



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92776 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРОЛ[3,2-С]ПІРИДИН-4-ОН-2-ІНДОЛІНОНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКІНАЗИ

1

2

(21) a200809752

(22) 24.01.2007

(24) 10.12.2010

(86) PCT/CN2007/000256, 24.01.2007

(31) 200610003229.6

(32) 27.01.2006

(33) CN

(31) 200610065001.X

(32) 15.03.2006

(33) CN

(31) 200610122000.4

(32) 30.08.2006

(33) CN

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ТАНГ ПЕНГ ЧО, CN, СУ ЇДОНГ, CN, ЖАНГ
ЛЕЙ, CN, КСЯО ЛУ, CN(73) ШАНХАЙ ХЕНГРУЙ ФАРМАСЬОТИКАЛ КО.
ЛТД., CN

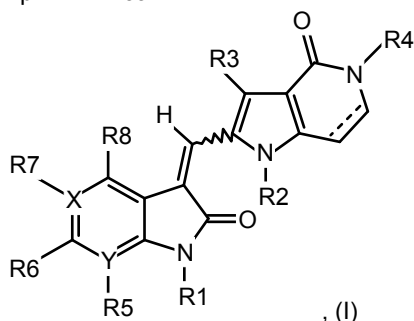
(56) US6465507 В 15.10.2002

WO03027114 А 03.04.2003

WO0194312 А 13.12.2001

CN1311775 А 05.09.2001

WO0146196 А 28.06.2001

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнятні солі:

де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

X і Y кожен незалежно вибирають з C і N;

X і Y є N, де R₅ і R₇ відсутні;R₁ і R₂ кожен незалежно вибирають з H, алкілу,
циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероа-
рилу, алкоксилу, арилокси, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ і -
P(=O)(OR₉)(OR₁₀);R₃ вибирають з алкілу, трифторметилу, арилу і
аралкілу, де згаданий алкіл, арил або аралкіл є
заміщеним ще одним галогеном і гідрокси;R₄ вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоа-
лкілу, арилу, гетероарилу, алкенілу, алкінілу, -
(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ і -
(CH₂)_nNR₉R₁₀, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил,
гетероарил і гетероциклоалкіл кожен є необов'яз-
ково заміненим групами, що вибирають з групи,
яка містить арил, гідроксил, аміно, амідно, амінока-
рбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіал-
кіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбок-
сильний естер і -NR₉R₁₀;X і Y є C, де R₅, R₆, R₇, R₈ кожен незалежно виби-
рають з водню, галогену, галоалкоксилу, алкілу,
циклоалкілу, гетероциклоалкілу, алкенілу, алкінілу,
арилу, гетероарилу, гідроксилу, -OR₉, -
O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -
NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -
(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀,
-NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN і -NO₂, де
згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероци-
клоалкіл є кожен незалежно заміненим такими
групами, як алкіл, алкоксил і галоген;R₉ і R₁₀ кожен незалежно вибирають з водню, ал-
кілу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклоалкі-
лу, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероа-
рил і гетероциклоалкіл кожен є заміненим такими
групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амідно,
амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноа-
лкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна
група і карбоксильний естер;R₉ і R₁₀ можуть бути узяті разом з атомом, до якого
вони приєднані, утворюючи 4-8-членні кільця, де 5-
8-членні кільця можуть також необов'язково місти-
ти один-три гетероатоми, що вибирають з групи,
яка містить N, O, S, і утворені 4-8-членні кільця є
необов'язково заміненими такими групами, як ал-
кіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил,
гідроксил, аміно, амідно, ціано, алкоксил, арилокси,
аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбо-
ксильна група, карбоксильний естер, галоген і -
NR₉R₁₀;R₁₁ є водень або алкіл;

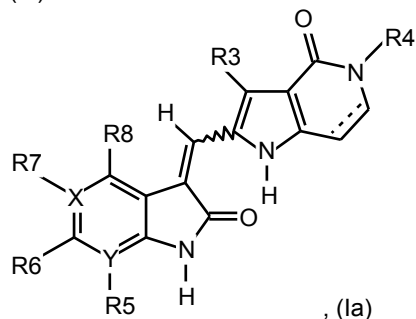
(13) C2

(11) 92776

(19) UA

$n \in 2-6$; i
 $r \in 1-6$.

2. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі за пунктом 1, де сполука має формулу (Ia):



де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

X і Y кожен незалежно вибирають з C і N ;

X і $Y \in N$, де R_5 і R_7 відсутні;

R_3 вибирають з алкілу, трифторметилу, арилу і аралкілу, де згаданий алкіл, арил і аралкіл є кожен незалежно заміщеним ще одним галогеном і гідроксильною групою;

R_4 вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкенілу, алкінілу, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл є кожен необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

X і $Y \in C$, де R_5 , R_6 , R_7 , R_8 кожен незалежно вибирають з водню, галогену, галоалкоксилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гідроксилу, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ і $-NO_2$, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил і галоген;

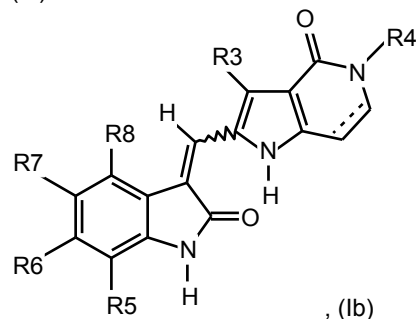
R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклоалкілу, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8-членні кільця, де 5-8-членні кільця також необов'язково містять один-три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N , O і S , і утворені 4-8-членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; i
 $r \in 1-6$.

3. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі за пунктом 1, де сполука має формулу (Ib):



де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R_3 вибирають з алкілу, трифторметилу, арилу і аралкілу, де згаданий алкіл, арил і аралкіл є кожен незалежно заміщеним ще одним галогеном і гідроксильною групою;

R_4 вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкенілу, алкінілу, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен незалежно необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

X і $Y \in C$, де R_5 , R_6 , R_7 , R_8 кожен незалежно вибирають з водню, галогену, галоалкоксилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, гідроксилу, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ і $-NO_2$, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил і галоген;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклоалкілу, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

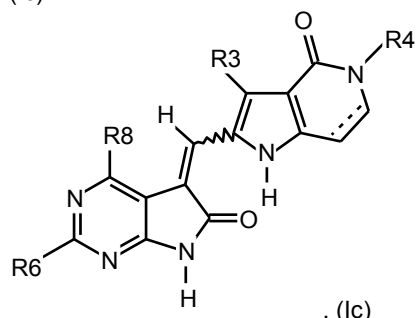
R_9 і R_{10} узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8-членні кільця, де 5-8-членні кільця також необов'язково містять один-три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N , O і S , і утворені 4-8-членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; i

$r \in 1-6$.

4. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі за пунктом 1, де сполука має формулу (Ic):



де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R₃ вибирають з алкілу, трифторметилу, арилу і аралкілу, де згаданий алкіл, арил і аралкіл є кожен незалежно заміщеним ще одним галогеном і гідроксильною групою;

R₄ вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарили, алкенілу, алкінілу, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ і -(CH₂)_nNR₉R₁₀, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амідно, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і -NR₉R₁₀;

X і Y є C, де R₅, R₆, R₇, R₈ кожен незалежно вибирають з водню, галогену, галоалкоксилу, алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарили, гідроксилу, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN і -NO₂, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є кожен заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил і галоген;

R₉ і R₁₀ кожен незалежно вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероарили або гетероциклоалкілу, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амідно, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R₉ і R₁₀ узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8-членні кільця, де 5-8-членні кільця можуть також необов'язково містити одиниці гетероатомів, що вибирають з групи, яка містить N, O і S, і утворені 4-8-членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амідно, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і -NR₉R₁₀;

R₁₁ є водень або алкіл;

n є 2-6; і

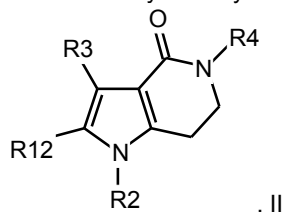
r є 1-6.

5. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі за пунктом 1, де згадану сполуку вибирають з групи, що містить:

5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(7-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}формамід,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід,
2-(6-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}формамід,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}ацетамід,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}метансульфонамід,
N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід,
4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-5-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід,
2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-ілметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(6-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-ілметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-ілметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-ілметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-ілметил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-ілметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід,
N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-ілметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}ацетамід,

(S)-N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідроксипропіонамід,
 3-метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-ілетил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-ілетил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід,
 N-{5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-ілетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід,
 N-{3-[5-(2-діетиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід,
 5-(2-етиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил]-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(5-хор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(5-бом-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 5-(2-диметиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил]-5-(2-диметиламіноетил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-5-(2-диметиламіноетил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-5-[5-(2-диметиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідропірол[2,3-д]пиримідин-6-он,
 N-{3-[5-(2-диметиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}формамід,
 N-{3-[5-(2-диметиламіноетил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метилпропіонамід,
 5-(2-етиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-гідроксиметил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,

5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 5-(2-диметиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-ілетил)-1,5-дигідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он,
 4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-5-[5-(2-діетиламіноетил)-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідропірол[2,3-д]пиримідин-6-он,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малат,
 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-ілетил)-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малат,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-[4-(2,3-дифторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малат,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону лактат,
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малеат і
 5-(2-діетиламіноетил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону мезилат.
 6. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі за пунктом 1, де фармацевтично прийнятними солями є солі утворені кислотами, що вибирають з групи, яка містить яблучну кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, хлорводневу кислоту, метансульфонову кислоту, сірчану кислоту, фосфорну кислоту, лимонну кислоту, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту.
 7. Фармацевтична композиція, що містить принаймні сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно з будь-яким з пунктів 1-5, також як і фармацевтично прийнятний носій.
 8. Сполука, що має формулу (II) або її фармацевтично прийнятні солі, яка є проміжною сполукою в синтезі сполуки за пунктом 1:



де:

R₂ вибирають з Н, алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, алкоксилу, арилоксилу, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ і -P(=O)(OR₉)(OR₁₀); R₃ вибирають з алкілу, трифторметилу, арилу і аралкілу; де зазначений алкіл, арил і аралкіл є кожен

необов'язково заміщеним ще одним галогеном і гідроксильом;

R_4 вибирають з алкілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу, гетероарилу, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_mR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_pCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$; де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен необов'язково заміщеним ще групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водню, алкілу, циклоалкілу, гетероарилу і гетероциклоалкілу, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8-членні кільця, де 5-8-членні кільця також необов'язково містять один-три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O і S, і утворені 4-8-членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

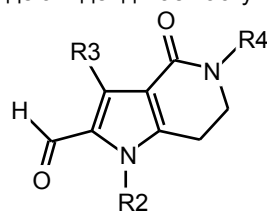
R_{11} є водень або алкіл;

R_{12} є водень або альдегід;

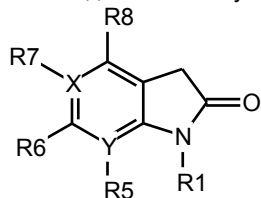
$n \in 2-6$; і

$m \in 1-6$.

9. Спосіб одержання сполуки за пунктами 1-5, в якому здійснюють реакцію оксііндолу з альдегідом або кетоном в присутності основи, включаючи піперидин або триетиламін, в розчиннику 1-2 мл/моль 2-оксііндолу, і наступне нагрівання суміші протягом від приблизно 2 до приблизно 12 годин, де альдегід має наступну структуру:



а оксііндол має наступну структуру:



де значення R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 і R_8 є такими ж самими, як визначено в пункті 1.

10. Спосіб лікування ссавця від протеїнкіназозалежного розладу, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятні солі за пунктами 1-5.

11. Спосіб лікування ссавця від протеїнкіназозалежного розладу, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 7.

12. Застосування сполуки за пунктом 1-5 при одержанні лікарських засобів для лікування протеїнкіназозалежного розладу у ссавця, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ.

13. Застосування за пунктом 12, де лікарські засоби поєднують з іншим протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандроцени і їх суміші, для лікування протеїнкіназозалежного розладу.

14. Застосування композиції за пунктом 7 для одержання медикаменту для лікування протеїнкіназозалежного розладу у ссавця, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ.

15. Застосування за пунктом 14, де згадана композиція додатково містить протипухлинний агент, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандроцени і їх суміші, для лікування протеїнкіназозалежного розладу.

16. Спосіб за пунктом 10, де протеїнкіназою є принаймні протеїнкіназа, що вибирають з групи, яка містить EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr і Yrk, також як і їх аберантні форми.

17. Спосіб за пунктом 16, де протеїнкіназою є принаймні протеїнкіназа, що вибирають з групи, яка містить HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, також як і їх аберантні форми.

18. Спосіб за пунктом 17, де аберантними формами є мутантні форми і алельні варіанти.

19. Спосіб за пунктом 10, де згаданим ссавцем є людина.

20. Спосіб за пунктом 10, де протеїнкіназозалежний розлад вибирають з групи, що містить лейкемію, особливо хронічну мієлогенну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію з мієлодисплазією з трьома лініями диференціювання, гостру лімфобластичну лейкемію, мієлодиспластичний синдром, лейкемію з різними лініями диференціювання; різні солідні пухлини, включаючи доброякісні або особливо злоякісні типи, переважно саркому, гастроінтестинальні стромальні пухлини, семіному, карциноїди, пухлини тучних клітин, карциному легенів, бронхіальну карциному, семіному, дисгерміному, тестикулярну інтраепітеліальну неоплазію, меланому, карциному молочної залози, нейробластому, папілярну/фолікулярну тироїдну карциному, злоякісну лімфому, неходжкінську лімфому, множинну ендокринну неоплазію

типу 2, феохромоцитому, тироїдну карциному, паратироїдну гіперплазію/аденому, карциному молочної залози, рак товстої кишки, колоректальну аденому, рак яєчників, рак молочної залози, карциному простати, гліобластому, пухлину мозку, карциному простати, включаючи аденокарциному, і метастази кісток, злоякісну гліому, анапластичну астроцитому/гліобластому, рак підшлункової залози, злоякісну плевральну мезотеліому, гемангіобластому, гемангіому, карциному нирок, печінки, надниркових залоз, міхура, шлунка, включаючи пухлини шлунку, прямої кишки, вагіни, шийки матки, ендометрія, множинну мієлому, пухлини шиї і голови, включаючи неоплазію, особливо епітеліального характеру, злоякісний нефросклероз; інші гіперплазії або проліферативні розлади, включаючи мастоцитоз, пов'язаний мієлопроліферативний синдром, пігментну кропивницю, епідермальну гіперпроліферацію, особливо псоріаз; гіперплазію простати; запальні захворювання, особливо ревматоїдні або ревматичні запальні захворювання, переважно артрит, більш переважно ревматоїдний артрит, інші хронічні запальні розлади, включаючи хронічну астму, артеріальний або посттрансплантатний атеросклероз, інші захворювання, пов'язані з розрегульованим ангіогенезом, включаючи фіброз, ангіогенез, проліферацію гладких м'язів в кровоносних судинах, включаючи стеноз або рестеноз після ангіопластики; ретинопатію, макулярну дегенерацію, інші хвороби очей, особливо діабетичну ретинопатію або неоваскулярну глаукому; ренальні захворювання включаючи гломерулонефрит; діабетичну нефропатію; запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, тромботичний мікроангіопатичний синдром; відторгнення трансплантата або гломерулопатію; фібротичні захворювання, включаючи цироз печінки; мезангіальні клітинпроліферативні захворювання і ушкодження нервової тканини; і/або із захворювань, що відповідають на дію згаданої сполуки або фармацевтично прийнятних солей як імуносупресантів, як допомога при самостійно загоюваних ранах, і для лікування вікових плям і контактної дерматиту.

21. Спосіб за пунктом 10, де згаданим протеїнкіназозалежним розладом є рак.

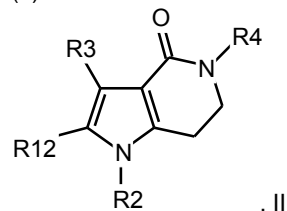
22. Спосіб за пунктом 21, де згаданим раком є принаймні рак, що вибирають з групи, що містить рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутріш-

ньоочну меланому, рак матки, рак яєчників, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрія, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паратиреоїдних залоз, рак надниркових залоз, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пеніса, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитну лімфому, рак сечового міхура, рак нирки або сечоводу, карциному ренальних клітин, карциному таза, неоплазму центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлину спинного мозку, гліому стовбурової частини мозку, пітуїтарну аденому і їх комбінації.

23. Спосіб за пунктом 22, де згаданий рак вибирають з гастроінтестинальних стромальних пухлин, карциноми ренальних клітин, раку молочної залози, колоректального раку, недрібноклітинного раку легенів, нейроендокринної пухлини, раку щитовидної залози, дрібноклітинного раку легенів, мастоцитозу, гліоми, саркоми, гострої мієлоїдної лейкемії, раку простати, лімфоми і їх комбінацій.

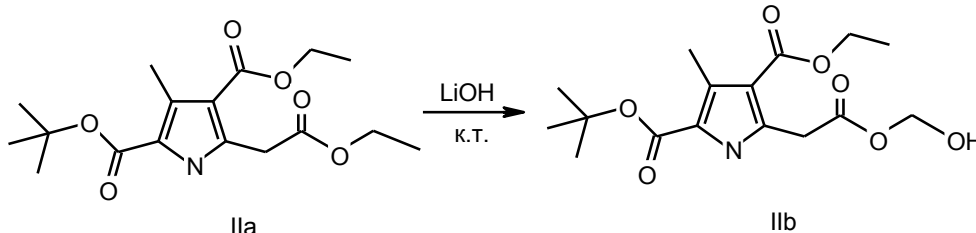
24. Спосіб за пунктом 10, де спосіб також включає спільне введення принаймні одного протипухлинного агента, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандрогени і їх суміші.

25. Спосіб одержання проміжної сполуки формули (II)

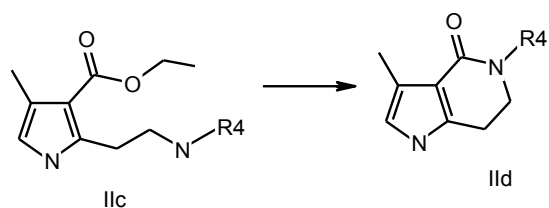


за пунктом 8, що включає:

селективний гідроліз триєстеру піролу IIa першою основою при певній температурі з одержанням дієстеру кислоти піролу IIb; і



нагрівання естеру піроламіну IIe з другою основою в розчиннику з одержанням циклізованого продукту - піролконденсованого лактаму IIId



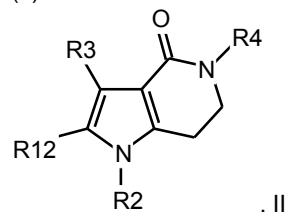
де згадану першу основу вибирають з водного гідроксиду літію, гідроксиду натрію або гідроксиду калію; і згадану другу основу вибирають з гідроксиду літію, триетиламіну, t-BuOK або триметилалюмінію; і

значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими, як визначено в пункті 8.

26. Спосіб за пунктом 25, де розчинником є толуол або гліколь.

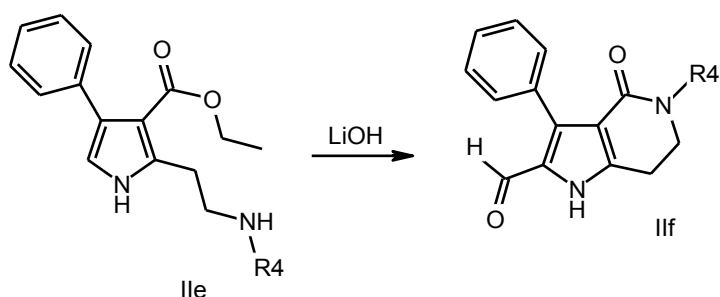
27. Спосіб за пунктом 25, де температуру селективного гідролізу триестеру піролу IIa підтримують в межах 10~50 °C.

28. Спосіб одержання проміжної сполуки формули (II)



за пунктом 8, в якому здійснюють:

нагрівання естеру піроламіну IIe з основою в 95 % етанолі при температурі реакції з утворенням циклізованого продукту - пірололактаму IIf

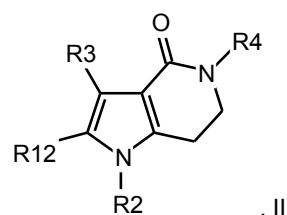


де згадану основу вибирають з гідроксиду літію або карбонату калію;

і значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими, як визначено в пункті 8.

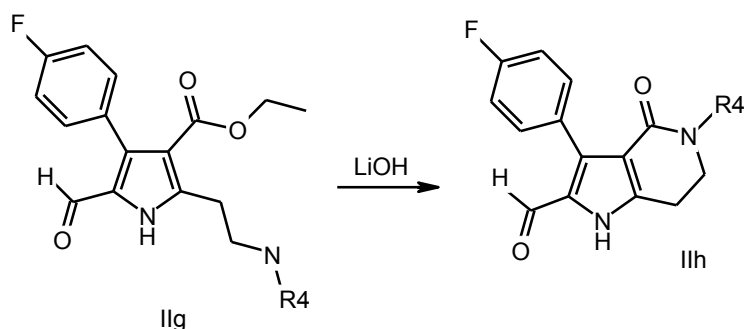
29. Спосіб за пунктом 28, де температуру реакції підтримують в межах 35~80 °C.

30. Спосіб одержання проміжної сполуки формули (II)



за пунктом 8, в якому здійснюють:

нагрівання естеру піроламіну IIg з основою в 95 % етанолі при температурі реакції з утворенням циклізованого продукту - пірололактаму IIh;

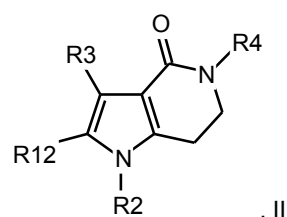


де згадану основу вибирають з гідроксиду літію, карбонату калію;

і значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими, як визначено в пункті 8.

31. Спосіб за пунктом 30, де температуру реакції підтримують в межах 35~80 °C.

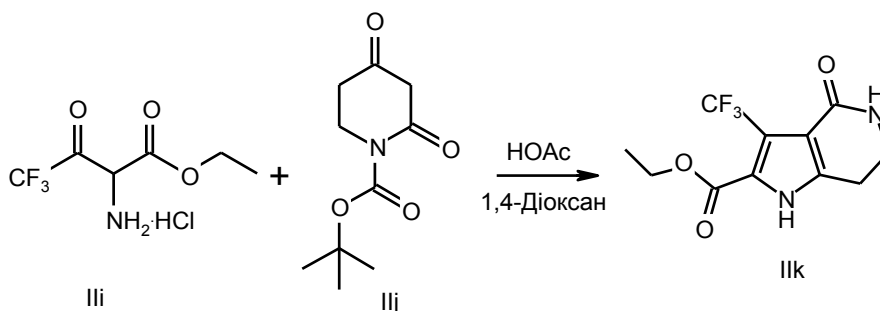
32. Спосіб одержання проміжної сполуки формули (II)



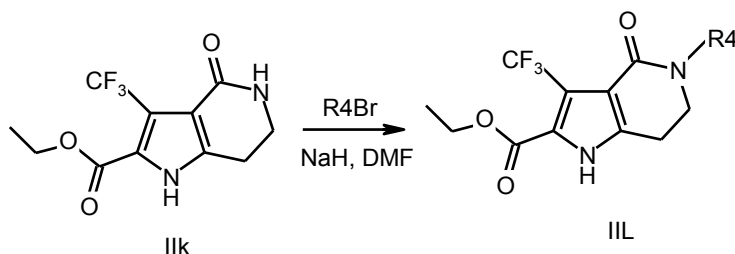
за пунктом 8, в якому здійснюють:

взаємодію естеру трифторметиламіну III і лактамового кетону IIj в оцтовій кислоті згідно з цикліза-

цією Кнорра з утворенням трифторметилпіроллактаму IIk

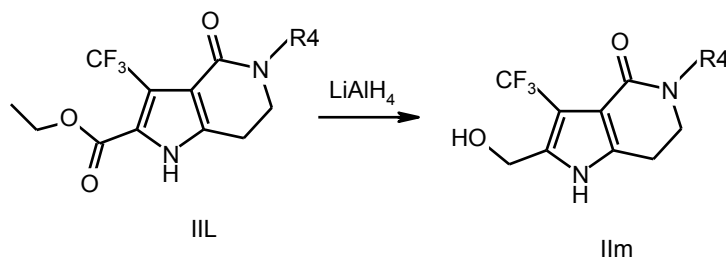


селективне алкілювання трифторметилпіроллактаму IIk, використовуючи гідрид натрію і R₄Br, в диметилформаміді з утворенням сполуки IIIl;



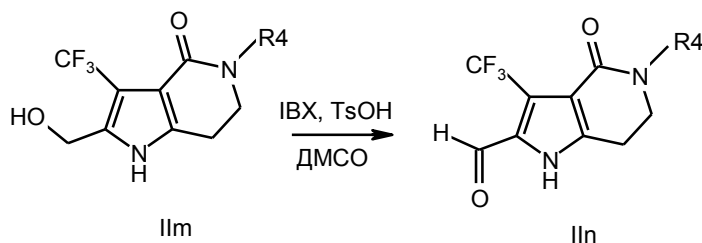
взаємодію сполуки IIIl з відновлюваним агентом, таким як алюмогідрид літію або DIBAL-H, в тетра-

гідрофурани або дихлорметані при певній температурі з утворенням гідроксипіроллактаму IIlm;



окислення гідроксипіроллактаму IIlm, використовуючи 2-йодоксибензойну кислоту, як окисник, і па-

ратолуолсульфонову кислоту в ДМСО з утворенням альдегідпіроллактаму IIln;



де значення R₂, R₃, R₄ і R₁₂ є такими ж самими, як визначено в пункті 8.

