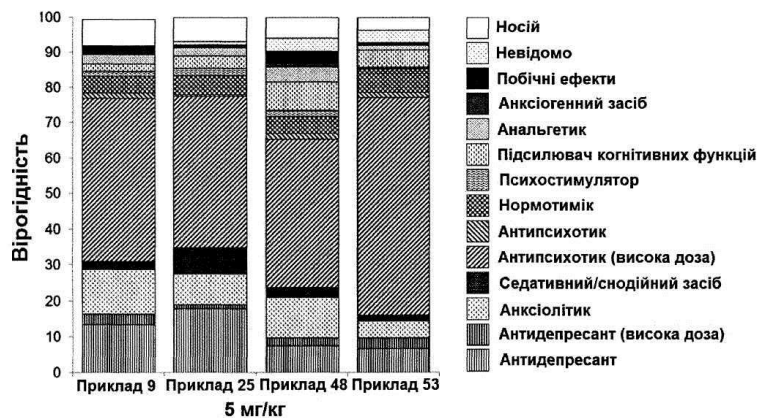
т дорівнює 1 або 2;

а також їх фармацевтично прийнятної солі, рацемічної суміші або їх відповідного енантіомера та/або оптичного ізомеру, та/або стереоізомеру для лікування захворювань центральної нервової системи, що належать до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, 5 зловживання хімічними речовинами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, obsесивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, синдрому хронічної втоми, 10 ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

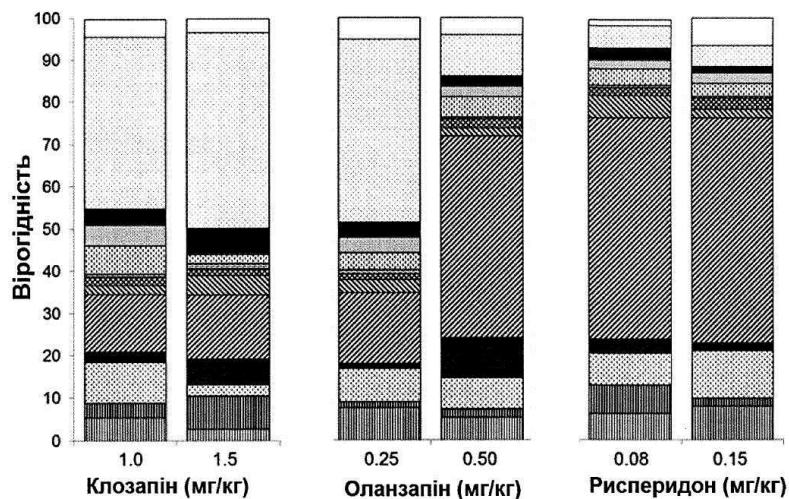
25. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-14 для одержання лікарського засобу 15 для лікування захворювань центральної нервової системи, що належать до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, зловживання хімічними речовинами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, obsесивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, 20 прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, синдрому хронічної втоми, ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 для застосування при лікуванні захворювань ЦНС, що 25 належать до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, зловживання хімічними речовинами, звикання до алкоголю і лікарських засобів, obsесивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, 30 хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, синдрому хронічної втоми, ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних 35 захворювань сітківки і проблем з рівновагою.

27. Спосіб лікування захворювань центральної нервової системи, що належать до позитивних (психоз) і негативних симптомів шизофренії, зловживання хімічними речовинами, звикання до 40 алкоголю і лікарських засобів, obsесивно-компульсивних розладів, порушень когнітивних функцій, біполярних розладів, розладів настрою, глибокої депресії, терапевтично резистентної депресії, тривожних розладів, хвороби Альцгеймера, аутизму, хвороби Паркінсона, хронічного болю, прикордонного розладу особистості, нейродегенеративного захворювання, порушень сну, 45 синдрому хронічної втоми, ригідності, запального захворювання, бронхіальної астми, хвороби Гентінгтона, СДУГ, бічного аміотрофічного склерозу, епілепсії, дій при артриті, аутоімунного захворювання, вірусних та грибкових інфекцій, серцево-судинних захворювань, офтальмологічних і запальних захворювань сітківки і проблем з рівновагою, де спосіб включає введення ефективної кількості сполуки, як визначено в будь-якому з пп. 1-14.



ФІГ. 1



ФІГ. 2

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601