33. Спосіб за пунктом 32, де температура циклізації Кнорра становить 100~140 °С.

34. Спосіб за пунктом 33, де певну температуру відновлення підтримують в межах 5~25 °С.

РТК, що опосередковують передачу сигналу, ініціюються зовнішньоклітинною взаємодією з специфічним фактором росту (ліганд), з наступною димеризацією рецептора, короткочасну стимуляцію активності внутрішнього протеїну тирозинкінази і фосфорилування. Таким чином, створюються сайти зв'язування для молекул внутрішньоклітинної передачі сигналу і це призводить до утворення комплексів з рядом цитоплазматичних сигнальних молекул, що полегшують прийнятні клітинні відповіді (наприклад, ділення клітини, метаболічний гомеостаз і відповіді на зовнішньоклітинне мікрооточення).

Стосовно рецепторів тирозинкіназ, також було показано, що тирозинфосфорильовані сайти функціонують як високоспорідненні сайти зв'язування для SH2 (src гомологія) доменів сигнальних молекул. Були ідентифіковані деякі внутрішньоклітинні протеїни субстрати, що зв'язуються з рецепторами тирозинкіназ. Вони можуть бути розділені на дві принципові групи: (1) субстрати, які мають каталітичний домен; і (2) субстрати, які не мають такий домен, але виступають як адаптери і пов'язуються з каталітичною активністю молекул. Специфічність взаємодій між рецепторами або протеїнами і SH2 доменами їх субстратів визначається амінокислотними залишками, що безпосередньо оточують фосфорильований тирозиновий залишок. Відмінності в спорідненості зв'язування між SH2 доменами і амінокислотними послідовностями, що оточують фосфотирозинові залишки на певних рецепторах, є сталими стосовно відмінностей, що спостерігаються, в їх профілі фосфорилування субстрату. Ці спостереження наводять на думку, що функція кожного рецептора тирозинкінази визначається не тільки його характером експресії і придатністю ліганда, але також порядком шляхів даунстрім передачі сигналу, що активуються певним рецептором. Таким чином, фосфорилування забезпечує важливу регуляторну стадію, яка визначає селективність сигнальних шляхів, що підсилюється специфічними рецепторами фактору росту, також як і рецепторами фактора диференціації. Було показано, що аберантна експресія або мутації в протеїнах тирозинкіназ, призводить до або неконтрольованої проліферації клітин (наприклад, ріст злоякісної пухлини), або дефектів в ключових процесах розвитку.

Було визначено, що такі мутовані форми і форми, що надмірно експресують, тирозинкінази, присутні у великих кількостях в більшості видів раку людини, таких як лейкемія, рак молочної залози, рак простати, немілоклітинний рак легені (NSCLC) включаючи аденокарциноми і рак сквамозних клітин легені, гастроінтестинальний рак включаючи рак товстої кишки, ректальний рак і рак шлунку, рак міхура, оєзофагеальний рак, рак яєчників і рак підшлункової залози. При наступному дослідженні тканини пухлин людини, очікується, що буде також встановлене широко розповсюдження і значущість тирозинкіназ. Наприклад, було показано, що EGFR тирозинкінази є мутованими і/або надмірно експресуються в деяких видах раку людини, включаючи пухлини легені, голови і шиї, гастроінтестинального тракту, молочної залози,

стравоходу, яєчників, матки, міхура і щитовидних залоз.

Одна з підродин, позначена як "HER" або "Erb" РТК, яка включає EGFR (рецептор фактора епітеліального росту), HER₂, HER₃ і HER₄. Ці РТК містять зовнішньоклітинний глікозильований лігандзв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний цитоплазматичний каталітичний домен, що може фосфорилувати тирозинові залишки на протеїнах. Ферментна активність рецепторів тирозинкіназ може бути стимульована або надмірною експресією, або лігандопосередкованою димеризацією. Для родини HER рецепторів було показано утворення гомодимерів, також як і гетеродимерів. Прикладом гомодимеризації є димеризація HERi (EGF рецептор) під дією одного з лігандів EGF родини (який включає EGF, трансформуючий фактор роста альфа, бетацеллулін, гепарин-зв'язуючий EGF і епірегулін). Гетеродимеризація серед чотирьох кіназ HER рецептора може промотуватись шляхом зв'язування з лігандами членами родини херегуліну (також згадується як неурегулін). Така гетеродимеризація, яка включає HER₂ і HER₃, або HER₃ і HER₄ комбінації, призводить до значного стимулювання активності димерів рецептора тирозинкіназ навіть якщо один з рецепторів (HER₃) є ферментно інертним. Було показано, що активність кінази HER₂, також активується шляхом сильної надмірної експресії тільки рецептора в різних типах клітин. Активація гомодимерів і гетеродимерів рецептора призводить до фосфорилування залишків тирозину на рецепторах і інших внутрішньоклітинних протеїнах. Це слідує за активацією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких що включають мікротрубочкопов'язану протеїнкіназу (MAP кіназу) і фосфатидилінозитол3-кіназу (PI3 кіназу). Було показано, що активація цих шляхів призводить до проліферації клітини і інгібування апоптозу. Було показано, що інгібування сигналювання HER кінази інгібує проліферацію клітин і виживання.

Інша підродина РТК включає рецептор інсуліну (IR), рецептор інсулінподібного фактора росту I (IGF-1R) і рецептор інсулінзалежного рецептора (IRR). IR і IGF-1R взаємодіють з інсуліном, IGF-I і IGF-II утворюють гетеротетрамер з двох повністю зовнішньоклітинно глікозильованих α субодиниць і двох β субодиниць, які перетинають клітинну мембрану і які містять домен тирозинкінази.

Третя підродина РТК відноситься до групи рецептора тромбоцитарного фактора росту ("PDGFR"), яка включає PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, c-Kit і c-fms. Ці рецептори включають глікозильовані зовнішньоклітинні домени, що складаються з перемінних кількостей імуноглобулін-подібних петель і внутрішньоклітинні домени, де домени тирозинкінази перериваються неспорідненими амінокислотними послідовностями.

Рецептори тромбоцитарного фактора росту, такі як PDGFR α і PDGFR β також є рецепторами трансмембранних тирозинкіназ. При зв'язуванні ліганду, вони утворюють або гомодимери (PDGF-AA, PDGF-BB) або гетеродимери (PDGF-AB). Після цього рецептор димеризується, його тирозинкі-

нази активуються. Це призводить до даунстрім сигналювання і, таким чином, може підтримуватись ріст пухлини. Мутації в цьому гені дозволяють активацію рецептора незалежно від зв'язування ліганду і проявляються у рушійних силах в онкогенезі. Деякі пухлини можуть характеризуватись мутованими PDGFR як маркерними генами для лікування, таких як GIST. Експресія PDGF, фактора росту, що активує PDGFR, спостерігалась в ряді різних ліній клітин пухлин, між тим, у лініях клітин саркоми і гліобластоми молочної залози, товстої кишки, яєчників, карциноми простати. Серед пухлин, пухлина мозку і карцинома простати (включаючи аденокарциноми і метастази кісток) знаходять особливий інтерес. Наявні цікаві дані стосовно злоякісних гліом (анапластична астроцитомо/гліобластома).

C-Kit є рецептором тирозинкінази, що належить до родини PDGF рецепторів і активується при зв'язуванні його з лігандом SCF (фактор стволових клітин). Було досліджена експресія c-Kit, наприклад, на панелі різних первинних солідних пухлин. Сильна експресія c-Kit спостерігається в саркомі, гастроінтестинальних стромальних пухлинах (GIST), семіномі і карциномах [Weber et al., J. Clin. Oncol. 22 (14S), 9642 (2004)]. GIST є неепітеліальними пухлинами, діагностично відмінними від інших звичайних форм раку кишечника. Багато зустрічається в шлунку, менше в тонкій кишці і ще менше в стравоході. Можна спостерігати розповсюдження до печінки, сальників і очеревини. GISTS можливо виникають з інтерстиціальних окончатих клітин Кахаля (ICC), які нормально утворюють частину аутономної нервової системи кишечника і приймають участь в контролі рухливості. Більшість (50-80%) GISTS виникає завдяки мутації c-Kit гену. В кишці, позитивне забарвлення для c-Kit/CD117 є підходящим для GIST. Мутація c-Kit може зробити дію c-Kit незалежною від активації SCF, що призводить до високої швидкості ділення клітин і можливо геномної нестабільності. Також в пухлинах тучних клітин можуть спостерігатись аберації c-Kit, також як і при мастоцитозі і пов'язаному мієлопроліферативному синдромі і пігментній кропивниці. Експресія і/або аберації c-Kit також можна спостерігати при гострій мієлоканемії (AML) і злоякісній лімфомі. Експресію c-Kit можна спостерігати в мілкоклітинній бронхіальній карциномі, семіномі, дисгерминомі, тестикулярній інтраепітеліальній неоплазії, меланомі, карциномі молочної залози, нейробластомі, саркомі Евінга, саркомі деяких м'яких частин, а також при папілярній/фолікулярній тіроїдній карциномі (дивіться Schutte et al., Innovartis 3/2001). Наприклад, відомі успадковані мутації протонкогену RET (перегруповані під час трансфекції), що є канцерогенними, у пацієнтів з множинною ендокринною неоплазією типу 2 (MEN 2), які можуть призводити до феохромоцитомі, медулярної тіроїдної карциноми і паратіроїдної гіперплазії/аденоми (дивіться Huang et al., Pak Res. 60, 6223-6 (2000)). У пацієнтів з MEN 2 при активації, тобто, викликаючи лігандзалежну димеризацію рецептора, зазвичай ідентифікуються і передбачаються мутації зародкової лінії RET,

а іноді подвоєння мутантного алелю RET при трисомії 10 або втрата алелю дикого типу RET.

Іншою групою, оскільки вона подібна до підгрупи PDGFR, яка іноді відноситься до останньої групи, є підродина рецептора кінази печінки плода ("Flk"). Ця група, як припускають, складається з кіназної вставки домена-рецептора кінази печінки плода-1 (KDR/FLK-1, VEGFR₂), Flk-1R, Flk-4 і Fms-подібної тирозинкінази 1 (Flt-1),

Наступним членом родини рецептора фактора росту тирозинкінази є підгрупа рецептора фактора росту фібробласту ("FGF"). Ця група вміщує чотири рецептори, FGFR₁₋₄, і сім лігандів, FGF1-7. Поки ще добре не визначено, витікає, що рецептори містять глікозилізовані зовнішньоклітинні домени, що містять змінне число імуноглобулін-подібних петель і внутрішньоклітинний домен, в якому послідовність тирозинкінази переривається регіонами неспоріднених амінокислотних послідовностей.]

Ще одним іншим членом родини рецептора фактора росту тирозинкінази є підгрупа рецептора фактора росту васкулярного ендотелію ("VEGF"), VEGF є димерним глікопротеїном подібним до PDGF, але має інші біологічні функції і специфічні цільові клітини *in vivo*. Зокрема, відомо, що VEGFR втягнутий в контроль початку ангиогенезу. Як особливо солідні пухлини залежать від доброго постачання кров'ю, проводяться клінічні дослідження інгібування VEGFR і таким чином ангиогенезу при лікуванні таких пухлин, і були показані багатообіцяючі результати. VEGF також є основним гравцем в лейкемії і лімфомі і експресується з високим ступенем в різних солідних злоякісних пухлинах, що добре корелюється із розвитком злоякісних захворювань. Прикладами пухлин з експресією VEGFR-2 (KDR) є карцинома легенів, карцинома молочної залози, лімфома не-Ходжкіна, карцинома яєчників, підшлункової залози, злоякісна плевральна мезотеліома і меланома. На додаток до його ангиогенної активності, ліганд VEGFR, VEGF, може промотувати ріст пухлини шляхом безпосереднього впливу на виживання клітин пухлин. PDGF також втягнутий в ангиогенез, процес утворення нових кровоносних судин, що є критичним для тривалого росту пухлини. Нормально, ангиогенез відіграє важливу роль в таких процесах, як розвиток ембріону, загоєння ран і деякі компоненти репродуктивної функції жінок. Однак, небажаний або патологічний ангиогенез пов'язується з рядом захворювань, включаючи діабетичну ретинопатію, псоріаз, рак, ревматоїдний артрит, атерому, саркому Капосі і гемангіому. Ангиогенез стимулюється через промотування росту ендотеліальних клітин. Були ідентифіковані деякі поліпептиди з *in vitro* промотуючою активністю росту ендотеліальних клітин включаючи кислотний і основний фактори росту фібробласту (aFGF і bFGF) і фактор росту васкулярного ендотелію (VEGF). В силу обмеженості цих рецепторів, активність фактора росту VEGF, на противагу до aFGF і bFGF, є відносно специфічною стосовно ендотеліальних клітин. Нещодавно одержані докази вказують на те, що VEGF є важливим стимулятором і нормального, і патологічного ангиогенезу і васкулярної проникності. Цей цитокін стимулює васку-

лярне розростання викликаючи проліферацію ендотеліальних клітин, експресію і міграцію протеази, що вподальшому призводить до утворення капілярних трубочок, що промотують утворення високопроникних незрілої васкулярної мережі, яка є характеристикою патологічного ангиогенезу. Відповідно, як очікується антагонізм активності VEGF буде корисним при лікуванні ряду хворобливих станів, що пов'язані з ангиогенезом і/або підвищують васкулярну проникність, таких як рак, особливо при інгібуванні розвитку пухлин.

FLT3 є членом родини рецептор тирозинкінази типу III (RTK). FLT3 (fms-подібна тирозинкіназа) також відома як Flk-2 (кіназа печінки плода 2). Аберантна експресія FLT3 гену була задокументована і у дорослих, і у дітей хворих на лейкомію, включаючи гостру мієлоїдну лейкомію (AML), AML з мієлодисплазією з трьома лініями диференціювання (AMUTMDS), гостру лімфобластичну лейкомію (ALL) і мієлодиспластичний синдром (MDS), також як і MLL (лейкемію з різними лініями диференціювання). Активуючі мутації FLT3 рецептора була знайдені у приблизно 35% пацієнтів з гострою мієлобластичною лейкомією (AML) і пов'язуються з недосконалістю прогнозування. Більшість загальних мутацій включають внутрішньорамкові повторення в межах білямембранного домена, на додаток до 5-10% пацієнтів, що мають точкову мутацію по аспарагіну 835. Обидві з цих мутацій пов'язані із властивою активацією активності тирозинкінази FLT3 і призводить до проліферації і життєздатності сигналів у відсутності ліганду. Було показано, що пацієнти, які експресують мутантну форму рецептора, мають менший шанс на одужання. Таким чином, накопичуються докази про роль активності гіперактивованої (мутованої) FLT3 кінази в лейкомії і мієлодиспластичному синдромі у людини.

Було показано, що рецептор гепатоцитного фактора росту (HGF) (с-MET або HGFR) тирозинкінази (RTK) включений в онкогенез, розвиток пухлини із збільшенням рухливості клітини і інвазії, також як і метастазів, більшості видів раку людини (дивіться, наприклад, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59). с-MET (HGFR) може активуватись завдяки надмірній експресії або мутаціям в різних видах раку людини, включаючи мієлоклітинний рак легені (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281).

с-MET є рецептором тирозинкінази, що кодується Met прото-онкогеном і перетворює біологічну дію гепатоцитного фактора росту (HGF), який також згадується як фактор розсіяння (SF). Jiang et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999). с-MET і HGF експресуються в ряді тканин, хоча їх експресія нормально обмежується переважно клітинами епітелію і мезенхімного походження, відповідно. с-MET і HGF необхідні для нормального розвитку ссавців і була показана важлива роль в міграції клітин, проліферації клітин і виживанні,

морфогенній диференціації і організації 3-вимірних трубчатих структур (наприклад, ренальні тубулярні клітини, утворенні залоз і т.і.). На додаток до його дії на епітеліальні клітини, повідомлялось, що HGF/SF є ангиогенним фактором, і с-MET сигналювання в ендотеліальних клітинах може викликати багато клітинних відповідей необхідних для ангиогенезу (проліферація, рухливість, інвазія).

Було показано, що рецептор с-MET експресується в ряді видів раку людини. Було показано, що с-Met і його ліганд, HGF, також співекспресуються з підвищеними рівнями в різних видах раку людини (зокрема, саркомі). Однак, оскільки рецептор і ліганд зазвичай експресуються різними типами клітин, с-MET сигналювання є найбільш загально регульованим взаємодією пухлина-stroma (пухлина-хазяїн). Крім того, спостерігалась ампліфікація, мутація і перегрупування гену с-MET в підгрупі видів раку людини. Родини з зародкових мутацій, що активують с-MET кіназу, схильні до множинних пухлин нирок, також як і до пухлин в інших тканинах. Ряд досліджень корелюють експресію с-MET і/або HGF/SF із станом розвитку захворювання різних типів раку (включаючи рак легені, товстої кишки, молочної залози, простати, печінки, підшлункової залози, мозку, нирки, яєчників, шлунку, шкіри і кісток). Крім того, надмірна експресія с-MET або HGF корелюється з поганою прогностичністю і результатом захворювання в ряді основних видів раку, включаючи рак легені, печінки, шлунку і молочної залози. с-MET також безпосередньо втягнутий в рак, що не має способів лікування, таких як панкреатичний рак, гліома і гепатоцелюлярна карцинома.

Найбільш повний список відомих підродин RTK описаний Ploewman et al., *DN&P7(6)*: 334-339 (1994), який включений як посилання, включаючи будь-які малюнки, якщо повністю тут показані.

Не-рецепторні тирозинкінази представляють набір клітинних ферментів, які не мають зовнішньоклітинних і трансмембранних послідовностей. На сьогодні, було ідентифіковано двадцять чотири окремі не-рецепторні тирозинкінази, що розбиті на одинадцять підродин (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack і LIMK). На сьогодні, Src підродина не-рецепторних тирозинкіназ включає найбільшу кількість PTK і містить Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr і Yrk. Src підродина ферментів зв'язується з онкогенами. Більш детальне обговорення не-рецепторних тирозинкіназ приводиться Bolen, 1993, *Oncogen* 8: 2025-2031, який включений сюди як посилання.

Серин/треонінкінази, STKs, подібні CTKs, є переважно внутрішньоклітинною хоча існує декілька рецепторних кіназ STK типу. STK найбільш звичайно є цитозольними кіназами; тобто, кіназами, що виконують їх функції в частині цитоплазми іншій ніж цитоплазматичні органели і цитоскелет. Цитозоль є областю в межах клітини, де має місце попередня метаболічна і біосинтетична активність клітини; наприклад, в цитозолі на рибосомі відбувається синтез протеїнів.

Додатковою характеристикою гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, є пошкодження клітинних шляхів, що контролюють протікання клі-

тинного циклу, який, в нормальних еукаріотичних клітинах, включає упорядкований каскад фосфорилування протеїну. Як і для механізмів передачі сигналу, деякі родини протеїнкіназ відіграють критичну роль в каскаді клітинного циклу. Найбільш добре дослідженими регуляторами цього клітинного циклу є родина циклінзалежної кінази (CDK). Активність специфічних CDK в певний час є суттєвою і для початку, і для координації протікання клітинного циклу. Наприклад, CDK4 протеїн контролює входження в клітинний цикл (GO-G1-S перехід) шляхом фосфорилування продукту pRb гену ретинобластоми, який стимулює вивільнення транскрипційного фактора E2F з pRb, який, в свою чергу, підвищує транскрипцію генів необхідних для входження в S фазу. Каталітична активність CDK4 стимулюється шляхом зв'язування партнерного протеїну, циклін D. Одна з перших демонстрацій безпосереднього зв'язку між раком і клітинним циклом була зроблена при спостереженні, що ген цикліну D1 ампліфікується і підвищуються рівні протеїну Циклін D в багатьох пухлинах людини.

Зовсім недавно, були ідентифіковані протеїнкінази, що структурно відмінні від родини CDK, які відіграють критичну роль в регулюванні клітинного циклу і які також є важливими в онкогенезі. Вони включають гомологи людини протеїнів *Drosophila* aurora і *S. cerevisiae* Ipl 1. Три людські гомологи цих генів Aurora-A, Aurora-B і Aurora-C кодують серин-треонін протеїнкінази, що регулюють клітинний цикл, що мають пік експресії і активності кінази в G2 і мітозі. Декілька спостережень включають втягування ауорога протеїнів в рак, особливо Aurora-A і Aurora-B. Анулювання експресії і функції Aurora-A шляхом лікування антисмисловим олігонуклеотидом лінії клітин пухлини людини призводить до затримки клітинного циклу і викликає антипроліферативну дію. Крім того, низькомолекулярні інгібітори Aurora-A і Aurora-B демонструють антипроліферативну дію в клітинах пухлин людини.

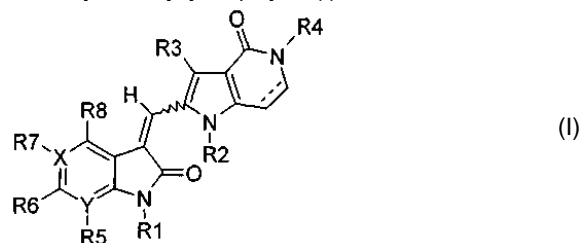
Стосовно раку, просуваються дві основні гіпотези, що пояснюють надмірну клітинну проліферацію, що рухає розвиток пухлини відносно відомих функцій, що регулюються РК. Тобто, пропонується, що ріст злоякісних клітин є наслідком пошкодження механізмів контролю ділення клітини і/або диференціації. Було показано, що протеїнові продукти ряду прото-онкогенів втягнуті в шляхи передачі сигналу, що регулюють ріст клітини і диференціацію. Ці протеїнові продукти протоонкогенів включають зовнішньоклітинні фактори росту, рецептори РТК трансмембранного фактора росту (РТК), цитоплазматичні РТК (СТК) і цитоплазматичні СТК, що обговорювались вище.

Існує потреба в низькомолекулярних сполуках, які можна легко синтезувати і які є сильними інгібіторами однієї або більше РТК, СТК або STK, що мають антипроліферативну активність стосовно клітин пухлин і як такі корисні при лікуванні або покращенні РТК, СТК або STK опосередкованих, ангіогенезопосередкованих або гіперпроліферативних розладів.

Представлений винахід стосується індолінонів формули (I) і способів лікування протеїнкіназ-

залежних розладів і захворювань. Ці сполуки формули (I) здатні модулювати, регулювати і/або інгібувати передачу сигналу протеїнкіназ. Такі сполуки є корисними для лікування захворювань залежних від трансдукції нерегульованих протеїнкіназ, включаючи захворювання проліферації клітин, такі як рак, ангіогенез, атеросклерозний рестеноз, метаболічні захворювання, такі як діабет, запальні захворювання, такі як псоріаз, хронічне обструктивне легеневе захворювання і артрит, васкулярні проліферативні розлади, такі як діабетична ретинопатія, вікозалежна макулярна дегенерація і передчасна ретинопатія, аутоімунні захворювання і відторгнення трансплантату, розлад центральної нервової системи, такий як хвороба Альцгеймера, больова чутливість, захворювання кісток, такі як остеопороз, інфекційні захворювання, такі як вірусні і грибові інфекції.

Відповідно, в першому аспекті, цей винахід забезпечує сполуку Формули (I):



де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

X і Y кожен незалежно вибирають з C і N;

X і Y є N, де R₅ і R₇ відсутні;

R₁ і R₂ кожен незалежно вибирають з H, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксил, арилокси, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ і -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

R₃ вибирають з алкіл, трифторметил, арил і аралкіл, де згаданий алкіл, арил або аралкіл є заміщеним ще одним галогеном і воднем;

R₄ вибирають з алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероарил, алкеніл, алкініл, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ і -(CH₂)_nNR₉R₁₀, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і -NR₉R₁₀;

X і Y є C, де R₅, R₆, R₇, R₈ кожен незалежно вибирають з водень, галоген, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гідроксил, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN і -NO₂, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил і галоген;

R₉ і R₁₀ кожен незалежно вибирають з водень, алкіл, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл,

де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл кожен є заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} можуть бути узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8 членні кільця, де 5-8 членні кільця можуть також необов'язково містити один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, S, і утворені 4-8 членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

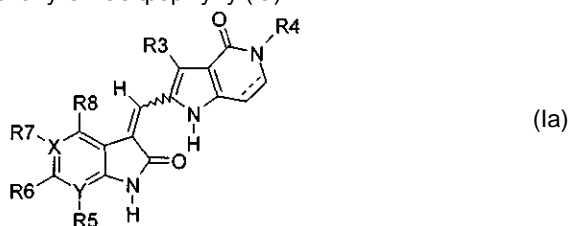
R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; і

$r \in 1-6$; або

її фармацевтично прийнятні солі або стереоізомер.

В іншому особливому аспекті цього втілення, сполука має формулу (Ia):



де:

---- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

X і Y вибирають з C або N;

X і Y є кожен незалежно N, де R_5 і R_7 відсутні;

R_3 вибирають з алкіл, трифторметил, арил і аралкіл, де згаданий алкіл, арил і аралкіл є кожен незалежно заміщеним ще одним галогеном і воднем;

R_4 вибирають з алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероарил, алкеніл, алкініл, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)R_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл є необов'язково незалежно заміщеним такими групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

X і Y є кожен незалежно C, де R_5 , R_6 , R_7 і R_8 кожен незалежно вибирають з водень, галоген, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ і $-NO_2$, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил і галоген;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водень, алкіл, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і

гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} можуть бути узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8 членні кільця, де 5-8 членні кільця можуть також необов'язково містити один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, S, і утворені 4-8 членні кільця є необов'язково незалежно заміщеними такими групами як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

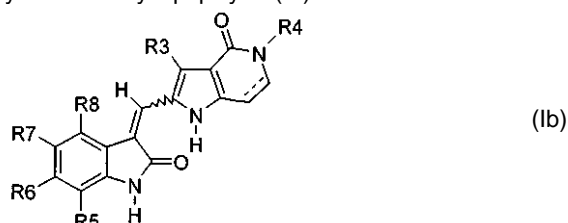
R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; і

$r \in 1-6$; або

її фармацевтично прийнятні солі або стереоізомер.

В ще одному іншому аспекті, цей винахід стосується сполук формули (Ib)



де:

---- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R_3 вибирають з алкіл, трифторметил, арил і аралкіл, де згаданий алкіл, арил і аралкіл є заміщеним ще одним галогеном і воднем;

R_4 вибирають з алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероарил, алкеніл, алкініл, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)R_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

X і Y є кожен незалежно C, де R_5 , R_6 , R_7 , R_8 кожен незалежно вибирають з водень, галоген, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ і $-NO_2$, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил або галоген;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водень, алкіл, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероциклоалкіл є заміщеними такими групами як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гід-

роксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} можуть бути узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8 членні кільця, де 5-8 членні кільця можуть також необов'язково містити один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, S, і утворені 4-8 членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

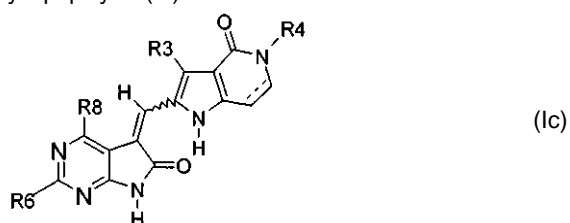
R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; і

$r \in 1-6$; або

її фармацевтично прийнятні солі або стереоізомер.

В іншому аспекті, цей винахід стосується сполук формули (Ic)



де:

--- є простий зв'язок або подвійний зв'язок;

R_3 вибирають з алкіл, трифторметил, арил і аралкіл, де згаданий алкіл, арил або аралкіл є заміщеним ще одним галогеном і воднем;

R_4 вибирають з алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероарил, алкеніл, алкініл, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-(CH_2CH(OH))_rCH_2NR_9R_{10}$ і $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл кожен є необов'язково заміщеним групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил,

арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

X і $Y \in C$, де R_5 , R_6 , R_7 , R_8 кожен незалежно вибирають з водень, галоген, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ і $-NO_2$, де згаданий арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним такими групами, як алкіл, алкоксил або галоген;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водень, алкіл, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним ще однією групою такою як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} можуть бути узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8 членні кільця, де 5-8 членні кільця можуть також необов'язково містити один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, S, і утворені 4-8 членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

R_{11} є водень або алкіл;

$n \in 2-6$; і

$r \in 1-6$; або

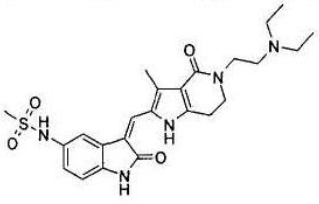
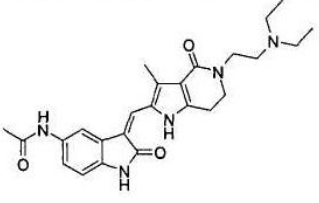
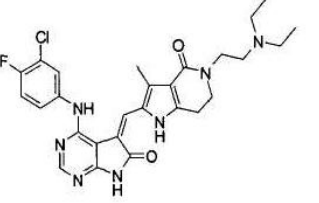
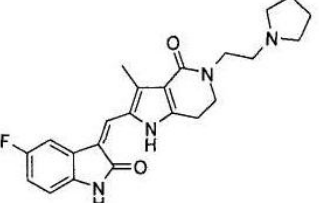
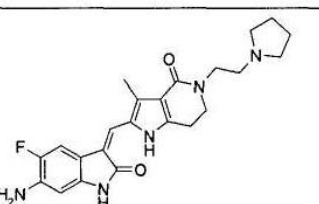
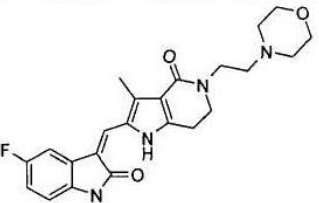
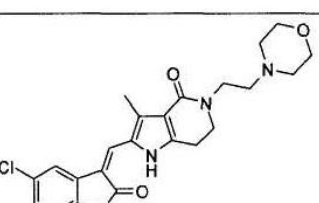
її фармацевтично прийнятні солі або стереоізомер.

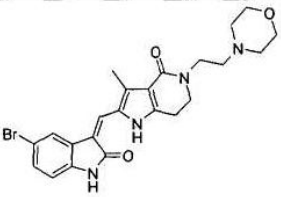
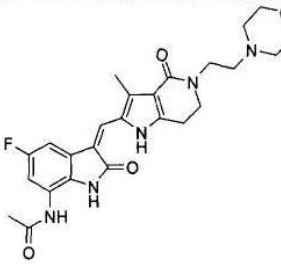
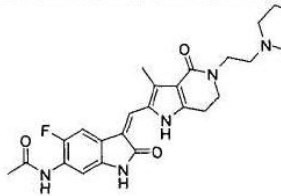
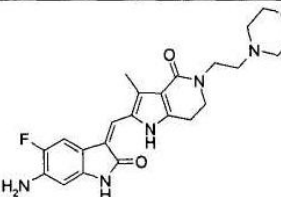
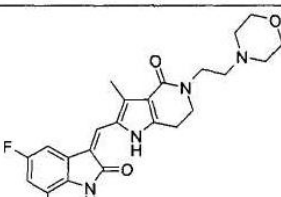
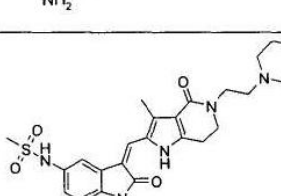
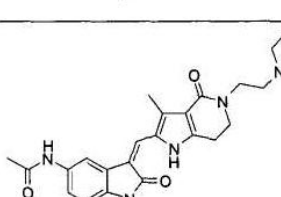
В іншому аспекті, цей винахід забезпечує сполуку, що вибирають з групи показаної в Таблиці I.

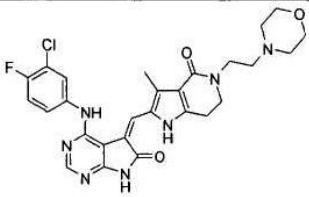
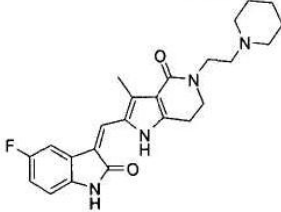
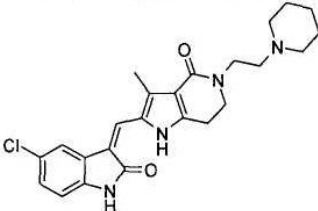
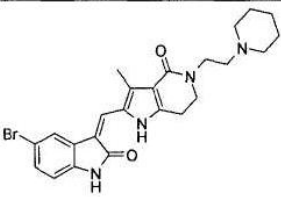
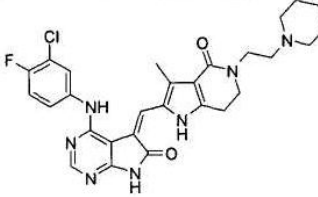
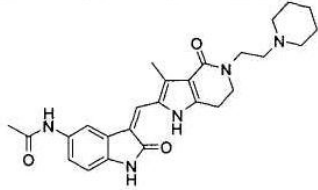
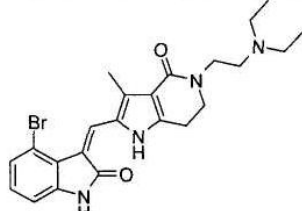
Таблиця I

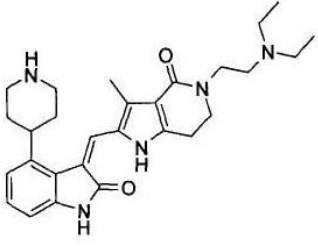
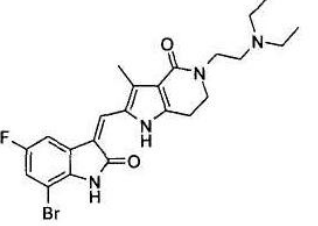
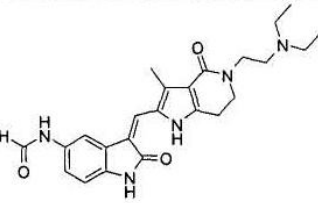
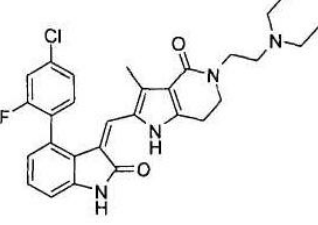
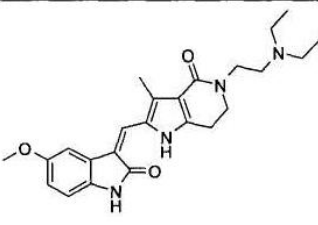
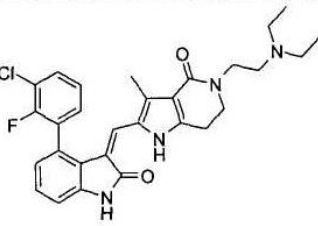
Приклад № далі згадується	Структура	Назва
1		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
2		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

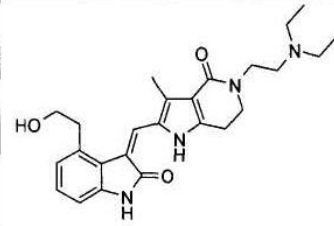
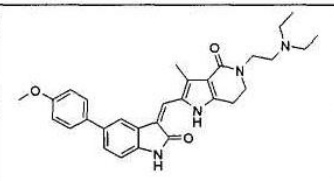
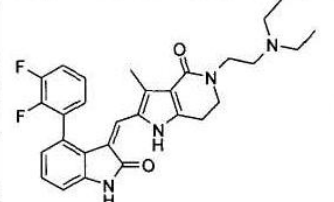
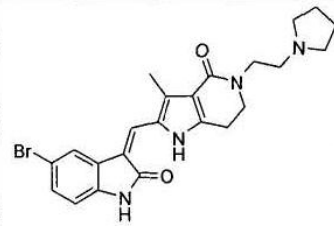
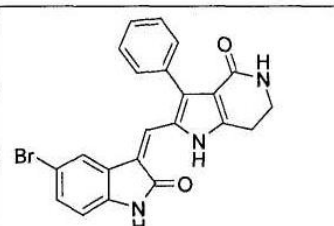
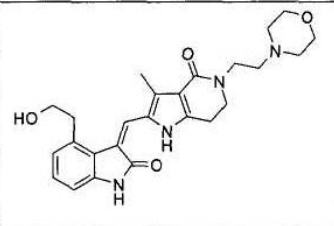
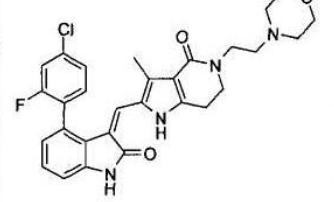
3		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
4		2-(7-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
5		N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}формамід
6		N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід
7		2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
8		N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}формамід
9		N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}ацетамід

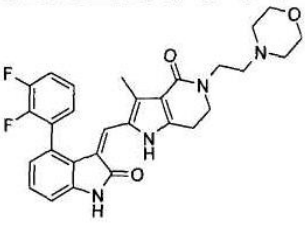
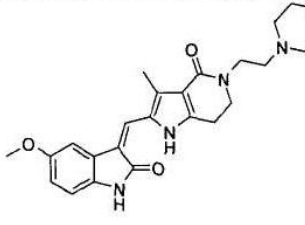
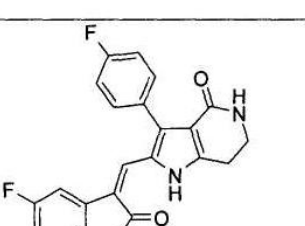
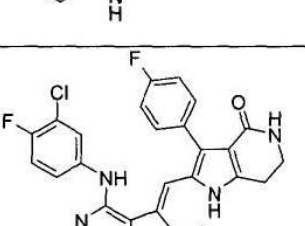
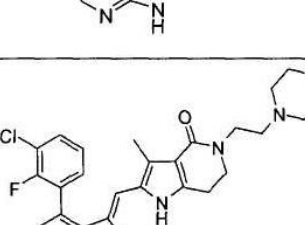
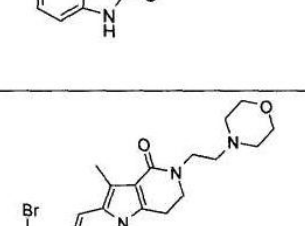
10		N-(3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-метансульфонамід
11		N-(3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)ацетамід
12		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
13		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
14		2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
15		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
16		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

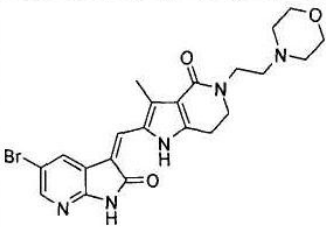
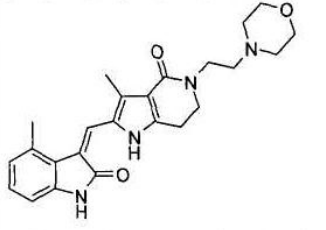
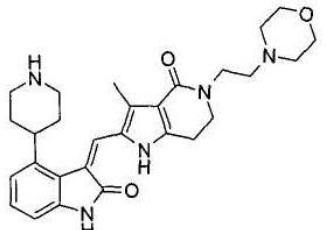
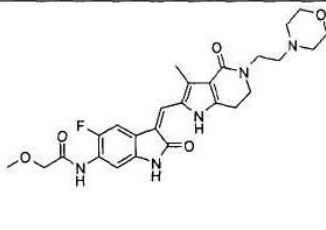
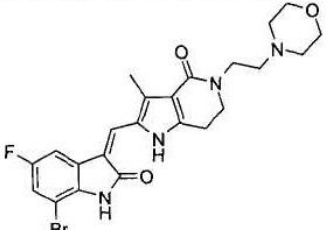
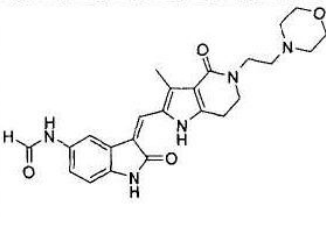
17		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
18		N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-7-іл}ацетамід
19		N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}ацетамід
20		2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
21		2-(7-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
22		N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}-метансульфонамід
23		N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}ацетамід

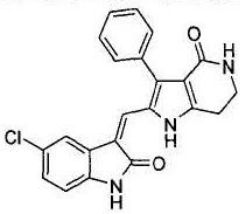
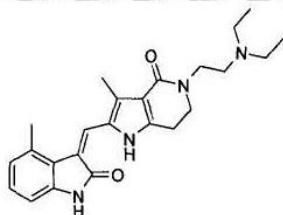
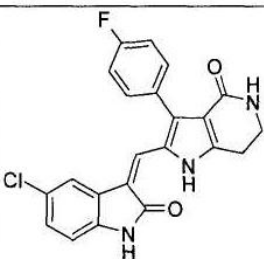
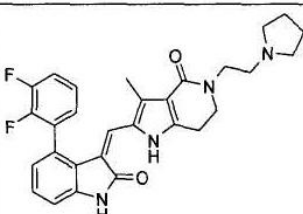
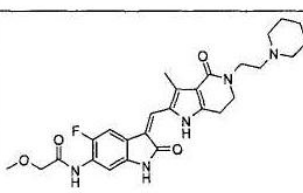
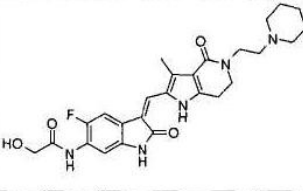
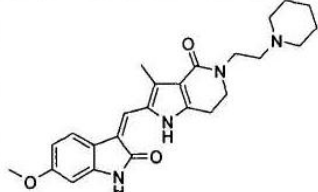
24		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле-н]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
25		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
26		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
27		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
28		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле-н]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
29		N-{3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле-н]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}ацетамід
30		2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

31		5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
32		2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
33		N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід
34		2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
35		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
36		2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

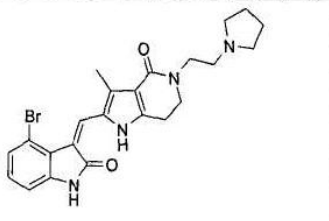
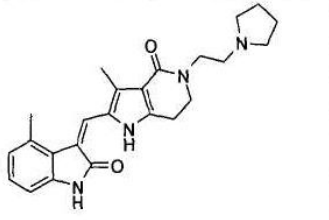
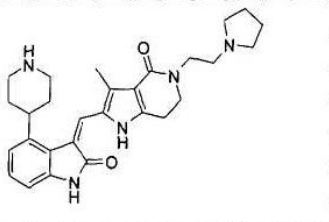
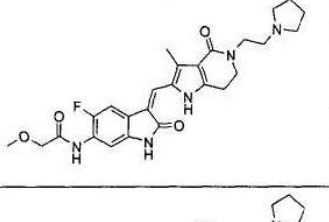
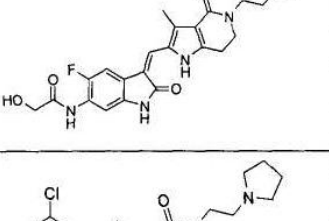
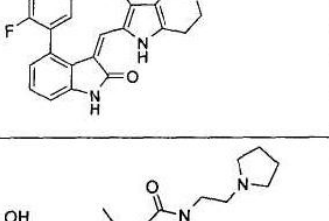
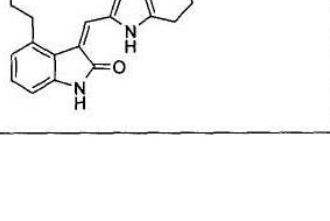
37		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2-гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
38		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[5-(4-метокси-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
39		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
40		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
41		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-он
42		2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
43		2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

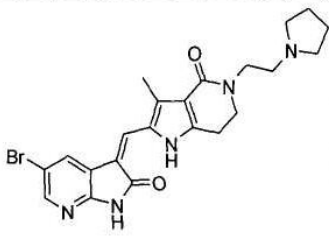
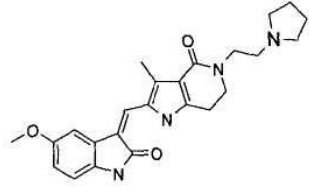
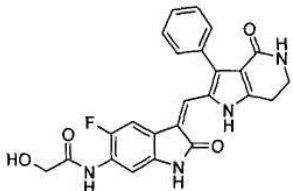
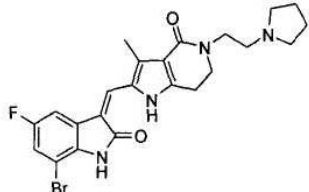
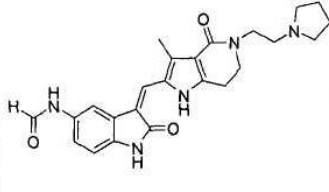
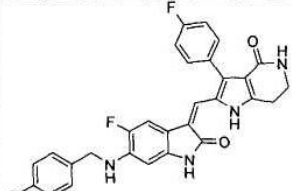
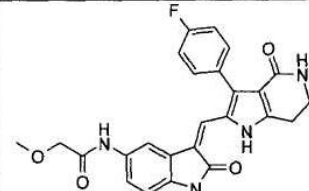
44		2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
45		2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
46		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
47		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
48		2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
49		2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

50		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол-[2,3-b]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
51		3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
52		3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
53		N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід
54		2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
55		N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід

56		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
57		5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
58		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
59		2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
60		N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-метокси-ацетамід
61		N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-гідрокси-ацетамід
62		2-(6-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

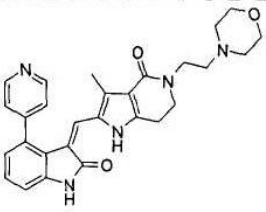
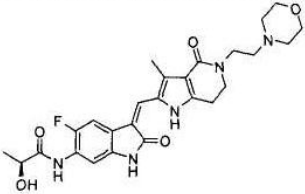
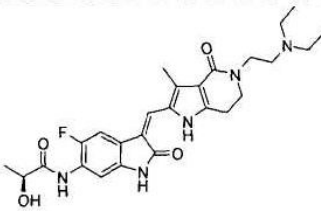
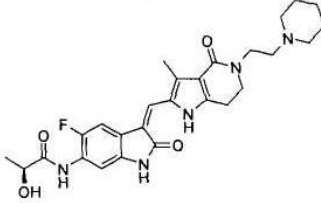
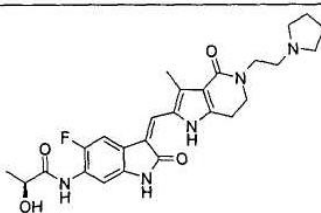
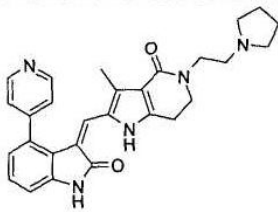
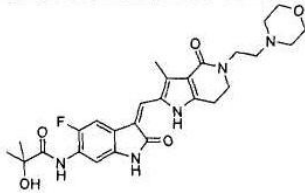
63		2-[4-(2,6-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
64		2-[4-(3-Фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
65		N-{5-Фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід
66		N-{3-[3-(4-Фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-2-гідрокси-ацетамід
67		N-{5-Фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід
68		2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

69		2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
70		3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
71		3-Метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
72		N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід
73		N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилєн]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід
74		2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
75		2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

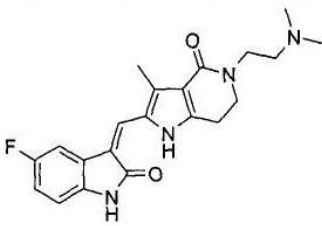
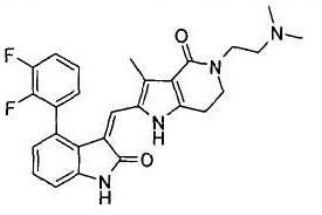
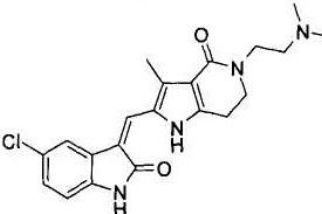
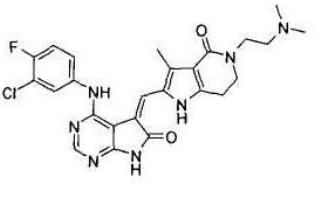
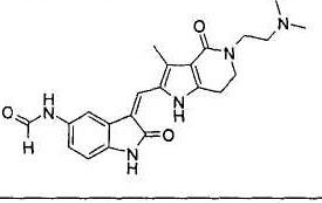
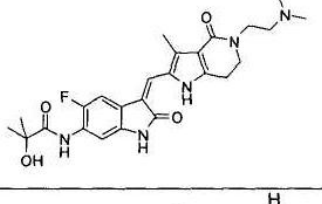
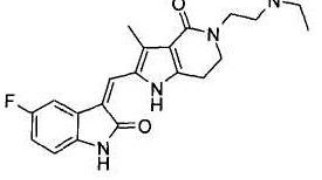
76		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3- <i>b</i>]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-4-он
77		2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-4-он
78		N-[5-Фтор-2-оксо-3-(4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл]-2-гідрокси-ацетамід
79		2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-4-он
80		N-[3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]формамід
81		2-[5-Фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-4-он
82		N-[3-[3-(4-Фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-метокси-ацетамід

83		2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
84		2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
85		2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
86		2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
87		2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
88		3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
89		3-Метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

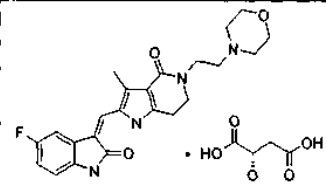
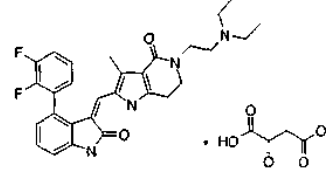
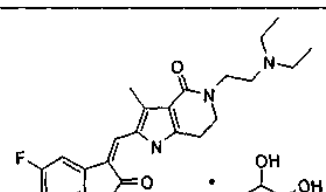
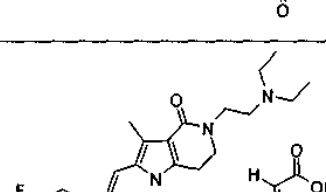
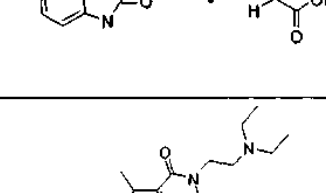
90		2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
91		N-{3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}формамід
92		2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
93		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-б]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
94		2-[5-Фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
95		3-Метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
96		5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

97		3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
98		(S)-N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід
99		(S)-N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід
100		(S)-N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід
101		(S)-N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід
102		3-Метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
103		N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід

104		N-(5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід
105		N-[3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід
106		5-(2-Етиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
107		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
108		2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
109		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
110		2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
111		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

112		5-(2-Диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
113		2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
114		2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
115		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
116		N-{3-[5-(2-Диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}формамід
117		N-{3-[5-(2-Диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід
118		5-(2-Етиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

119		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-гідроксиметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
120		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
121		5-(2-Диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
122		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
123		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он
124		4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он
125		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат

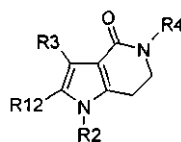
126		2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат
127		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат
128		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону лактат
129		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малеат
130		5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону мезилат

Сполуки приведені тут є тільки прикладом і не повинні розглядатись як обмеження рамок цього винаходу будь-яким чином. Хімічні формули приведені тут можуть проявляти таутомеризм і структурний ізомеризм. Наприклад, сполуки описані тут можуть мати E або Z конфігурацію стосовно подвійного зв'язку, що з'єднує 2-індоліноновий замісник з пірольним замісником або вони можуть бути сумішшю E і Z. Цей винахід охоплює таутомерні або структурні ізомерні форми і їх суміші, які мають здатність модулювати рецептор тирозинкінази, нерецептор тирозинкінази і/або активність серин-треонінкінази і не обмежується будь-якою однією таутомерною або структурно ізомерною формою.

Крім того, фармацевтично прийнятними солями згідно з представленим винаходом є солі утворені представленою сполукою з кислотами, що вибирають з групи, яка містить яблучну кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, хлорводневу кислоту, метансульфонову кислоту, сірчану кисло-

ту, фосфорну кислоту, лимонну кислоту, оцтову кислоту і трифтороцтову кислоту.

В іншому аспекті цей винахід забезпечує сполуку формули (II), яка є проміжною сполукою в синтезі представленої сполуки:



(II)

де:

R₂ вибирають з H, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, алкоксил, арилокси, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ і -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

R₃ вибирають з алкіл, трифторметил, арил і аралкіл; де згаданий алкіл, арил або аралкіл є незалежно заміщеним ще одним галогеном і воднем;

R₄ вибирають з алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, гетероарил, - (CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ і -

$(CH_2)_nNR_9R_{10}$; де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен необов'язково незалежно заміщеним такими групами, що вибирають з групи, яка містить арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер і $-NR_9R_{10}$;

R_9 і R_{10} кожен незалежно вибирають з водень, алкіл, циклоалкіл, гетероарил і гетероциклоалкіл, де згаданий алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і гетероциклоалкіл є кожен незалежно заміщеним ще однією групою такою як алкіл, арил, гідроксил, аміно, амід, амінокарбоніл, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група і карбоксильний естер;

R_9 і R_{10} можуть бути узяті разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюючи 4-8 членні кільця, де 5-8 членні кільця можуть також необов'язково містити один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, S, і утворені 4-8 членні кільця є необов'язково заміщеними такими групами, як алкіл, арил, гетероарил, галоалкіл, галоалкоксил, гідроксил, аміно, амід, ціано, алкоксил, арилокси, аміноалкіл, гідроксиалкіл, гетероциклоалкіл, карбоксильна група, карбоксильний естер, галоген і $-NR_9R_{10}$;

R_{11} є водень або алкіл;

R_{12} є водень або альдегід;

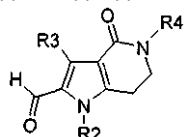
n є 2-6; і

r є 1-6; або

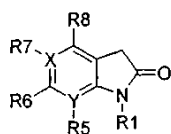
її фармацевтично прийнятні солі або стереоізомер.

В іншому аспекті, цей винахід стосується способу одержання сполуки формули (I):

що включає реакцію оксиіндолу з альдегідом або кетоном в присутності основи, включаючи піперидин або триетиламін, в розчиннику 1-2 мл/моль 2-оксиіндолу, і суміш потім нагрівають протягом від приблизно 2 до приблизно 12 годин, де альдегід має наступну структуру:

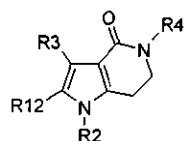


і оксиіндол має наступну структуру:



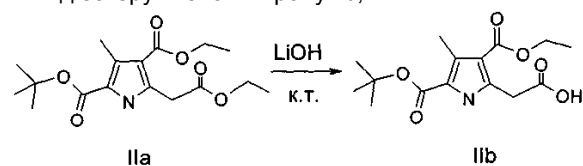
де, значення R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 і R_8 є такими ж самими як визначено відповідно вище.

В іншому аспекті, цей винахід стосується способу одержання проміжної сполуки формули (II), що включає:

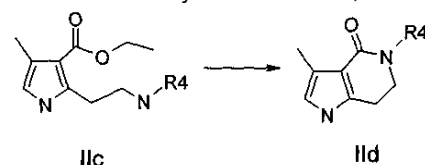


(II)

селективний гідроліз триестер піролу IIa першою основою при певній температурі з одержанням діестеру кислоти піролу IIb; і



нагрівання естеру піроламіну IIc з другою основою в розчиннику з одержанням циклізованого продукту пірол конденсованого лактаму IId, розчинником є толуол або гліколь;



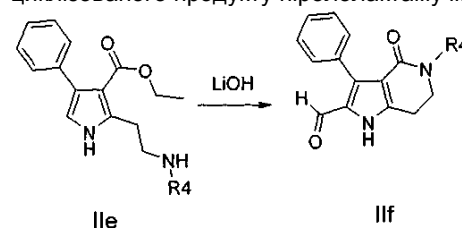
де, згадану першу основу вибирають з водного гідроксиду літію, гідроксиду натрію або гідроксиду калію; і згадану другу основу вибирають з гідроксиду літію, триетиламіну, *t*-BuOK або триметилалюмінію; і значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими як визначено вище; температура селективного гідролізу триестерпіролу IIa становить 10°C – 50°C .

Крім того, цей винахід стосується способу одержання проміжної сполуки формули (II), що включає:



(II)

нагрівання естеру піроламіну IIe з основою в 95% етанолі до температури реакції з утворенням циклізованого продукту пірололактаму IIf;



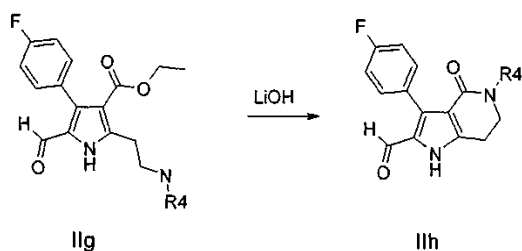
де згадану основу вибирають з гідроксиду літію або карбонату калію; і значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими як визначено в пункті 8, і температура реакції становить 35°C – 80°C .

Крім того, цей винахід стосується способу одержання проміжної сполуки формули (II), що включає:



(II)

нагрівання естеру піроламіну IIg з основою в 95% етанолі до температури реакції з утворенням циклізованого продукту пірололактаму IIh;

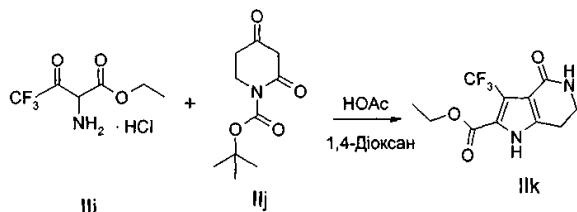


де згадану основу вибирають з гідроксиду літію, карбонату калію; і значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими як визначено в пункті 8, і температура реакції становить 35°C – 80°C .

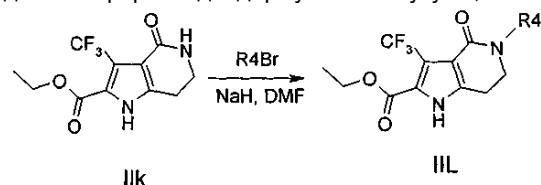
Крім того, цей винахід стосується способу одержання проміжної сполуки формули (II), що включає:



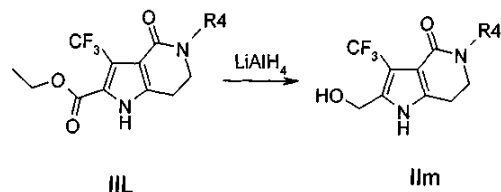
взаємодію естеру трифторметиламіну III і лактамового кетону IIj в оцтовій кислоті згідно з циклізацією Кнорра з одержанням трифторметилпірол-лактаму IIIk



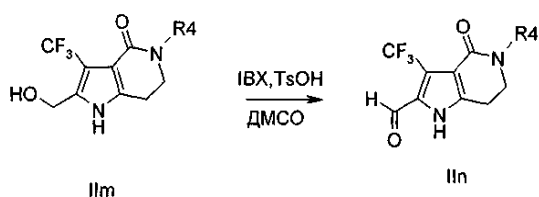
селективне алкілювання трифторметилпірол-лактаму IIIk використовуючи гідрид натрію і $R_4\text{Br}$ в диметилформаміді одержуючи сполуку IIIl;



взаємодію сполуки IIIl з відновлюваним агентом, таким як алюмогідрид літію або DIBAL-H в тетрагідрофурані або дихлорметані при певній температурі з одержанням гідроксипірол-лактаму IIIm;



окислення гідроксипірол-лактаму IIIm використовуючи 2-йодоксибензойну кислоту, як окисник, і паратолуолсульфонову кислоту в ДМСО з одержанням альдегідпірол-лактаму IIIn;



де значення R_2 , R_3 , R_4 і R_{12} є такими ж самими як визначено в пункті 8, і температура циклізації Кнорра становить 100°C – 140°C , температура відновлення становить -5°C – 25°C .

Інший аспект цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить одну або більше сполук(а) формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятні носії.

Інший аспект цього винаходу стосується лікування ссавця від протеїнкінази-залежного розладу, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ, що включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості представленої сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної композиції. Де протеїнкіназами є принаймні одна, що вибирають з групи, яка містить EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr і Yrk, також як і їх аберантні форми. Переважно, протеїнкіназами є принаймні одна, що вибирають з групи, яка містить HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, також як і їх аберантні форми, включаючи мутантні форми і алельні варіанти. Крім того, згаданим ссавцем є людина.

Більш переважно, протеїнкінази-залежні розлади вибирають з групи, що містить лейкемію, особливо хронічну мієлогенну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію з мієлодисплазією з трьома лініями диференціювання, гостру лімфобластичну лейкемію, мієлодиспластичний синдром, лейкемію з різними лініями диференціювання; різні солідні пухлини включаючи доброякісні або особливо злоякісні типи, переважно саркома, гастроінтестинальні стромальні пухлини, семінома, карциноїди, пухлини тучних клітин, карцинома легенів, бронхіальна карцинома, семіноми, дисгермінома, тестикулярна інтраепітеліальна неоплазія, меланома, карцинома грудей, нейробластома, папілярна/фолікулярна тіроїдна карцинома, злоякісна лімфома, лімфома не-Ходжкіна, множинна ендокринна неоплазія типу 2, феохромоцитома, тіроїдна карцинома, паратіроїдна гіперплазія/аденома, карцинома грудей, рак товстої кишки, колоректальна аденома, рак яєчників, рак грудей, карцинома простати, гліобластома, пухлина мозку, карцинома простати включаючи аденокарциному і метастази кісток, злоякісна гліома, (анапластична астроцитома/гліобластома, панкреатичний рак, злоякісна плевральна мезотеліома, гемангіобластома, гемангіома, карцинома нирок, печінки, надниркових залоз, міхура, шлунку включаючи шлункові пухлини, прямої кишки, вагіни, шийки, ендометрію, множинна мієлома, пухлини шиї і голови, включаючи неоплазію, особливо епітеліального характеру, злоякісний нефросклероз; інші гіперплазії або проліферативні розлади,

включаючи мастоцитоз, пов'язаний мієлопроліферативний синдром, пігментна кропивниця, епідермальна гіперпроліферація, особливо псоріаз; гіперплазія простати; запальні захворювання, особливо ревматоїдні або ревматичні запальні захворювання, переважно артрит, більш переважно ревматоїдний артрит, інші хронічні запальні розлади, включаючи хронічну астму, артеріальний або пост-трансплантатний атеросклероз, інші захворювання пов'язані з розрегульованим ангіогенезом включаючи фіброз, ангіогенез, проліферація гладких м'язів в кровоносних судинах, включаючи стеноз або рестеноз після ангіопластики; ретинопатія, макулярна дегенерація, інші хвороби очей, особливо діабетична ретинопатія або неоваскулярна глаукома; ренальні захворювання включаючи гломерулонефрит; діабетична нефропатія; запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, тромботичний мікроангіопатичний синдром; відторгнення трансплантату або гломерулопатія; фібротичні захворювання включаючи цироз печінки; мезангіальні клітино-проліферативні захворювання і ушкодження нервової тканини; і/або із захворювань, що відповідають на дію згаданої сполуки або фармацевтично прийнятних солей як імуносупресантів, як допомога при самостійно загоюваних ранах, і для лікування вікових плям і контактного дерматиту. Переважно, згаданим протеїнкіназа-залежним розладом є рак. Де згаданим раком є, принаймні, один рак, що вибирають з групи, яка містить рак легенів, рак кісток, панкреатичний рак, рак шкіри, рак голови або шиї, шкіра або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яйчників, ректальний рак, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стровоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паратиреоїдних залоз, рак надниркових залоз, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитна лімфома, рак міхура, рак нирки або сечоводу, карцинома ренальних клітин, карцинома тазу, неоплазма центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлина спинного мозку, гліома стоволової частини мозку, пітуїтарна аденома, і їх комбінації. Переважно, згаданий рак вибирають з гастроінтестинальних стромальних пухлин, карциноми ренальних клітин, раку молочної залози, колоректального раку, немілоклітинного раку легенів, нейроендокринної пухлини, раку щитовидної залози, мілоклітинного раку легенів, мастоцитозу, гліоми, саркоми, гострої мієлоїдної лейкемії, раку простати, лімфоми і їх комбінацій.

Крім того, представлений спосіб також включає спільне введення принаймні одного протипухлинного агента, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандрогени і їх суміші.

В ще одному іншому аспекті, цей винахід стосується способу модулювання протеїнкінази, що включає контактування згаданої протеїнкінази із сполукою формули (I), або пролікарської формою, або фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули (I). В переважному втіленні, протеїнкіназа-залежний розлад відповідає модулюванню, особливо інгібуванню, протеїнкінази, що вибирають з групи, яка містить рецептори тирозинкінази (RTKs), нерцептори протеїнтірозинкінази (CTKs) і серин/треонінпротеїнкіназ (STKs). Зокрема, використання сполук формули (I) може відбуватись *in vitro* або *in vivo*. В іншому переважному втіленні, протеїнкіназа-залежний розлад відповідає на модулювання, особливо інгібування, однієї з ряду протеїнкіназ, що вибирають з EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr і Yrk, також як і їх аберантні форми, такі як мутантні форми і алельні форми.

В ще одному іншому аспекті, цей винахід стосується способу лікування ссавця від протеїнкіназа-залежного розладу, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ, що включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості представленої сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної композиції. В переважному втіленні, ссавцем є людина. В іншому переважному втіленні, протеїнкіназа-залежний розлад відповідає на модулювання, особливо інгібування, однієї або більше протеїнкіназ, особливо, принаймні, однієї, що вибирають з групи, яка містить PDGFR, VEGFR-2, EGFR, HER-2, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, також як і їх аберантні форми, такі як мутантні форми або алельні варіанти.

В ще одному іншому аспекті, винахід стосується способу лікування ссавця від протеїнкіназа-залежного розладу, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнкіназ, що включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості представленої сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної композиції. Де один або більше протеїнкіназа-залежних розладів вибирають з групи, що містить лейкемію, особливо хронічну мієлогенну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру мієлоїдну лейкемію з мієлодисплазією з трьома лініями диференціювання, гостру лімфобластичну лейкемію, мієлодиспластичний синдром, лейкемію з різними лініями диференціювання; різні (особливо первинні, але також похідні) солідні пухлини (включаючи доброякісні або особливо злоякісні типи), переважно саркома, гастроінтестинальні стромальні пухлини, семінома, карциноїди, пухлини тучних клітин, карцинома легенів, бронхіальна карцинома, семіноми, дисгерміноми, тестикулярна інтраепітеліальна неоплазія, меланома, карцинома молочної залози, нейробластома, папілярна/фолікулярна тіроїдна карцинома, злоскісна лімфома, лімфома не-Ходжкіна, множинна ендокринна неоплазія типу 2, феохромоцитом, тіроїдна карцинома, паратіроїдна гіперплазія/аденома, карцинома молочної залози, рак товстої кишки, колоректальна аденома, рак яйчни-

ків, рак молочної залози, карцинома простати, гліобластома, пухлина мозку, карцинома простати (включаючи аденокарциному і метастази кісток), злоякісна гліома, (анapластична астроцитом/гліобластома, рак підшлункової залози, злоякісна плевральна мезотеліома, гемангіобластома, гемангіома, карцинома нирок, печінки, надниркових залоз, міхура, шлунку (включаючи пухлини шлунку), прямої кишки, вагіни, шийки, ендометрію, множинна мієлома, пухлини шиї і голови, включаючи неоплазію, особливо епітеліального характеру, злоякісний нефросклероз; інші гіперплазії або проліферативні розлади, включаючи мастоцитоз, пов'язаний мієлопроліферативний синдром, пігментна кропивниця, епідермальна гіперпроліферація, особливо псоріаз; гіперплазія простати; запальні захворювання, особливо ревматоїдні або ревматичні запальні захворювання, переважно артрит, більш переважно ревматоїдний артрит, інші хронічні запальні розлади, включаючи хронічну астму, артеріальний або пост-трансплантаційний атеросклероз, інші захворювання пов'язані з розрегульованим ангіогенезом включаючи фіброз (переважно легеневої, але також інші типи фіброзу, особливо ренальний фіброз), ангіогенез, проліферація гладких м'язів в кровоносних судинах, включаючи стеноз або рестеноз після ангіопластики; ретинопатія, макулярна дегенерація, інші хвороби очей, особливо діабетична ретинопатія або неоваскулярна глаукома; ренальні захворювання включаючи гломерулонефрит; діабетична нефропатія; запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, тромботичний мікроангіопатичний синдром; відторгнення трансплантату або гломерулоретінопатія; фібротичні захворювання включаючи цироз печінки; мезангіальні клітино-проліферативні захворювання і ушкодження нервової тканини; і/або із захворювань, що відповідають на дію згаданої сполуки або фармацевтично прийнятних солей як імуносупресантів, як допомога при самостійно загоюваних ранах, і для лікування вікових плям і контактного дерматиту. В переважному втіленні, згаданим протеїназа-залежним розладом є рак, що вибирають з групи, яка містить рак легень, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчників, ректальний рак, мілкоклетинний рак легень, карцинома сквамозних клітин, астроцитом, саркома Капоші, гліобластома, немілкоклетинний рак легень, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак молочної залози, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак малої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паратиреоїдних залоз, рак надниркових залоз, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитна лімфома, рак міхура, рак нирки або сечоводу, карцинома ренальних клітин, карцинома тазу, неоплазма центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлина спинного мозку, гліома стоволової частини мозку, пітuitarна аденома, і їх комбінації. Переважно, згаданий рак вибирають з гастроінтес-

тинальних стромальних пухлин, карциноми ренальних клітин, раку молочної залози, колоректального раку, немілкоклетинного раку легень, нейроендокринної пухлини, раку щитовидної залози, мілкоклетинного раку легень, мастоцитозу, гліоми, саркоми, гострої мієлоїдної лейкемії, раку простати, лімфоми і їх комбінацій.

В іншому аспекті, цей винахід стосується способу лікування або виготовлення медикаменту для лікування у свавця протеїназа-залежного розладу, що вибирають з групи, що містить діабет, аутоімунний розлад, гіперпроліферативний розлад, рестеноз, фіброз, псоріаз, хвороба вон Хіппеля-Ліндау, остеоартрит, ревматоїдний артрит, ангіогенез, запальний розлад, імунологічний розлад, кардіоваскулярний розлад і розлад центральної нервової системи.

В іншому аспекті, цей винахід стосується способу, що включає спільне введення фармацевтичної композиції, що містить один або більше сполук(а) формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятних експієнтів з принаймні одним протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандрогени і їх суміші.

Також в одному з аспектів цього винаходу описані тут сполуки або їх солі можуть об'єднуватися з іншими терапевтичними агентами для лікування захворювань і розладів, що тут обговорюються вище. Наприклад, сполука або сіль цього винаходу може бути об'єднана з алкілувальними агентами, такими як фторурацил (5-FU) окремо або в комбінації ще з леуковорином; або іншими алкілувальними агентами, такими як, без обмеження, інші аналоги піримідину, такі як UFT, капецитабін, гемцитабін і цитарабін, алкілсульфонати, наприклад, бусульфат (що використовується при лікуванні хронічної гранулоцитної лейкемії), імпросульфат і піпосульфат; азириди, наприклад, бензодепа, карбохон, метиредепа, уредепа; етиленіміни і метилмеламіни, наприклад, алтретамін, триетилмеламін, триетилфосфосфосфамід, триетилфосфосфосфамід і триметилполмеламін; і азотисті іприти, наприклад, хлорамбуцил (що використовується при лікуванні хронічної лімфоцитної лейкемії, первинної макроглобулінемії і лімфоми неХоджкіна), циклофосфамід (що використовується при лікуванні хвороби Ходжкіна, множинної мієломи, нейробластоми, раку молочної залози, рак яєчників, раку легень, пухлини Вірлна і рабдіоміосаркоми), естрамустин, іфосфамід, новембріцин, преднімустин і урациловий іприт (що використовується при лікуванні первинного тромбоцитозу, лімфоми не-Ходжкіна, хвороби Ходжкіна і раку яєчників); і триазини, наприклад, дакарбазин (що використовується при лікуванні саркомою м'якої тканини). Крім того, сполука або сіль цього винаходу може, як очікується, мати зцілюючу дію в комбінації з іншими антиметаболітними хемотерапевтичними агентами, такими як, без обмеження,

аналоги фолієвої кислоти, наприклад, метотрексат (що використовується при лікуванні гострої лімфоцитної лейкемії, хоріокарциноми, фунгоїдної гранулеми, раку молочної залози, раку голови і шиї і остеогенної саркоми) і птероптерин; і аналоги пурину, такі як меркаптопурин і тіогуанін, які знайшли застосування при лікуванні гострого гранулоциту, гострого лімфоциту і хронічної гранулоцитної лейкемії.

Також очікується, що сполука або сіль цього винаходу, може демонструвати ефективність в комбінації з природним продуктом на основі хемотерапевтичних агентів, таких як, без обмеження, алкалоїди вінка, наприклад, вінбластин (що використовується при лікуванні раку молочної залози і тестикулярного раку), вінкрисин і віндезин; епіподофілотоксини, наприклад, етопозид і теніпозид, обидва з яких є корисними при лікуванні тестикулярного раку і саркоми Капосі; антибіотичні хемотерапевтичні агенти, наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, мітоміцин (що використовується при лікуванні раку шлунку, шийки, товстої кишки, молочної залози, міхура і підшлункової залози), дактиноміцин, темозоломід, плікаміцин, блеоміцин (що використовується при лікуванні раку шкіри, стравоходу і сечостатевого тракту); і ферментні хемотерапевтичні агенти, такі як L-аспарагіназа. На додаток до сказаного вище, очікується, що сполука або сіль цього винаходу, можуть мати зцілюючу дію при використанні в комбінації з координаційними комплексами платини (цисплатини, і т.і.); заміщені сечовини, такі як гідроксисечовина; похідні метилгідразину, наприклад; прокарбаїн; адренокортикоїдні суспензанти, наприклад, мітотан, аміноглутетимід; і гормони і антагоністи гормону, такі як адренокортикостероїди (наприклад, преднізон), прогестини (наприклад, гідроксипрогестерон, капроат); естрогени (наприклад, діетилstilбестерол); антиестрогени, такі як тамоксифен; іrogeni, наприклад, пропіонат тестостерону; і інгібітори ароматази (такі як анастрозол.) Накінець, очікується, що комбінація сполуки цього винаходу може бути особливо ефективною в комбінації з мітоксантроном або паклітакселем для лікування солідних пухлин або лейкемії, таких як, без обмеження, гостра мієлогенна (нелімфоцитарна) лейкемія. Описаний вище спосіб може здійснюватися в комбінації з хемотерапевтичним агентом, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антигормони, антиангіогенні агенти, такі як MMP-2, MMP-9 і інгібітори COX-2 і антиандроєни.

В ще одному іншому аспекті, цей винахід також стосується способу ідентифікації хімічної сполуки, що модулює каталітичну активність протеїнази, шляхом контактування клітин, що експресують згадану протеїназу, із згаданою сполукою і наступного контролю дії на згадані клітини.

Інший аспект цього винаходу також стосується сполуки або її фармацевтично прийнятних солей згідно з цим винаходом, де сполуки формули (I) є вільною соною або кислотноадитивними соля-

ми, де солі містять малат, лактат, малеат, гідроклорид, мезилат, сульфат, фосфат, цитрат, ацетат, трифторацетат.

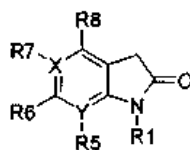
Інший аспект цього винаходу також стосується застосування представленої сполуки для одержання лікарських засобів для лікування протеїнази-на-залежного розладу у ссавця, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнази. Де лікарські засоби об'єднуються з іншим протипухлинним агентом, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандроєни і їх суміші для лікування протеїнази-залежного розладу.

Інший аспект цього винаходу також стосується застосування представленої композиції для одержання медикаменту для лікування протеїнази-залежного розладу у ссавця, що відповідає на модулювання однієї або більше протеїнази. Де згадана композиція також містить протипухлинний агент, що вибирають з групи, яка містить мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, антитіла, цитотоксичні агенти, антигормони, антиандроєни і їх суміші для лікування протеїнази-залежного розладу.

Визначення

Якщо не вказано інше, наступні терміни, що використовуються в описі і пунктах формули, мають значення, що обговорюються нижче. Крім того, багато груп визначених тут можуть бути необов'язково заміщеними. Перелік в цьому розділі визначень типових замісників є прикладом і не призначений для обмеження замісників визначених де б то не було в межах цього опису і формули.

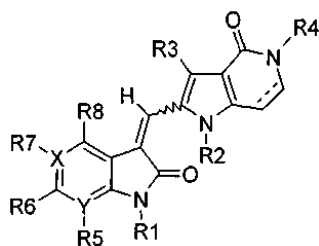
Терміни "індолінон", "2-індолінон" і "індолін-2-он", що використовуються тут по черзі, стосуються молекули, що має хімічну структуру:



"Пірол" стосується молекули, що має хімічну структуру:



"Пірол-заміщений 2-індолінон" і "3-піролідініл-2-індолінон", що використовуються тут по черзі, стосуються хімічної сполуки, що має загальну структуру показану у формулі (I):



(I)

"Алкіл" стосується насиченого аліфатичного вуглеводного радикалу включаючи нерозгалужені і розгалужені групи з 1-20 атомами вуглецю (у всіх випадках числовий інтервал; наприклад "1-20" встановлений тут означає, що група, в цьому випадку алкільна група, може містити 1 атом вуглецю, 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, і т.д. до і включаючи 20 атомів вуглецю). Алкільні групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, відносяться до нижчих алкільних груп. Коли згадані нижчі алкільні групи не містять замісників, вони відносяться до незаміщених нижчих алкільних груп. Більш переважно, алкільна група є алкілом середнього розміру з 1-10 атомами вуглецю наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, пентил, і т.і.. Найбільш переважно, вона є нижчим алкілом з 1-4 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, або трет-бутил, і т.і.. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил. Коли заміщений, груп(а) замісників є переважно одна або більше, більш переважно одна-три, навіть більш переважно один або два замісник(и), що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкокси, арил необов'язково заміщений однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, арилокси необов'язково заміщений однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 6-членний гетероарил, що має від 1 до 3 атомів азоту в кільці, вуглеці в кільці є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 5-членний гетероарил, що має від 1 до 3 гетероатомів, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту в групі є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного гало-

ген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 5-або 6-членна гетероаліциклічна група, що має від 1 до 3 гетероатомів, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту (якщо присутні) в групі є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного гало-ген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, меркапто, (незаміщений нижчий алкіл)тіо, арилтіо необов'язково заміщений однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного гало-ген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, ціано, ацил, тіоацил, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, N-сульфонамідо, S-сульфонамідо, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, і $-NR'R''$, де R' і R'' незалежно вибирають з групи, що містить водень, незаміщений нижчий алкіл, тригалометил, незаміщений (C_3-C_6)циклоалкіл, незаміщений нижчий алкеніл, незаміщений нижчий алкініл і арил необов'язково заміщений однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси.

Переважно, алкільна група є заміщеною одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить гідрокси, 5-або 6-членну гетероаліциклічну групу, що має від 1 до 3 гетероатомів, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту (якщо присутні) в групі є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного гало-ген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 5-членний гетероарил з 1-3 гетероатомами, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту в групі є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного гало-ген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 6-членний гетероарил з 1-3 атомами азоту в кільці, атоми вуглецю в кільці є необов'язково заміщеними однією або більше груп, переважно однією, двома або трьома групами, якими є незалежно один від одного галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, або $-NR'R''$, де R' і R'' незалежно вибирають з групи, яка містить водень, незаміщений нижчий алкіл. Навіть більш переважно алкільна група є заміщеною одним або двома замісниками, якими є незалежно один від одного гідрокси, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, піролідіно, піперидино, морфоліно, піперазіно, 4-нижчий алкілпіперазіно, феніл, імідазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, оксазоліл, триазиніл і т.і..

"Алкеніл" стосується аліфатичного вуглеводного, що має принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, включаючи нерозгалужені, розгалужені або циклічні групи, що мають принаймні

один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Переважно, алкенільна група має 2-20 атомів вуглецю (у всіх випадках числовий інтервал; наприклад, "2-20" встановлений тут означає, що група, в цьому випадку алкенільна група, може містити 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, і т.д. до і включаючи 20 атомів вуглецю). Більш переважно, алкеніл середнього розміру має 2-10 атомів вуглецю. Найбільш переважно, нижчий алкеніл має 2-6 атомів вуглецю. Алкенільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_nR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил.

"Алкініл" стосується аліфатичного вуглеводню, що має принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Переважно, алкінільна група має 2-20 атомів вуглецю (у всіх випадках числовий інтервал; наприклад, "2-20" встановлений тут означає, що група, в цьому випадку алкінільна група, може містити 2 атоми вуглецю, 3 атоми вуглецю, і т.д. до і включаючи 20 атомів вуглецю). Більш переважно, алкініл середнього розміру має 2-10 атомів вуглецю. Найбільш переважно, нижчий алкініл має 2-6 атомів вуглецю. Алкінільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_nR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил.

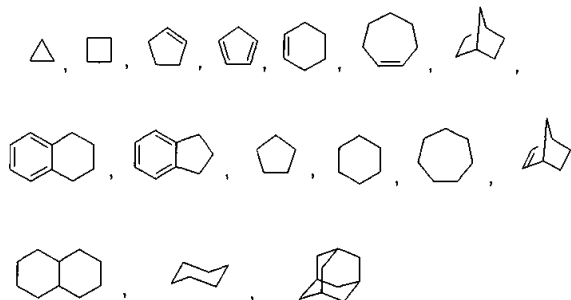
"Арил" стосується повністю вуглецевих моноциклічних або конденсованих поліциклічних (тобто, кільця, які ділять сусідні пари атомів вуглецю) груп з 1-12 атомами вуглецю, що мають повністю кон'юговану пі-електронну систему. Прикладами, без обмеження, арильних груп є феніл, нафталеніл і антарценіл. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, більш переважно один, два або три, навіть більш переважно один або два, що незалежно вибирають з групи, яка містить незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкокси, меркапто, (незаміщений нижчий алкіл)тіо, ціано, ацил, тіоацил, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, N-сульфонамідо, S-сульфонамідо, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, і $-NR'R''$, з R' і R'' такими як визначено вище. Переважно, арильна група є необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з галоген, незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл,

гідрокси, меркапто, ціано, N-амідо, моно або діалкіламіно, карбокси або N-сульфонамідо.

"Циклоалкіл" стосується 3-8 членного повністю вуглецевого моноциклічного кільця, повністю вуглецевого 5-членного/6-членного або 6-членного/6-членного конденсованого біциклічного кільця або багатоциклічного конденсованого кільця ("конденсована" циклічна система означає, що кожне кільце в системі ділить сусідню атомів вуглецю з іншим кільцем в системі), де одне або більше кільць може містити один або більше подвійних зв'язків, але жодне з кільць не має повністю кон'югованої пі-електронної системи.

Прикладами, без обмеження, циклоалкільних груп є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексادیєн, адамантан, циклогептан, циклогептатрієн і т.і. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_nR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше, більш переважно один або два замісники, що незалежно вибирають з групи, яка містить незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкокси, арил необов'язково заміщений однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, арилокси необов'язково заміщений однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 6-членний гетероарил з 1-3 атомами азоту в кільці, вуглеці кільця є необов'язково заміщеними однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 5-членний гетероарил з 1-3 гетероатомами, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту групи є необов'язково заміщеними однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, 5-або 6-членна гетероаліциклічна група з 1-3 гетероатомами, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку, атоми вуглецю і азоту (якщо присутні) в групі є необов'язково заміщеними однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, меркапто, (незаміщений нижчий алкіл)тіо, арилтіо необов'язково заміщений однією або більше, переважно однією або двома групами, незалежно одна від одної, галоген, гідро-

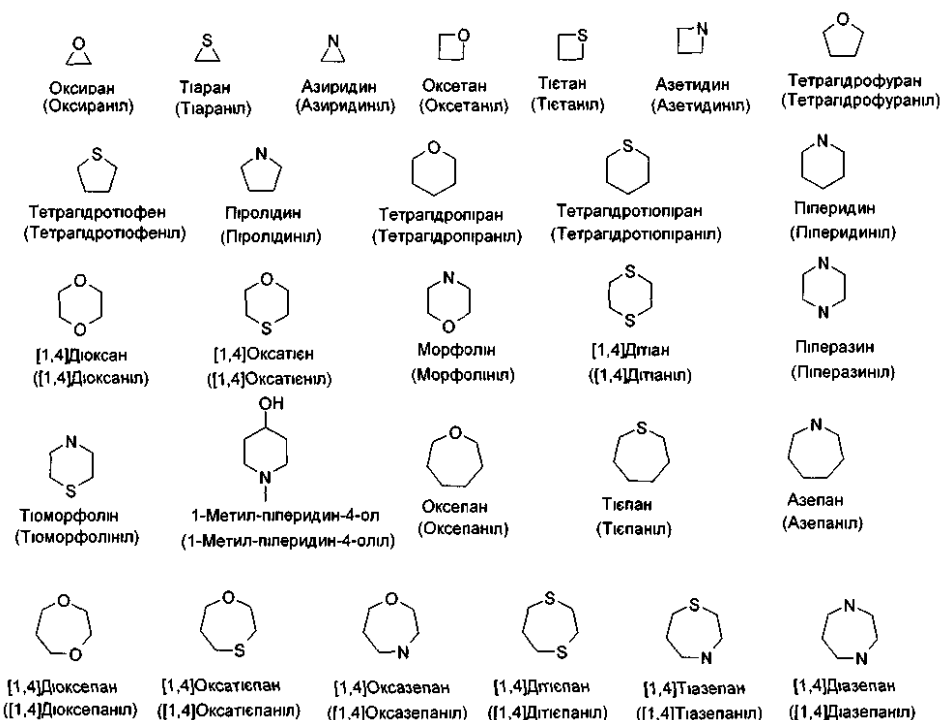
кси, незаміщений нижчий алкіл або незаміщений нижчий алкокси, ціано, ацил, тіоацил, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, N-сульфонамідо, S-сульфонамідо, R'S(O)-, R'S(O)₂-, -C(O)OR', R'C(O)O-i -NR'R'', де R' і R'' є такими як визначено вище. Ілюстративними прикладами циклоалкілу є похідні від, але не обмежується наступними:



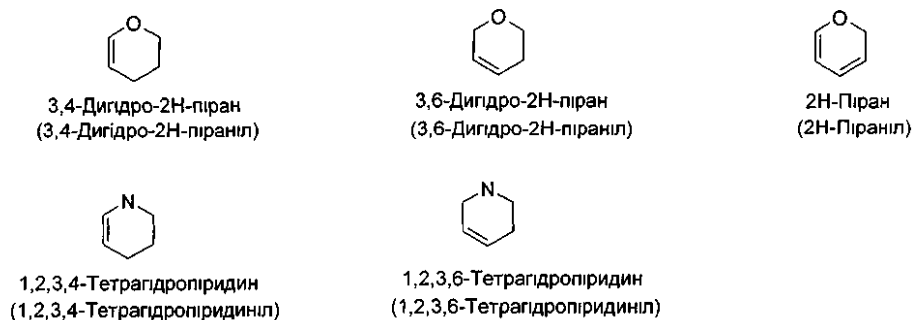
"Гетероциклічне кільце" або "гетероцикл" сто-сується моноциклічної або конденсованої цикліч-

ної групи, що має в кільці(ях) один або більше атомів, що вибирають з групи, яка містить азот, кисень і сірку. Кільця також можуть мати один або більше подвійних зв'язків. Однак, кільця можуть мати або можуть не мати повністю кон'югованої пі-електронної системи. Гетероциклічне кільце може бути заміщеним або незаміщеним. Гетероциклічне кільце може містити одну або більше оксогруп. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, гідроксил, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN, -NO₂, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил.

Прикладами придатно насичених гетероаліциклічних груп є, але не обмежується.



Прикладами придатних частково ненасичених гетероаліциклічних груп є, але не обмежується:

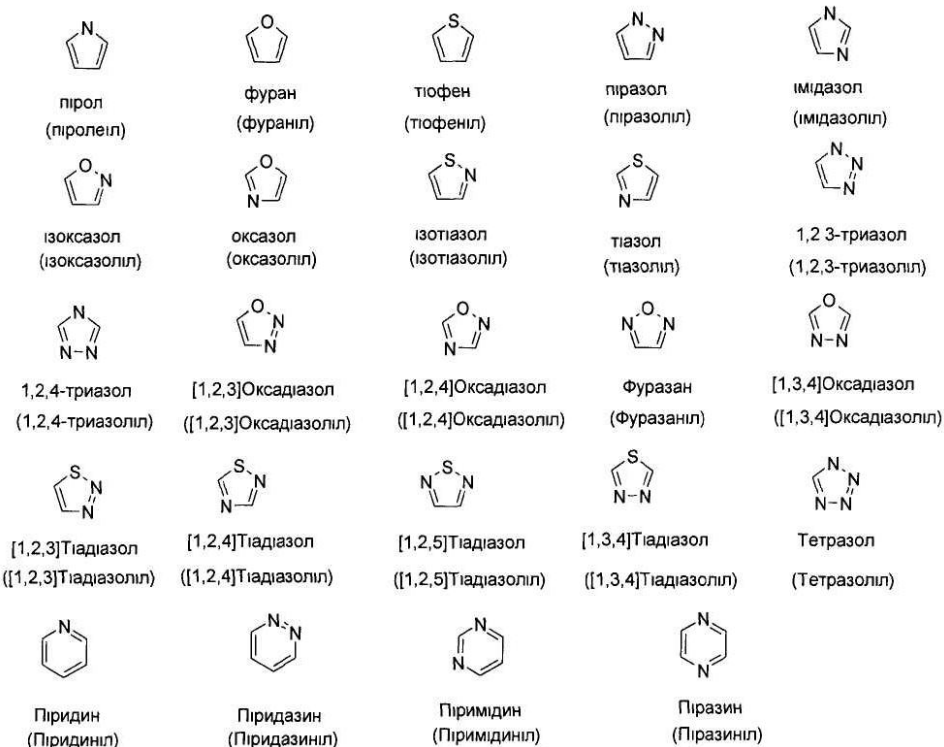


"Гетероарил" стосується моноциклічної або конденсованої циклічної (тобто, кільця, якої ділять сусідню пару атомів) групи з 5-12 кільцевими атомами, що містить один, два, або три кільцевих гетероатомів, які вибирають з N, O або S, кільцевими атомами, що залишились, є C, і, крім того, має повністю кон'юговану пі-електронну систему. Прикладами, без обмеження, незаміщених гетероарильних груп є пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тіазол, піразол, піридин, піримідин, хінолін, ізохінолін, пурин і карбазол. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Коли заміщена, групою(ами) замісником є переважно один або більше замісників, що індивідуально вибирають з галоген, гідроксил, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, тіокарбоніл, перфторалкіл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, силіл, амоній, галоалкоксил, алкіл, циклоалкіл, гетероцикло, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил. Коли замі-

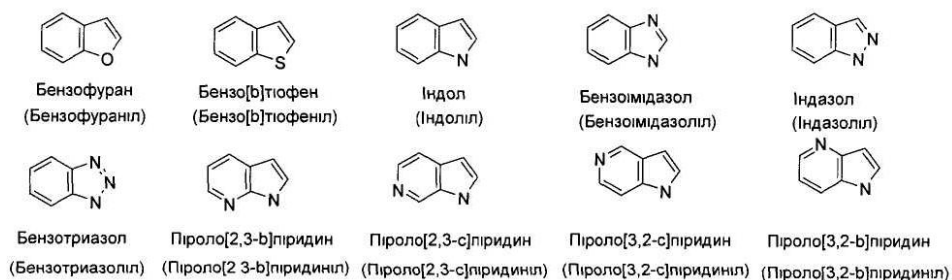
щена, групою(ами) замісником є переважно один або більше, більш переважно один або два замісники, що незалежно вибирають з групи, яка містить незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл, галоген, гідрокси, незаміщений нижчий алкокси, меркапто, (незаміщений нижчий алкіл)тіо, ціано, ацил, тіоацил, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, Неульфонамідо, S-сульфонамідо, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, і $-NR'R''$, де R' і R'' є такими як визначено вище. Переважно, гетероарильна група є необов'язково заміщеною одним або двома замісниками, що незалежно вибирають з галоген, незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл, гідрокси, меркапто, ціано, N-амідо, моно або діалкіламіно, карбокси, або N-сульфонамідо.

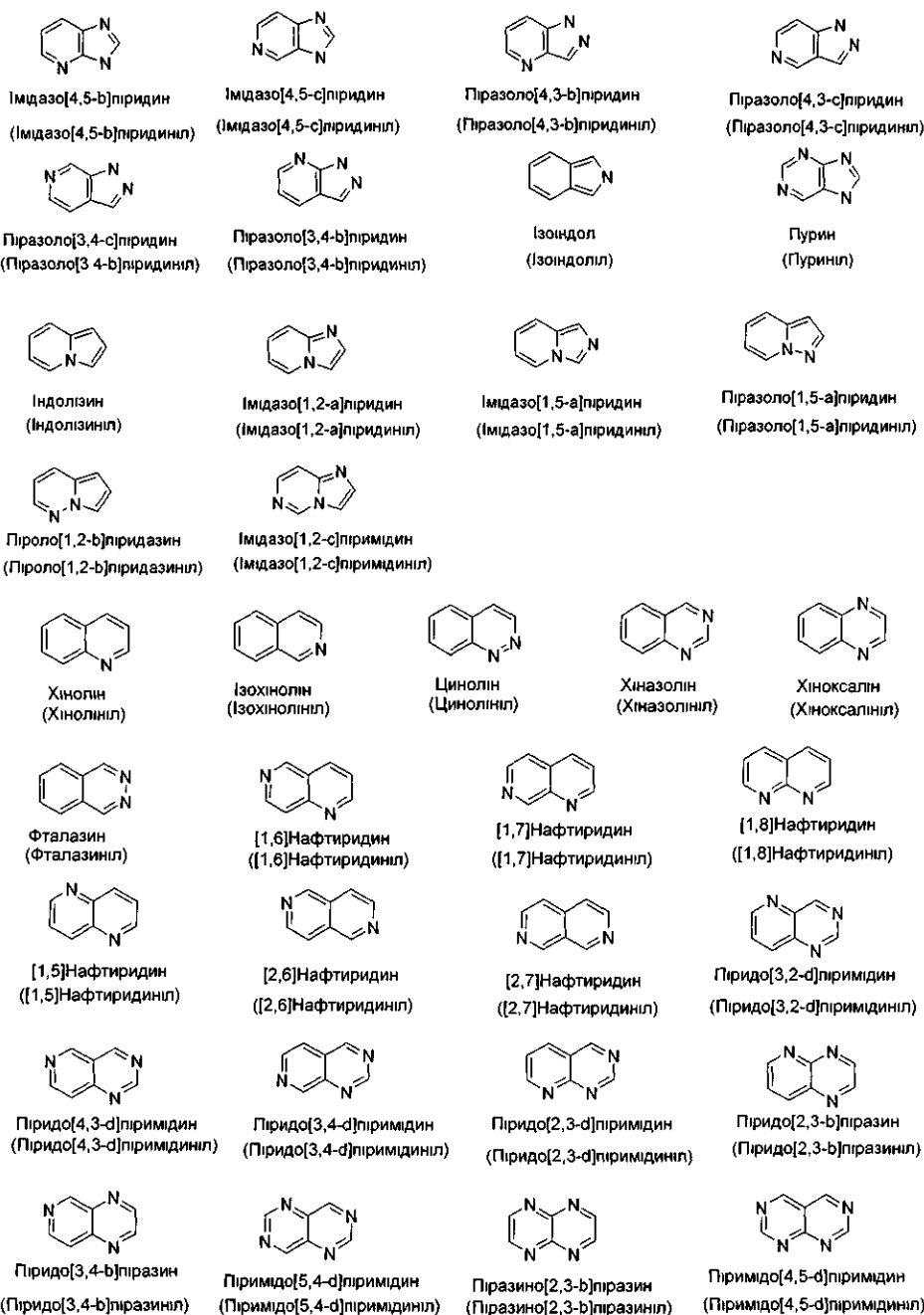
Фармацевтично прийнятним гетероарилом є гетероарил, що є достатньо стабільною для приєднання до сполуки винаходу, що формулюється у фармацевтичну композицію і в подальшому вводиться пацієнтові, що цього потребує.

Прикладами типових моноциклічних гетероарильних груп є, але не обмежується:



Прикладами придатних конденсованих гетероарильних груп є, але не обмежується:





"Алкоксил" стосується і -О-(незаміщений алкіл), і -О-(незаміщений циклоалкіл) групи. Типовими прикладами є, але не обмежується, наприклад, метокси, етокси, пропоксиди, бутокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси і т.і..

"Арилокси" стосується і -О-арильної, і -О-гетероарильної групи, як тут визначено. Типовими прикладами є, але не обмежується, фенокси, піридинілокси, фуранілокси, тієнілокси, піримідинілокси, піразинілокси, і т.і. і їх похідних.

"Гало" стосується фтору, хлору, бромово або йоду.

"Галоалкокси" стосується радикалу -OR, де R є галоалкіл, такий як визначено вище, наприклад,

трифторметокси, трихлоретокси, 2,2-дихлорпропоксиди, і т.і..

"Гідроксиалкіл" означає насичений нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий радикал з одним-шістьма атомами вуглецю заміщений однією або двома гідроксильними групами, за умови, що якщо присутні дві гідроксигрупи вони обидві не є на одному атомі вуглецю. Типовими прикладами є, але не обмежується, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл, 3-гідроксипропіл, 1-(гідроксил метил)-2-метилпропіл, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропіл, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксибутил, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропіл, переважно 2-гідроксиетил, 2,3-

дигідроксипропіл і 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил.

"Аміноалкіл" означає насичений нерозгалужений або розгалужений моновалентний вуглеводневий радикал з одним-шістьма атомами вуглецю заміщений однією або двома $-NH_2$, наприклад, 2-аміноетил, 3-амінопропіл, 2-амінопропіл, 2-, 3-, або 4-амінобутил, і т.і..

"Амін" стосується хімічного замісника формули $-NRaRb$, де Ra і Rb незалежно вибирають з групи, яка містить водень, насичений або ненасичений алкіл, і п'яти-членне або шестичленне ароматичне або гетероароматичне кільце, де кільце є необов'язково заміщеним одним, двома або трьома замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить алкіл, галоген, тригалометил, карбоксилат, нітро і естерний замісник.

"Амінокарбоніл" стосується радикалу $-C(O)R$, де R є амін, такий як визначено вище.

"Карбоксильна група" або "карбоксилат" стосується хімічного замісника формули $-(R)_n-COOH$, де R вибирають з групи, що містить насичений або ненасичений алкіл і п'яти-членне або шестичленне ароматичне або гетероароматичне кільце і де n є 0 або 1.

"Ацил" стосується $-C(O)-R$ групи, де R вибирають з групи, що містить водень, незаміщений нижчий алкіл, тригалометил, незаміщений циклоалкіл, арил необов'язково заміщений одним або більше, переважно одним, двома або трьома замісниками, що вибирають з групи, яка містить незаміщений нижчий алкіл, тригалометил, незаміщений нижчий алкокси, гало і $-NR'R''$ групами і гетероаліциклічна група (приєднаний через атом вуглецю) необов'язково заміщена одним або більше, переважно одним, двома або трьома замісниками, що вибирають з групи, яка містить незаміщений нижчий алкіл, тригалоалкіл, незаміщений нижчий алкокси, гало і $-NR'R''$. Типовими ацильними групами є, але не обмежується, ацетил, трифторацетил, бензоїл і т.і..

"Альдегід" стосується ацильної групи, в якій R є водень.

"Тіоацил" стосується $-C(S)-R$ групи, з R таким як визначено тут.

"Естер" стосується $-C(O)OR$ групи з R таким як визначено тут, за винятком, R не може бути воднем.

"Ціано" стосується $-C\equiv N$ групи.

"Гідрокси" стосується $-OH$ групи.

Як тут використовується, "РК" стосується рецептора протеїну тирозинкінази (RTK), нерцептора або "клітинної" тирозинкінази (CTK) і серин-треонінкіназ (STK).

"Необов'язково" означає, що далі описувана подія або випадок можуть але необов'язково мати місце, і що опис включає випадки, коли подія або випадок має місце і випадки, коли не має. Наприклад, "гетероциклічна група необов'язково заміще-

на алкільною групою" означає, що алкіл може бути присутнім, або ні, і опис включає ситуації, коли гетероциклічна група є заміщеною алкільною групою і ситуації, коли гетероциклічна група є незаміщеною алкільною групою.

Термін "спосіб" стосується методики, техніки і процедури для здійснення даної задачі включаючи, але не обмежується, ці методики, техніки і процедури або відомі або що легко розробляються виходячи з відомих методик, технік і процедур фахівцем в галузі хімії, фармацевтики, біології, біохімії і медицини.

"In vitro" стосується процедури, що проводиться в штучному оточенні, такому як, наприклад, без обмеження, пробірка для тестування або культуральне середовище. Спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що, наприклад, виділена РК може контактувати з модулятором в *in vitro* оточенні. Альтернативно, виділені клітини можуть контактувати з модулятором в *in vitro* оточенні.

Як тут використовується, "in vivo" стосується процедури, що проводиться в межах живого організму, такої як, без обмеження, миша, щур, кролик, копитне, рогата худоба, кінь, свиня, собака, кішка, примат або людина.

Як тут використовується, "РК залежний розлад", "РК керує розлад", і "ненормальна РК активність" всі стосуються стану, що характеризуються невідповідною; тобто, недостатньою або, більш звичайно, надмірною РК каталітичною активністю, де певною РК може бути RTK, STK або STK. Невідповідна каталітична активність може виникати внаслідок або: (1) експресії РК в клітинах, які за нормальних умов не експресують РК, (2) збільшення експресії РК, що призводить до небажаної проліферації, диференціації і/або росту клітини, або, (3) зменшення експресії РК, що призводить до небажаного зменшення проліферації, диференціації і/або росту клітини. Надмірна активність РК стосується або ампліфікації гену, що кодує певну РК, або продукування рівня активності РК, яка може корелюватись з розладом проліферації, диференціації і/або росту клітини (тобто, при збільшенні рівня РК, складність одного або більше симптомів клітинного розладу збільшується). Звичайно, при недостатній активності все навпаки, складність одного або більше симптомів клітинного розладу збільшується при зменшенні рівня активності РК.

Як тут використовується, терміни "лікування" стосується способу полегшення або анулювання РК опосередкованого клітинного розладу і/або симптомів, що його супроводжують. Особливо стосовно раку, цей термін просто означає, що середня імовірність тривалість життя індивідуума ураженого раком буде збільшуватись або один або більше симптомів захворювання буде зменшуватись.

Термін "організм" стосується будь-якого живої істоти, що включає принаймні одну клітину. Живий організм може бути як простим, наприклад, одна еукаріотична клітина, так і складним, таким як ссавець. В переважному аспекті, організмом є ссавець. В особливо переважному аспекті, ссавцем є людина.

Термін "терапевтично ефективна кількість" як тут використовується стосується кількості сполуки, що вводиться, яка буде зменшувати розмір одного або більше симптомів розладу, що лікується. З посиланням на лікування раку, терапевтично ефективна кількість означає кількість, яка має здатність (1) зменшувати розмір пухлини, (2) інгібувати (тобто, уповільнювати до деякої міри, переважно, зупиняти) метастази пухлини, (3) інгібувати до деякої міри (тобто, уповільнювати до деякої міри, переважно, зупиняти) ріст пухлини, і/або, (4) зменшувати до деякої міри (або, переважно, анулювати) один або більше симптомів пов'язаних з раком.

"Фармацевтична композиція" стосується суміші однієї або більше сполук описаних тут або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків, з іншими хімічними компонентами, такими як фармацевтично прийнятні екціпієнти. Ціллю фармацевтичної композиції є полегшення введення сполуки в організм.

"Фармацевтично прийнятний екціпієнт" стосується інертної речовини, що додається до фармацевтичної композиції для полегшення введення сполуки. Прикладами, без обмеження, екціпієнтів є карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи.

"Фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості основної сполуки. Такими солями є:

(1) кислотно-адитивні солі, які одержують реакцією вільної основи вихідної сполуки з неорганічними кислотами, такими як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота і перхлорна кислота і т.і., або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, сукцинова кислота або маленова кислота і т.і., переважно хлорводнева кислота або (L)-яблучна кислота; або

(2) солі утворені, коли кислотний протон присутній у вихідній сполуці є або заміненим іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоному лужноземельного металу або іоному алюмінію; або координований з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін, і т.і..

Сполука формули (I) також може діяти як пролікарська форма. "Пролікарська форма" стосується агента, який перетворюється у вихідний лікарський засіб *in vivo*. Пролікарські форми часто є корисними оскільки, в деяких ситуаціях, їх легше вводити *us*; вихідний лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути біодоступними при пероральному введенні, в той час як вихідний лікарський засіб ні. Пролікарська форма також може мати кращу розчинність в фармацевтичних композиціях порівняно з вихідним лікарським засобом. Прикладом, без обмеження, пролікарської форми буде сполука представленого винаходу, яка вводиться як естер ("пролікарська форма"), карбамат або сечовина.

Фармацевтично прийнятними солями є кислотно-адитивні солі (включаючи дисолі). Придатні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є ацетатні, аспартатні, бензоатні, безплатні, бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, едисилатні, езилатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафторфосфатні, гібензатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодидні/йодидні, ізотіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідросфатні/дигідросфосфатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, тартратні, тозилатні і трифторацетатні солі.

Придатні основні солі формуються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, триметаміну і цинку.

Для ознайомлення з придатними солями дивіться "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl і Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), опис якої включений сюди як посилання у всій своїй повноті.

Фармацевтично прийнятну сіль сполук винаходу можна легко одержати шляхом змішування разом розчинів сполуки і бажаної кислоти або основи, як необхідно. Сіль можна висадити з розчину і зібрати фільтруванням або можна виділити упарюванням розчинника. Ступінь іонізації в солі може змінюватись від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

"Каталітична активність" стосується швидкості фосфорилування тирозину під дією, безпосередньою або не безпосередньою, RTK і/або СТК або фосфорилування серину і треоніну під дією, безпосередньою або не безпосередньою, STK.

"Моніторинг" стосується спостереження або детектування дії від контактування сполуки з клітиною, що експресує певну РК. Дія, що спостерігається або детектується, може змінюватись в залежності від фенотипу клітини, каталітичної активності РК або зміни взаємодії РК з природним партнером зв'язування. Методики для спостереження або детектування таких дій добре відомі в цій галузі.

Термін "дія" стосується зміни або відсутності зміни в фенотипі клітини або проліферації клітини. "Дію" також можна описати зміною або відсутністю зміни каталітичної активності протеїнкінази. "Дія" також можна описати зміною або відсутністю зміни у взаємодії між протеїнкіназою і природним партнером зв'язування.

"Фенотип клітини" стосується зовнішніх проявлень клітини або тканини або біологічної функції клітини або тканини. Прикладами, без обмеження, фенотипів клітини є розмір клітини, ріст клітини, проліферація клітини, диференціація клітини, живучість клітини, апоптоз і поглинання і використання поживних речовин. Такі фенотипічні характери-

стики є вимірюваними за допомогою методик добре відомих в цій галузі.

"Природний партнер зв'язування" стосується поліпептиду, що зв'язує певну РК в клітині. Природні партнери зв'язування можуть грати роль в розповсюдженні сигналу в процесі РК-опосередкованої передачі сигналу. Зміна у взаємодії природного партнера зв'язування з РК може проявлятися сама по собі як збільшення або зменшення концентрації комплексу РК/природний партнер зв'язування і, як результат, в спостереженні змін в здатності РК опосередковувати передачу сигналу.

Як тут використовується, "введення" стосується вивільнення сполуки або солі представленого винаходу або фармацевтичної композиції, що містить сполуку або сіль цього винаходу, з організм з ціллю попередження або лікування РК-опосередкованого розладу.

Термін "аберація," у поєднанні з процесом передачі сигналу, стосується протеїнкінази, що надмірно або недостатньо експресується в організмі, мутованому, так що її каталітична активність стає нижчою або вищою, ніж активність протеїнкінази дикого типу, мутованому, так що вона не може більше взаємодіяти з природним партнером зв'язування, не може більше модифікуватися іншою протеїнкіназою або протеїнфосфатазою, або не може більше взаємодіяти з природним партнером зв'язування.

Термін "інгібування" стосується зменшення клітинної функції протеїнкінази. Функцію протеїнкінази є переважно взаємодія з природним партнером зв'язування і найбільш переважно каталітична активність.

Сполуки винаходу, що містять один або більше асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука винаходу містить алкєнільну або алкєніленову групу, можливе існування геометричних цис/транс (або Z/E) ізомерів. Коли сполука містить, наприклад, кето або оксимну групу або ароматичний замісник, може мати місце таутомерний ізомеризм ('таутомеризм'). Одна сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в межі рамок винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук винаходу, включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або більше. Також включеними є кислотноадитивні або основні солі, де протион є оптичноактивним, наприклад, D-лактат або L-лізін, або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Cis/trans ізомери можна розділити використовуючи звичайні методики добре відомі фахівцю в цій галузі, наприклад, хроматографію і фракційну кристалізацію.

Звичайні методики для одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з придатних оптично чистих попередників або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану діастереомерну суміш можна розділити хроматографічно і/або фракційною кристалізацією і один або обидва діастереомери перетворюють у відповідний чистий енантіомер(и) за допомогою засобів добре відомих фахівцю в цій галузі.

Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомерно збагаченій формі використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, типово гептану або гексану, що містить від 0 до 50% ізопропанолу, типово від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту дає збагачену суміш.

Сtereoізомерні конгломерати можна розділити за допомогою звичайних методик відомих фахівцям в цій галузі; дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), опис якої включений сюди як посилання у всій своїй повноті.

Фармацевтичні композиції і застосування

Сполуку представленого винаходу або її фізіологічно прийнятну сіль можна вводити як таку людині або можна вводити у вигляді фармацевтичних композицій, в якій згадані вище матеріали змішані з придатними носіями або експієнтом(ами). Методики формулювання і введення лікарських засобів можна знайти в "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, останнє видання.

Шляхи введення

Придатними шляхами введення є, без обмеження, оральне, пероральне, ректальне, трансмукозальне або інтестинальне введення або внутрішньом'язові, підшкірні, парентеральні, черезшкірні, трансдермальні, інтрамедулярні, інтратекальні, інтравентрикулярні, внутрішньовенні, інтравітреальні, інтраперітонеальні, інтраназальні, внутрішньом'язові, інтрадуральні, інтареспіраторні, назальні інгаляції або інтраокулярні ін'єкції. Переважними шляхами введення є оральний і парентеральний.

Альтернативно, введення сполуки може бути локальним скоріше ніж системним, наприклад, за допомогою ін'єкції сполуки безпосередньо в солідну пухлину, часто у вигляді депо або рецептури тривалого вивільнення.

Крім того, введення лікарського засобу в націленій системі вивільнення, наприклад, в ліпосомі покритій пухлиноспецифічним антитілом. Ліпосоми будуть націлюватись і селективно захоплюватись пухлиною.

Композиція/Рецептура

Фармацевтичні композиції представленого винаходу можна виготовити за способами добре відомими в цій галузі, наприклад, шляхом звичайного змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання, емульсифікування,

інкапсулювання, вклучення, ліофілізації або сушіння розпиленням.

Фармацевтичні композиції для застосування в способах представленого винаходу можна одержати за будь-яким способом, що використовується у фармацевції, але всі способи включають стадію поєднання активного інгредієнту з носієм, який містить один або більше необхідних інгредієнтів. Зокрема, фармацевтичні композиції для застосування у відповідності з представленим винаходом можна сформулювати звичайним чином використовуючи один або більше фізіологічно прийнятних носіїв, що включають експікції і допоміжні агенти, які полегшують переробку активних сполук в рецептурі, які можуть бути використані фармацевтично. Вид рецептури залежить від вибраного шляху введення.

Дозованими формами є таблетки, пігулки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, пластири, сиропи, еліксири, гелі, порошки, густі водні суспензії, лозенги, мазі, креми, пасти, пластири, лосьйони, диски, супозиторії, назальні або оральні спреї, аерозолі і т.і..

Для ін'єкції, сполуки винаходу можна сформулювати у водні розчини, переважно в фізіологічно сумісних буферах, таких буферах з або без низької концентрації поверхнево-активної речовини або співрозчинника, або фізіологічному буфері саліну. Для трансмукозального введення, в рецептурі використовується прийнятні пенетранти для проникнення через бар'єр. Такі пенетранти загально відомі в цій галузі.

Для орального введення, сполуки можна сформулювати шляхом поєднання активних сполук з фармацевтично прийнятними носіями добре відомими в цій галузі. Такі носії допомагають сполукам винаходу сформулюватись в таблетки, пігулки, лозенги, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, суспензії, дисперсії і т.і., для орального вживання пацієнтом. Фармацевтичні рецептури для орального застосування можна одержати використовуючи твердий експікцієнт, необов'язково розмелюючи одержану суміш, і перетворюючи суміш у гранули, після додавання інших придатних допоміжних речовин, якщо це необхідно, з одержанням таблеток і ядер драже. Корисними експікцієнтами є, зокрема, наповнювачи, такі як цукри, включаючи лактозу, цукрозу, маніт або сорбіт, похідні целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль і інші матеріали, такі як желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, і/або полівініл-піролідін (PVP). При бажанні, можна додати дезінтегрувальний агент, такий як поперечно зшитий полівінілпіролідон, агар або алгінова кислота. Також може бути використана сіль, така як алгінат натрію.

На ядра драже можна нанести прийнятне покриття. З цією ціллю можна використати концентровані розчини цукрів, які можуть необов'язково містити гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, гелі карбополію, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші. До таблеток або покриття драже мо-

жуть додаватись фарбники або пігменти призначені для ідентифікації або розрізнення різних комбінацій доз активних сполук.

Фармацевтичні композиції, які можуть бути використані орально включають капсули із щільною насадкою виготовлені з желатину, також як і м'які капсули, що закриваються, виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Капсули із щільною насадкою можуть містити активний інгредієнти в суміші з наповнювачем, таким як лактоза, зв'язувальний агент, такий як крохмаль, і/або змащувальний агент, такий як тальк або стеарат магнію і, необов'язково, стабілізатори. В м'яких капсулах, активні сполуки можна розчинити або суспендувати в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін, рідкі поліетиленгліколи, кремофор, капмуп, середньо або довголанцюгові моно-, ди- або тригліцериди. Також до цих рецептур можна додавати стабілізатори.

Введення за допомогою інгаляції, сполуки для використання згідно з представленим винаходом звичайно вивільнюються у формі аерозольного спрею використовуючи аерозольний контейнер або розпилювач і придатний пропелант, наприклад, без обмеження, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан або діоксид вуглецю. У випадку аерозолі, одиницю дозування можна контролювати за допомогою клапана для вивільнення виміряної кількості. Можуть бути сформовані капсули і картриджі, наприклад, з желатину для застосування в інгаляторі або пристрої для вдихання, що містять порошкову суміш сполуки і придатної порошкової основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сполуки також можуть бути сформульовані для парентерального введення, наприклад, використовуючи ін'єкцію болюсу або безперервне вливання. Рецептури для ін'єкції можуть бути представлені у вигляді одиничної дозованої форми, наприклад, в ампулах або в багато-дозованих контейнерах, з додаванням консерванту. Композиції можуть приймати форму суспензій, розчинів або емульсій в масляних або водних розчинниках і можуть містити формулюючі матеріали, такі як суспендувальні агенти, стабілізатори і/або диспергуювальні агенти.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення є водними розчинами водорозчинної форми, такої як, без обмеження, сіль активної сполуки. Крім того, суспензії активних сполук можна одержати в ліпофільному розчиннику. Придатними ліпофільними розчинниками є жирні олії, такі як кунжутова олія, синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат і тригліцериди, або матеріали, такі як ліпосоми. Водні ін'єкційні суспензії можуть містити речовини які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлозу, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензія також може містити придатні стабілізатори і/або агенти, що підвищують розчинність сполук дозволяючи одержати висококонцентровані розчини.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути порошком для відновлення перед використанням приданим розчинником, наприклад, стерильною пірогенвільною водою.

Сполуки також можуть сформулювані у ректальній композиції, такі як супозиторії або клізми, що утримуються, використовуючи, наприклад, звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

На додаток до рецептур описаних раніше, сполуки також можна сформулювати як рецептури депо. Такі довго діючі рецептури можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Сполука цього винаходу може бути сформульована для цього шляху введення використовуючи придатні полімерні або гідрофобні матеріали (наприклад, у вигляді емульсії в фармацевтично прийнятній олії), з іонообмінними смолами або як погано розчинне похідне, таке як, без обмеження, погано розчинна сіль.

Необмежуваним прикладом фармацевтичного носія для гідрофобних сполук винаходу є система співрозчинника, що містить бензиловий спирт, неполярну поверхнево-активну речовину, водозмішуваний органічний полімер і водну фазу, таку як система співрозчинника VPD. VPD є розчином 3% в/о бензинового спирту, 8% в/о неполярної поверхнево-активної речовини Полісорбат 80 і 65% в/о поліетиленгліколю 300, доведений до необхідного об'єму абсолютним етанолом. Система співрозчинника VPD (VPD:D5W) містить VPD розведений 1:1 5% розчином декстрази у воді. Ця система співрозчинника добре розчиняє гідрофобні сполуки і сама по собі є низькотоксичною при системному введенні. Природно, пропорції такої системи співрозчинника можуть значно змінюватись без значного впливу на характеристики її розчинності і токсичності. Крім того, може змінюватись індивідуальність компонентів співрозчинника: наприклад, замість Полісорбату 80 можуть бути використані інші низькотоксичні неполярні поверхнево-активні речовини, може бути змінений розмір фракції поліетиленгліколю, поліетиленгліколь може бути замінений іншими біосумісними полімерами, наприклад, полівінілпіролідон, і декстроза може бути замінена іншими цукрами або полісахаридами.

Альтернативно, можуть бути використані інші системи вивільнення гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми і емульсії є добре відомими прикладами розчинників або носіїв для гідрофобних лікарських засобів. Крім того, також можуть бути використані деякі органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, хоча часто за рахунок більшої токсичності.

Крім того, сполуки можуть бути вивільнені використовуючи систему тривалого вивільнення, таку як напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містить терапевтичний агент. Прийняті і добре відомі фахівцю в цій галузі різні матеріали тривалого вивільнення. Капсули тривалого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільнювати сполуки протягом від декількох тижнів до 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності терапевти-

чного реагенту, можуть бути використані додаткові стратегії для стабілізації протеїну.

Фармацевтичні композиції приведені тут також можуть містити придатні тверді або гелеві носії або екіпієнти. Прикладами таких носіїв або екіпієнтів є, але не обмежується, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

Багато РК модулюючих сполук винаходу можуть бути одержані у вигляді фізіологічно прийнятних солей, де заявлена сполука може утворювати негативно або позитивно заряджені іони. Прикладами солей, в якій сполука утворює позитивно заряджений іон є, без обмеження, четвертинний амоній (визначений тут далі), солі, такі як гідрохлоридна, сульфатна, карбонатна, лактатна, тартратна, малеатна, сукцинатна, де атом азоту четвертинного амонію є атомом азоту вибраної сполуки цього винаходу, який реагує з прийнятною кислотою. Солями, в яких сполука цього винаходу утворює негативно заряджені іони є, без обмеження, солі натрію, калію, кальцію і магнію, що утворюються в результаті взаємодії карбоксильної групи сполуки з прийнятною основою (наприклад, гідроксид натрію (NaOH), гідроксид калію (KOH), гідроксид кальцію (Ca(OH)₂), і т.і.)

Дози

Кількість активної сполуки буде залежати від суб'єкта, що лікується, складності розладу або стану, швидкості введення, розташування сполуки і кваліфікації лікаря. Однак, ефективна доза типово заходиться в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100мг на кг ваги тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 35мг/кг/день, в одиничній або розподілених дозах. Для 70кг людини, це буде кількість від приблизно 0,07 до приблизно 7000мг/день, переважно від приблизно 0,7 до приблизно 2500мг/день. В деяких випадках, можуть бути адекватні рівні доз нижчі за нижчу межу згаданого вище інтервалу, в той час як в інших випадках можуть використовуватись вищі дози без будь-яких побічних ефектів, де такі вищі дози типово розділяють на декілька менших доз для введення протягом дня.

Приклади

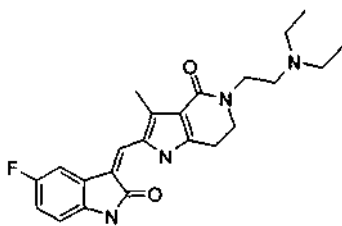
Наступні приклади дають можливість фахівцю в цій галузі більш краще зрозуміти і здійснити представлений винахід. Вони не повинні розглядатись як обмеження рамок винаходу, але є тільки ілюстрацією і представляють їх.

Визначену структуру сполуки підтверджували спектрофотометром Bruker AVANCE-400 і FINNIGA N LCQ Ad (ESI). Хімічні зсуви приведені в м.ч. (10⁻⁶). Розчинником був дейтерований диметилсульфоксид (DMCO-d6) з тетраметилсиланом (TMS), як внутрішнім стандартом.

Приклади одержання

Приклад 1

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іл)денметил-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину 3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового естеру (32г, 0,2моль) в льодяній оцтовій кислоті при перемішуванні по краплям додавали водний розчин нітриту натрію (13,8г, 0,2моль нітриту натрію в 20мл води) підтримуючи температуру на 0°C~5°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували на бані лід-вода протягом 1 години і при кімнатній температурі протягом ще 3 годин. Одержували розчин 2-гідроксиіміно-3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового естеру, який використовували як є. До суміші 3-оксо-глутарової кислоти діетилового естеру (40г, 0,2моль) в 90мл льодяної оцтової кислоти додавали згаданий вище розчин 2-гідроксиіміно-3-оксо-масляної кислоти трет-бутилового естеру і цинкового пилу (26г, 0,4моль) альтернативно при швидкості придатній для підтримання температури реакції нижче 65°C. Після завершення додавання, суміш перемішували при 75°C протягом 2 годин, додавали холодну воду (100мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Цинковий пил видаляли фільтруванням і фільтрат екстрагували етилацетатом (100мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100мл×3), насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл×4), і розсоллом (100мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-етоксикарбонілметил-3-метил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 2-трет-бутиловий естер 4-етилловий естер (60г, 88,5%), як жовте масло.

MC m/z (ECI): 340[M+1]

До розчину 5-етоксикарбонілметил-3-метил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового естеру 4-етилового естеру (30г, 88,5ммоль) в тетрагідрофурані (268мл), і метанолі (134мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (0,465моль гідроксид літію в 197мл води). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду (200мл) і екстрагували етиловим етером. Водну фазу доводили до pH1-3 використовуючи 20% розчин хлорводневої кислоти. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали етиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 5-карбоксиметил-3-метил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 2-трет-бутиловий естер 4-етильовий естер (20г, 72,3%), як жовту тверду речовину.

Розчин 5-карбоксиметил-3-метил-1Н-пірол-2,4-дикарбонової кислоти 2-трет-бутилового естеру 4-етилового естеру (6,3г, 20ммоль) в 600мл дихлорметану і трифтороцтовій кислоті (120мл, 1,55ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 2,5 годин. Реакційну суміш пере-

мішували на бані сухий лід-етанол і додавали водний розчин гідроксиду натрію (1,55моль гідроксиду натрію в 100мл води) підтримуючи температуру на -30°C. Після завершення додавання, суміш екстрагували дихлорметаном (100мл×7). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (100мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,6г, 85,7%), як білу тверду речовину.

До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,11г, 10ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) і дихлорметані (50мл) додавали N1,N1'-діетилетан-1,2-діамін (1,23г, 11ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид (5г, 26ммоль) і 1-гідроксисбензотриазол (1,5г, 11ммоль) на бані лід-вода. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали холодну воду (50мл), екстрагували дихлорметаном (50мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим бікарбонатом натрію (50мл), водою (50мл), розсолom (50мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[(2-діетиламіно-етилкарбамоїл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (28,1г, 90,9%), як безбарвне масло.

До розчину, що перемішується, 2-[2-(діетиламіно-етилкарбамоїл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (310мг, 1ммоль) в безводному тетрагідрофурані (2мл) по краплям повільно додавали 1М комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (3мл, 3ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До реакційної суміші по краплям додавали холодну воду (5мл) і 1N хлорводневу кислоту (2мл), суміш перемішували протягом 5 хвилин, доводячи до pH10 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (10мл×5). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[2-(2-діетиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естер (300мг), як коричневе масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, 2-[2-(2-дітиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (295мг, 1ммоль) в 5мл толуолу по краплям повільно додавали 2М триметилалюмінію в толуолі (1мл, 2ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали 1N хлорводневу кислоту (3мл) і холодну воду (10мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Суміш доводили до рН12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували

дихлорметаном (30мл×4). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через шар Целіту. Фільтрат сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (242мг, 97%), як коричневе масло.

До розчину, що перемішується, N,N-диметилформаміду (2мл) повільно додавали 104мкл оксихлориду фосфору в атмосфері аргону підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і охолоджували до 0°C~5°C на бані лід-вода. Суміш 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (249мг, 1ммоль) в 2мл N,N-диметилформаміду по краплям додавали до згаданого вище розчину. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C, додавали холодну воду (15мл), перемішували протягом 5 хвилин. Одержану суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (15мл×6). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін: метанол: дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (105мг, 38%), як рожеве масло, яке використовували як є.

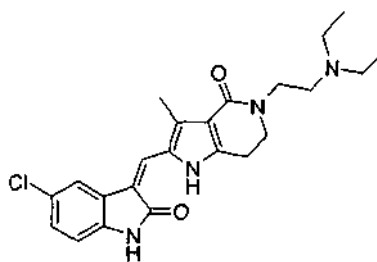
До розчину, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (74мг, 0,237ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (40мг, 0,267ммоль, комерційно доступний від Aldrich) в 0,66мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували при пониженому тиску, промивали безводним етанолом (1мл×3), очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін: метанол: дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (60мг, 54,8%), як жовту тверду речовину

МС m/z (ESI): 411,4[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,76(д, 1H, ArH), 7,74 (с, 1H,CH), 6,95 (тд, 1H, ArH), 6,85~6,88 (м, 1H, ArH), 3,62 (т, 2H, CH₂), 3,48 (т, 2H, CH₂), 3,45 (т, 2H, CH₂), 2,99 (т, 2H, CH₂), 2,53 (с, 3H, -CH₃), 2,49 (к, 4H, 2×-NCH₂), 0,97 (т, 6H, 2×-NCH₂CH₃).

Приклад 2

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



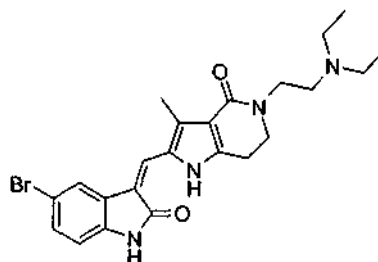
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегідом і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону (комерційно доступний від Aldrich), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (55мг, 91,7%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 427[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,97(д, 1H, ArH), 7,78 (с, 1H,CH), 7,16 (дд, 1H, ArH), 6,89 (д, 1H, ArH), 3,61 (т, 2H, CH₂), 3,45 (т, 2H, CH₂), 3,42 (т, 2H, CH₂), 3,00 (т, 2H, CH₂), 2,54 (с, 3H, -CH₃), 2,51 (к, 4H, 2×-NCH₂), 0,97 (т, 6H, 2×-NCH₂CH₃)

Приклад 3

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



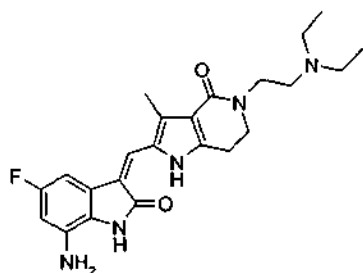
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегідом і 5-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (комерційно доступний від Aldrich), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (56мг, 98,7%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 472[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (д, 1H, ArH), 7,78 (с, 1H,CH), 7,28 (дд, 1H, ArH), 6,85(д, 1H, ArH), 3,62 (т, 2H, CH₂), 3,48 (т, 2H, CH₂), 3,43 (т, 2H, CH₂), 3,00 (т, 2H, CH₂), 2,54 (с, 3H, -CH₃), 2,50(к, 4H, 2×-NCH₂), 0,97 (т, 6H, 2×-NCH₂CH₃)

Приклад 4

2-(7-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (5,0г, 33ммоль) додавали 98% сірчану кислоту (17,6мл) і 65%-68% азотну кислоту (2,1мл) на бані лід-вода з сіллю при -5°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і додавали лід-вода з утворенням осаду. Тверду речовину фільтрували і промивали водою (50мл×3) і перекристалізували з оцтової кислоти і вода одержуючи 7-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-он (4,0г, 62,5%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 196[M+1]

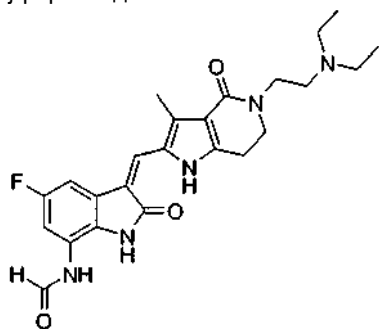
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону одержуючи 2-(7-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (49мг, 64,1%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 426[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57(с, 1H, -CH), 6,96(д, 1H, -ArH), 6,30 (д, 1H, -ArH), 3,61 (т, 2H, -CH₂), 3,35 (т, 2H, -CH₂), 3,17 (т, 2H, -CH₂), 2,98 (т, 2H, -CH₂), 2,54 (с, 3H, -CH₃), 2,50 (к, 4H, 2×-NCH₂), 0,97 (т, 6H, 2×-NCH₂ CH₃)

Приклад 5

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}формамід



Розчин оцтового ангідриду (0,8мл) і мурашиної кислоти (0,6мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і додавали 7-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-он (2,0г, 12ммоль) одержаний в Прикладі 4 в 30мл тетрагідрофурану і піперидину (0,02мл). Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували і перекристалізували з метанолу одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)-формамід (700мг, 30,4%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 195[M+1]

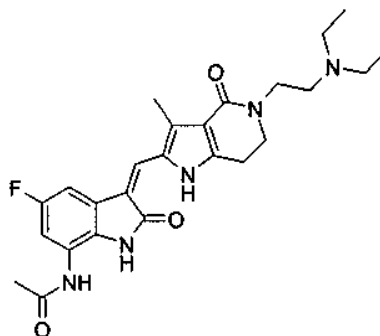
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)-формаміду одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}формамід (36мг, 40,5%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 454[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,798(с, 1H, -NH), 8,328(с, 1H, -CHO), 7,772(с, 1H, -CH), 7,452~7,424(д, 1H, -ArH), 3,637~3,603 (т, 2H, -CH₂), 3,450 (т, 2H, CH₂), 3,024-2,991 (т, 2H, -CH₂), 0,983~0,949 (т, 6H, 2×CH₃)

Приклад 6

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід



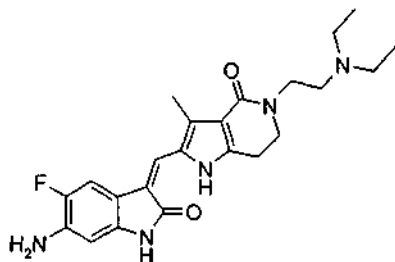
До розчину, що перемішується, 7-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (1,0г, 6ммоль), одержаний в Прикладі 4, в 30мл тетрагідрофурану додавали триетиламін (1,3мл, 9ммоль). Розчин охолоджували до 0°C на бані лід-вода і по краплям додавали ацетилхлорид (1,3мл, 9ммоль). Одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин і охолоджували з утворенням осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою (50мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)-ацетамід (1,2г, 96%), як білу тверду речовину.

Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)-ацетаміду, який одержували ацетилюванням 7-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US6,114,371 [US1997-810659], як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл}ацетамід (36мг, 30,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 468[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,74(с, 1H, -CH), 7,58(д, 1H, -ArH), 7,39(д, 1H, -ArH), 3,63 (т, 2H, -CH₂), 3,38 (т, 2H, -CH₂), 3,01 (т, 2H, -CH₂), 2,96 (т, 2H, -CH₂), 2,65 (к, 4H, 2×-NCH₂), 2,54 (с, 3H, -CH₃), 2,11 (с, 3H, -NHCOCH₃), 1,02 (т, 6H, 2×-NCH₂ CH₃)

Приклад 7
2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



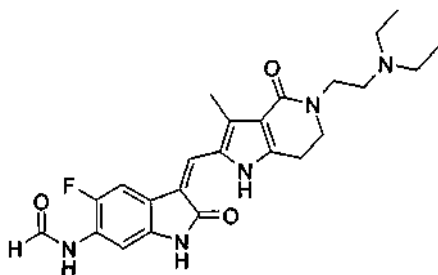
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з J. Heterocyclic Chem., 31, 1513, 1994), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(6-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (42мг, 61,8%)? як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 426[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,52(д, 1H, -ArH), 7,36 (с, 1H, -CH), 6,36 (д, 1H, -ArH), 5,30(ш с, 1H, -NH₂), 3,61 (т, 2H, -CH₂), 3,32 (т, 2H, -CH₂), 3,17 (т, 2H, -CH₂), 2,96 (т, 2H, -CH₂), 2,45 (с, 3H, -CH₃), 2,64 (к, 4H, 2×-NCH₂), 1,01 (т, 6H, 2×-NCH₂ CH₃)

Приклад 8

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}ацетамід



Розчин оцтового ангідриду (1,6мл) і мурашиної кислоти (1,2мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і додавали 6-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-он (4,0г, 24ммоль) одержаний в Прикладі 7 в 60мл тетрагідрофурану і піперидину (0,04мл). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували і перекристалізували з метанолу одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-7-іл)-формамід (4,6г, 99%), як білу тверду речовину.

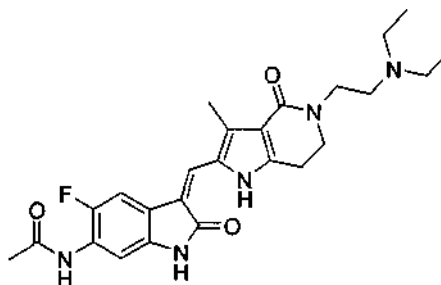
МС m/z (ESI): 195[M+1]

Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}формамід (51мг, 69,4%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 454[M+1]

Приклад 9

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}ацетамід



До розчину, що перемішується, 6-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (1,0г, 6ммоль), одержаний в Прикладі 7, в 30мл тетрагідрофурану додавали триетиламін (1,3мл, 9ммоль). Розчин охолоджували до 0°C на бані лід-вода і по краплям додавали ацетилхлорид (1,3мл, 9ммоль). Після завершення додавання, одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин і охолоджували з утворенням осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою (50мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-ацетамід (1,25г, 99%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 209[M+1]

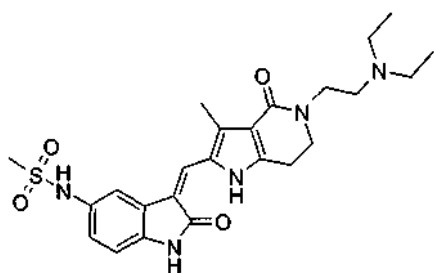
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}ацетамід (38мг, 32%), як світло-жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 468[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80(д, 1H, -ArH), 7,64(с, 1H, -CH), 7,59(д, 1H, -ArH), 3,66 (т, 2H, -CH₂), 3,38 (т, 2H, -CH₂), 3,01 (т, 2H, -CH₂), 2,96 (т, 2H, -CH₂), 2,52 (с, 3H, -CH₃), 2,50(к, 4H, 2×-NCH₂), 2,10 (с, 3H, -NHCOCH₃), 1,20 (т, 6H, 2×-NCH₂ CH₃)

Приклад 10

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}-метансульфонамід



До розчину, що перемішується, 5-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону (2г, 13,5ммоль, одержували згідно з US6114371) в 30мл дихлорметану додавали триетиламін (1,9мл). Розчин охолоджували до -30°C на бані ацетон-сухий лід і по краплям додавали метансульфонілхлорид (1мл, 13,5ммоль). Після завершення додавання, одержану суміш нагрівали при 45°C протягом 1 години з утворенням осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою (50мл \times 3) і сушили у вакуумі одержуючи N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-метансульфонамід (2,7г, 90%), як білу тверду речовину.

MC m/z (ESI): 225 [M+1]

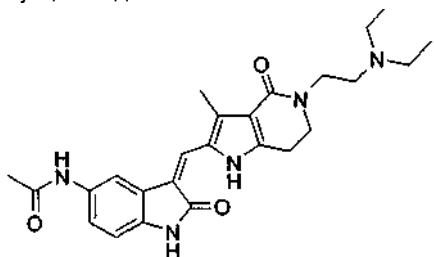
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метансульфонаміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-метансульфонамід (56мг, 64%), як світло-жовту тверду речовину.

MC m/z (ESI): 486 [M+1]

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,60(с, 1H, -CH), 7,02(д, 1H, -ArH), 6,87(д, 1H, -ArH), 6,78(д, 1H, -ArH), 3,62 (т, 2H, -CH₂), 3,46 (т, 2H, -CH₂), 3,33 (т, 2H, -CH₂), 3,00 (т, 2H, -CH₂), 2,95 (с, 3H, -SO₂CH₃), 2,55 (с, 3H, -CH₃), 2,50(к, 4H, 2 \times -NCH₂), 0,99 (т, 6H, 2 \times -NCH₂CH₃)

Приклад 11

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-ацетаміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід (52мг, 57,9%), як світло-жовту тверду речовину.

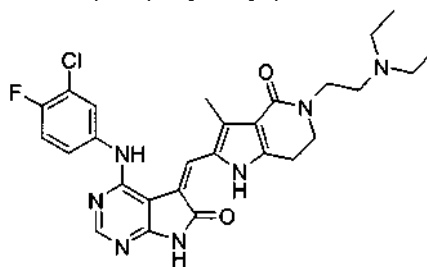
дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід (52мг, 57,9%), як світло-жовту тверду речовину.

MC m/z (ESI): 450 [M+1]

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,84(с, 1H, -CH), 7,49(с, 1H, -ArH), 7,28(д, 1H, -ArH), 6,83(д, 1H, -ArH), 3,63 (т, 2H, -CH₂), 3,47 (т, 2H, -CH₂), 3,37 (т, 2H, -CH₂), 3,00 (т, 2H, -CH₂), 2,59(к, 4H, 2 \times -NCH₂), 2,51 (с, 3H, -CH₃), 2,03 (с, 3H, -CH₃), 1,00 (т, 6H, 2 \times -NCH₂CH₃)

Приклад 12

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он



До розчину, що перемішується, 5-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону (3,5г, 23,6ммоль, одержували згідно з US6114371) в 20мл тетрагідрофурану додавали триетиламін (1,3мл, 9ммоль). Розчин охолоджували до -30°C на бані ацетон-сухий лід і по краплям додавали ацетилхлорид (1,3мл, 9ммоль). Після завершення додавання, одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і додавали етилацетат (20мл) з утворенням осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою (50мл \times 3) і сушили у вакуумі одержуючи N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетамід (4г, 88,9%), як білу тверду речовину.

MC m/z (ESI): 191 [M+1]

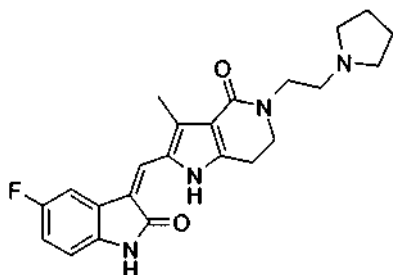
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он (53мг, 39,4%), як жовту тверду речовину.

MC m/z (ESI): 539 [M+1]

^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (с, 1H, -CH), 7,69 (дд, 1H, -ArH), 7,36-7,39 (м, 3H, 2 \times -ArH, -CH), 3,61 (т, 2H, -CH₂), 3,44 (т, 2H, -CH₂), 3,01 (т, 2H, -CH₂), 2,83 (т, 2H, -CH₂), 2,51 (к, 4H, 2 \times -NCH₂), 2,37 (с, 3H, -CH₃), 0,96 (т, 6H, 2 \times -NCH₂CH₃)

Приклад 13

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,27г, 6ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл) і дихлорметані (30мл) додавали 2-піролідін-1-іл-етамін (0,83мл, 6,6ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид (3г, 12ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (0,9г, 6ммоль) на бані лід/вода. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали холодну воду (20мл), екстрагували дихлорметаном (50мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл), водою (50мл), розсолем (50мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[(2-піролідін-1-іл-етилкарбамоїл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (1,898г, 100%), як коричневе масло, яке використовували як є.

МС m/z (ECI): 308[M+1]

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[(2-піролідін-1-іл-етилкарбамоїл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,843г, 6ммоль) в 12мл безводного тетрагідрофурану по краплям повільно додавали боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (18мл, 18ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До реакційної суміші по краплям додавали холодну воду (5мл) і 1N хлорводневу кислоту (20мл). Суміш перемішували протягом ще 5 хвилин, доводили рН до 10 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (20мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[2-(2-піролідін-1-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (1,441г), як коричневе масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[2-(2-піролідін-1-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,441г, 4,92ммоль) в 22,5мл толуолу по краплям повільно додавали 2М триметилалюміній в толуолі (5,1мл, 10,2ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, по краплям додавали 1N хлорводневу кислоту (20мл) і холодну воду (20мл), і перемішували протягом 5 хвилин. Суміш доводили до рН 12 ви-

користовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (40мл×3). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через шар Целіту. Фільтрат сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (719мг, 59,2%), як коричневе масло, яке використовували як є.

До N,N-диметилформаміду (1,5мл) повільно додавали оксихлорид фосфору (115мкл, 3,2ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і охолоджували до 0°C~5°C на бані лід-вода. До згаданого вище розчину по краплям додавали суміш 3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (719мг, 2,91ммоль) в 3мл N,N-диметилформаміду. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C, додавали холодну воду (20мл) і перемішували протягом ще 5 хвилин. Одержану суміш доводили до рН 12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (30мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін:метанол:дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (411мг, 51,37%), як коричневе масло, яке використовували як є.

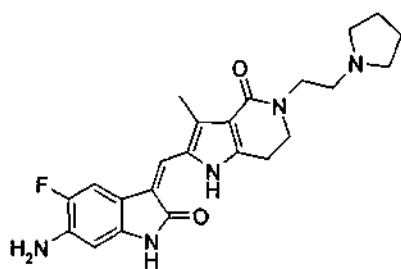
До розчину, що перемішується, 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду (81мг, 0,79ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (44мг, 0,79ммоль) в 0,48мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,06мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували при пониженому тиску, промивали безводним етанолом (0,2мл×5) і очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін:метанол:дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (24мг, 7,4%), як коричневу тверду речовину

МС m/z (ECI): 409[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80(с, 1H, -ArH), 7,76 (с, 1H,-CH), 6,95 (тд,1H, -ArH), 6,84~6,87(м,1H, -ArH), 3,62 (т, 2H, -CH₂), 3,52 (т, 2H, -CH₂), 3,01 (т, 2H, -CH₂), 2,60 (т, 2H, -CH₂), 2,55 (с, 3H, CH₃), 2,51 (к, 4H, 2×-NCH₂), 1,67-1,70 (м, 4H, 2×-CH₂)

Приклад 14

2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



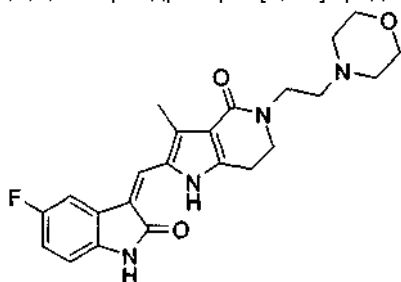
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-фїридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(6-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-ілїденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (22мг, 54%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ECI): 424[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,53(д, 1H, -ArH), 7,35 (с, 1H, -CH), 6,35 (д, 1H, -ArH), 5,30 (ш с, 1H, -NH₂), 3,60 (т, 2H, -CH₂), 3,51 (т, 2H, -CH₂), 2,96 (т, 2H, -CH₂), 2,60 (т, 2H, -CH₂), 2,51 (с, 3H, -CH₃), 2,47 (к, 4H, 2×-NCH₂), 1,64~1,69 (м, 4H, 2×-CH₂)

Приклад 15

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-ілїденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,67г, 12,67ммоль) в N,N-диметилформаміді (7мл) і дихлорметані (65мл) додавали 2-морфолін-4-іл-етамін (1,81г, 13,9ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодіїмїду гідрохлорид (4,84г, 25,34ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (1,71г, 12,67ммоль) на бані лід/вода. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали холодну воду (50мл) і екстрагували дихлорметаном (50мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим бікарбонатом натрію (50мл), водою (50мл), розсоллом (50мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[(2-морфолін-4-іл-етилкарбамоїл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,48г, 85%), як коричневе масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[(2-морфолін-4-іл-етилкарбамоїл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (3,48г, 10,8ммоль) в безводному тетрагідрофурані (20мл)

по краплям повільно додавали 1М комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (32,4мл, 32,4ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До одержаної суміші по краплям додавали холодну воду (5мл) і 1N хлорводневу кислоту (15мл), доводили до pH10 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (10мл×6). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,08г), як червоне масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (3,08г, 10ммоль) в 50мл толуолу по краплям повільно додавали 2М триметилалюміній в толуолі (10мл, 20ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C на бані лід/вода, додавали 1N хлорводневу кислоту (30мл) і холодну воду (50мл), і перемішували протягом 5 хвилин. Суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (40мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), фільтрували через шар Целіту. Фільтрат сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (2,31г), як червоне масло яке використовували як є.

До N,N-диметилформаміді (1,68мл) по краплям повільно додавали оксихлорид фосфору (0,9мл, 9,65ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до 0-5°C на бані лід-вода. До згаданого вище розчину по краплям додавали суміш 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (2,31г, 8,77ммоль) в 10,5мл N,N-диметилформаміді. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C, додавали холодну воду (5мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Одержану суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (15мл×6). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан: метанол (10:1), як елюенти, одержуючи 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (550мг, 17,5%), як червоне масло.

МС m/z (ECI): 292[M+1]

^1H ЯМР ($\text{CHCl}_3\text{-d}_6$, 400 МГц) δ 9,598 (с, 1H, -CHO), 3,730~3,614 (м, 8H, $2\times\text{-OCH}_2$; $2\times\text{-CONCH}_2$), 3,000~2,966 (т, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,628 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,603~2,569 (т, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2,540~2,531 (м, 4H, $2\times\text{-NCH}_2$)

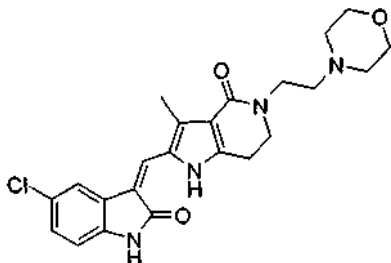
До розчину, що перемішується, 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду (52 мг, 0,15 ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (25 мг, 0,4 ммоль) в 0,4 мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,04 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали безводним етанолом (0,2 мл \times 5), очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан:метанол (10:1), як елюенти, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30 мг, 38%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 425[M+1]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,767~7,761 (д, 1H, -ArH), 7,742~7,734 (д, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 6,974~6,928 (дд, 1H, -ArH), 6,885~6,853 (дд, 1H, -ArH), 3,633~3,474 (м, 8H, $2\times\text{-OCH}_2$; $2\times\text{-CONCH}_2$), 3,021~2,987 (т, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,530 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,465~2,428 (т, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2,338~2,319 (м, 4H, $2\times\text{-NCH}_2$)

Приклад 16

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



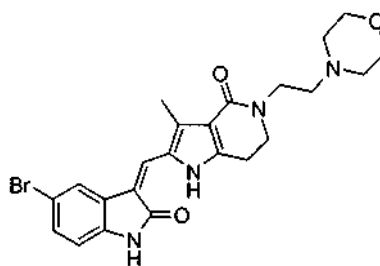
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (31 мг, 38,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 441[M+1]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,975~7,971 (д, 1H, -ArH), 7,790~7,783 (д, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 7,173~7,148 (дд, 1H, -ArH), 6,907~6,886 (дд, 1H, -ArH), 3,632~3,507 (м, 8H, $2\times\text{-OCH}_2$; $2\times\text{-CONCH}_2$), 3,023~2,989 (т, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,538 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,473 (т, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2,436 (м, 4H, $2\times\text{-NCH}_2$)

Приклад 17

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



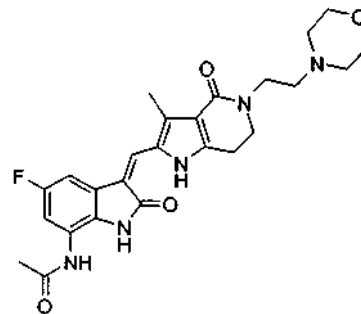
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-бром-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (35 мг, 39,8%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 486[M+1]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,101 (с, 1H, -ArH), 7,795~7,787 (д, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 7,301~7,276 (дд, 1H, -ArH), 6,863~6,843 (дд, 1H, -ArH), 3,632~3,506 (м, 8H, $2\times\text{-OCH}_2$; $2\times\text{-CONCH}_2$), 3,023~2,990 (т, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,540 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,468 (т, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2,430 (м, 4H, $2\times\text{-NCH}_2$).

Приклад 18

N-(5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-7-іл)ацетамід (33 мг, 37%), як оранжеву тверду речовину.

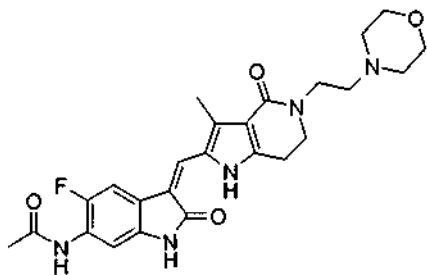
МС m/z (ESI): 482[M+1]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,740 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{C}$), 7,587~7,571 (д, 1H, -ArH), 7,391~7,368 (д, 1H, -ArH), 3,635~3,512 (м, 8H, $2\times\text{-OCH}_2$; $2\times\text{-CONCH}_2$), 3,036~3,002 (т, 2H, $-\text{CH}_2$), 2,535 (с, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,466~2,450 (т, 2H, $-\text{NCH}_2$), 2,428 (м, 4H, $2\times\text{-NCH}_2$), 2,090 (с, 3H, $-\text{CH}_3\text{CO}$)

Приклад 19

N-(5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-

ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і

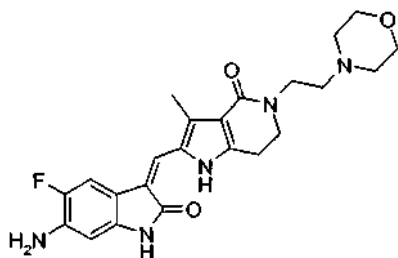
N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}ацетамід (35мг, 39,3%), як світло-коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 482[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,801~7,773(д, 1H, -ArH), 7,633(с, 1H, -CH=C), 7,600~7,584(д, 1H, -ArH), 3,623~3,498(м, 8H, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 3,005~2,973(т, 2H, -CH₂), 2,511(с, 3H, -CH₃), 2,465(т, 2H, -NCH₂), 2,429(м, 4H, 2×-NCH₂), 2,100(с, 3H, -CH₃CO)

Приклад 20

2-(6-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



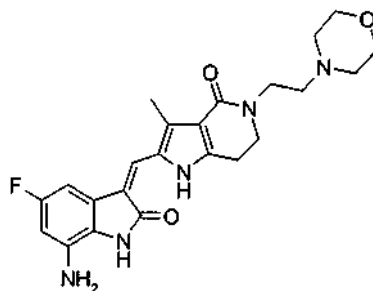
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(6-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (40мг, 50%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 440[M+1]

¹H ЯМР (MeOH-d₆, 400МГц) δ 7,500(с, 1H, -CH=C), 6,786~6,758 (дд, 1H, -ArH), 6,345~6,312(дд, 1H, -ArH), 3,718~3,630 (м, 8H, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 3,036~3,002 (т, 2H, -CH₂), 2,610~2,576(т, 2H, -NCH₂), 2,550(м, 4H, 2×-NCH₂), 2,535 (с, 3H, -CH₃)

Приклад 21

2-(7-Аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



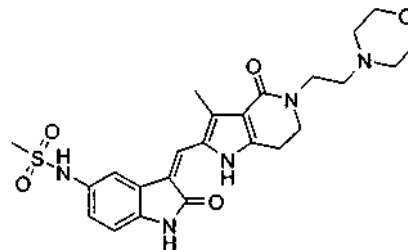
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(7-аміно-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (35мг, 43,8%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 440[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,530~7,502(д, 1H, -ArH), 7,339(с, 1H, -CH=C), 6,363~6,344(д, 1H, -ArH), 3,611~3,494(м, 8H, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 2,970~2,937(т, 2H, -CH₂), 2,482(т, 2H, -NCH₂), 2,461 (с, 3H, -CH₃), 2,450(м, 4H, 2×-NCH₂)

Приклад 22

N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-метансульфонамід



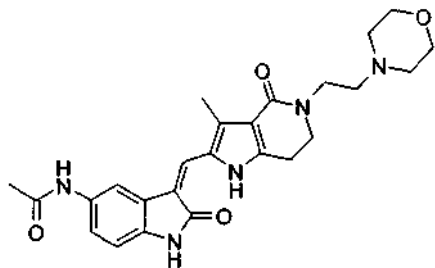
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метансульфонаміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-метансульфонамід (42мг, 47,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 500[M+1]

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,605(с, 1H, -CH=C), 7,046~7,027(д, 1H, -ArH), 6,886~6,866(д, 1H, -ArH), 6,795~6,775(д, 1H, -ArH), 3,648~3,485(м, 8H, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 3,021 (т, 2H, -CH₂), 2,955(с, 3H, -CH₃SO₂), 2,543(с, 3H, -CH₃), 2,474(т, 2H, -NCH₂), 2,443(м, 4H, 2×-NCH₂)

Приклад 23

N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}ацетамід



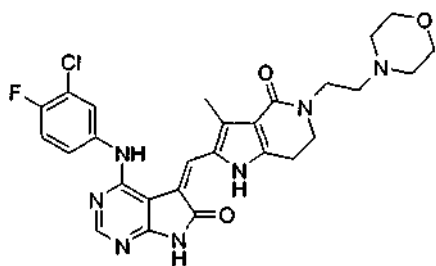
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}ацетамід (60мг, 71,2%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 464[M+1]

¹Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,835(с, 1Н, -CH=N), 7,498~7,490(д, 1Н, -ArH), 7,293~7,267(дд, 1Н, -ArH), 6,843~6,822(д, 1Н, -ArH), 3,599~3,507(м, 8Н, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 3,017~2,983(т, 2Н, -CH₂), 2,535(с, 3Н, -CH₃), 2,474(т, 2Н, -NCH₂), 2,438(м, 4Н, 2×-NCH₂), 2,033(с, 3Н, -CH₃CO)

Приклад 24

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он



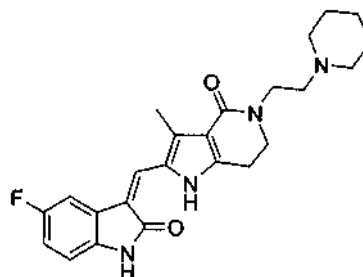
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он (33мг, 37,9%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 553[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,312(с, 1Н, -CH=N), 7,707~7,684(дд, 1Н, -ArH), 7,397~7,333(м, 3Н, -ArH; -CH=C), 3,632~3,497(м, 8Н, 2×-OCH₂; 2×-CONCH₂), 3,041~3,007(т, 2Н, -CH₂), 2,460(т, 2Н, -NCH₂), 2,423(м, 4Н, 2×-NCH₂), 2,376(с, 3Н, -CH₃)

Приклад 25

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,67г, 12,67ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,5мл) і дихлорметані (65мл) додавали 2-піперидин-1-іл-етиламін (1,78г, 13,9ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідроклорид (4,84г, 25,34ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (1,71г, 12,67ммоль) на бані лід/вода. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали холодну воду (50мл) і екстрагували дихлорметаном (50мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим бікарбонатом натрію (50мл), водою (50мл), розсолем (50мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[(2-піперидин-1-іл-етилкарбамоіл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,46г, 85%), як коричневе масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 322[M+1]

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[(2-піперидин-1-іл-етилкарбамоіл)-метил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (3,46г, 10,8ммоль) в безводному тетрагідрофурані (20мл) по краплям повільно додавали 1М комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (32,4мл, 32,4ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До суміші по краплям додавали холодну воду (5мл) і 1N хлорводневу кислоту (15мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Суміш доводили до pH10 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (10мл×5). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-метил-2-[2-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,07г), як коричневе масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, 4-метил-2-[2-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)-етил]-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (3,07г, 10ммоль) в толуолі (50мл) по краплям повільно додавали 2М триметилалюміній в толуолі (10мл, 20ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і

нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C на бані лід/вода, додавали холодну воду (50мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (40мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), фільтрували через шар Целіту. Фільтрат сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (2,29г), як червоне масло яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, N,N-диметилформаміду (1,68мл) по краплям повільно в атмосфері аргону додавали оксихлорид фосфору (0,9мл, 9,65ммоль) підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, і охолоджували до 0-5°C на бані лід-вода. До згаданого вище розчину по краплям додавали суміш 3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (2,29г, 8,77ммоль) в 10,5мл N,N-диметилформаміду. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C, додавали холодну воду (5мл), перемішували протягом 5 хвилин. Одержану суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (30мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан: метанол (10:1), як елюенти, одержуючи 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (989мг, 3 стадії 31,7%), як червоне масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 290[M+1]

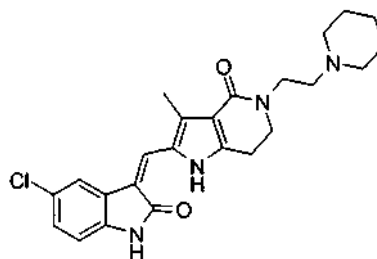
До розчину, що перемішується, 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (52мг, 0,18ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (25мг, 0,4ммоль) в 0,4мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,04мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали безводним етанолом (0,2мл×5), очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан:метанол (15:1), як елюенти, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 38%), як жовту тверду речовину

МС m/z (ESI): 423[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,792~7,786(д, 1H, -ArH), 6,872~6,839(дд, 1H, -ArH), 3,633~3,600 (т, 2H, -CONCH₂), 3,274(с, 1H, -CH), 3,027~2,994(т, 2H, -CH₂), 2,543(с, 3H, -CH₃), 1,393(м, 2H, -CH₂)

Приклад 26

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



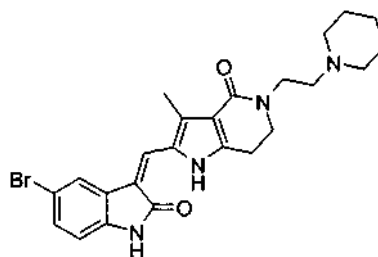
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (58мг, 77,4%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 439[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,000-7,996 (д, 1H, -ArH), 7,807(с, 1H, -CH=C), 7,167-7,141 (дд, 1H, -ArH), 6,891 ~6,870(дд, 1H, -ArH), 3,630-3,492 (м, 4H, 2×-CONCH₂), 3,023~2,990(т, 2H, -CH₂), 2,554(с, 3H, -CH₃), 2,405(м, 6H, 3×-NCH₂), 1,393-1,384(м, 2H, -CH₂)

Приклад 27

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



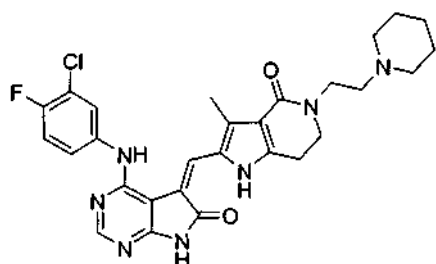
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (62мг, 75,2%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 484[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,125-8,121 (д, 1H, -ArH), 7,812(с, 1H, -CH=C), 7,295~7,270(дд, 1H, -ArH), 6,848-6,827 (д, 1H, -ArH), 3,630~3,494 (м, 4H, 2×-CONCH₂), 3,024~2,990(т, 2H, -CH₂), 2,551 (с, 3H, -CH₃), 2,401 (м, 6H, 3×-NCH₂), 1,395-1,384(м, 2H, -CH₂)

Приклад 28

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он



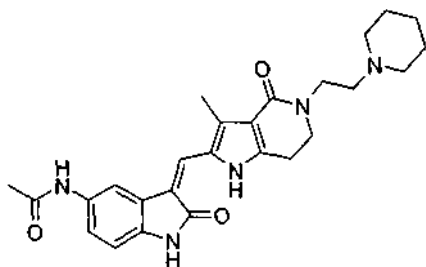
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он (44мг, 46,8%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 551[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,310(с, 1H, -CH=N), 7,713-7,691 (дд, 1H, -ArH), 7,369~7,354(м, 3H, -ArH; -CH=C), 3,617~3,584(т, 2H, -CH₂), 3,505~3,472(т, 2H, -CH₂), 3,029~2,996(т, 2H, -CH₂), 1,489~1,464(т, 4H, 2×-CH₂), 1,391~1,369(дд, 2H, -CH₂)

Приклад 29

N-{3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід



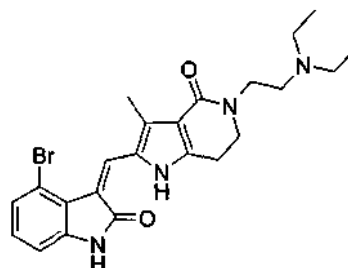
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-ацетаміно-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}ацетамід (55мг, 69,7%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 462[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,832(с, 1H, -CH=N), 7,284~7,263(дд, 1H, -ArH), 6,833~6,812(д, 1H, -ArH), 3,618~3,584(т, 2H, -CH₂), 3,513~3,479 (т, 2H, -CH₂), 3,006~2,971 (т, 2H, -CH₂), 2,028 (с, 3H, -CH₃), 1,483(м, 4H, 2×-CH₂), 1,377(м, 2H, -CH₂)

Приклад 30

2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



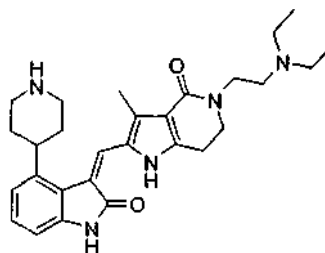
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 20030225127), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(4-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (59мг, 77,2%), як яскраво-жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 472[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,586(с, 1H, -CH), 7,242~7,221 (д, 1H, -ArH), 7,099~7,059(т, 1H, -ArH), 6,952~6,933(д, 1H, -ArH), 3,646~3,613 (т, 2H, -CH₂), 3,456 (т, 2H, -CH₂), 3,020 (т, 2H, -CH₂), 0,970 (т, 6H, 2×CH₃)

Приклад 31

5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До суспензії 4-піридин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону (4,28г, 20,4ммоль, одержували згідно з WO 2002055517) в метанолі (160мл), воді (70мл) і оцтовій кислоті (30мл) додавали 37% хлорводневу кислоту (2мл) і оксид платини (IV) (360мг). Систему гідрували протягом днів. Реакційну суміш фільтрували через Целіт, промивали метанолом. Фільтрат упарювали і сушили при пониженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі (500мл) і нейтралізували гідроксидом із смоли до pH=9-10. Смоли фільтрували і промивали метанолом, фільтрат упарювали і концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-он (4,2г, 96%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 217[M+1].

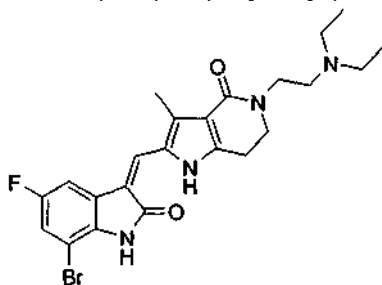
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (20мг, 26,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 476[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,535(с, 1H, -CH), 7,148-7,109(д, 1H, -ArH), 6,952~6,932(д, 1H, -ArH), 6,779~6,760(д, 1H, -ArH), 3,629-3,595 (т, 2H, -CH₂), 3,462~3,427 (т, 2H, -CH₂), 2,760~2,703 (т, 2H, -CH₂), 1,874-1,844 (д, 2H, -CH₂), 0,977~0,942(т, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 32

2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



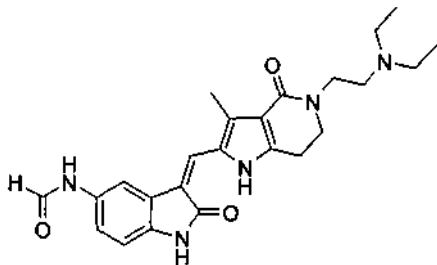
Суспензію 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (1,5г, 10ммоль) в 15мл ацетонітрилу і N-бромсукциніміду (1,8г, 10ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали етанолом (5мл) і сушили у вакуумі одержуючи 7-бром-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-он (1,6г, 69,6%), як білу тверду речовину.

Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(7-бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (62мг, 78,2%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 490[M+1]

Приклад 33

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід



Розчин оцтового ангідриду (1,6мл) і мурашиної кислоти (1,2мл) перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і додавали 5-аміно -1,3-дигідро-індол-2-он (3,56г, 24ммоль, одержували згідно з US 6114371) в 60мл тетрагідрофурану і піперидину (0,04мл). Одержану суміш перемішу-

вали протягом 3 годин при кімнатній температурі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували і перекристалізували з метанолу одержуючи N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-формамід (3,6г, 85%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 177[M+1]

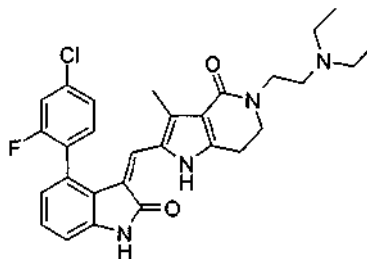
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід (55мг, 80,6%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 436[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,994~9,966(д, 1H, -NH), 7,881 (с, 1H, -ArH), 7,322~7,302(д, 1H, -ArH), 6,874~6,813(д, 1H, -ArH), 3,633~3,599 (т, 2H, -CH₂), 3,447 (т, 2H, -CH₂), 3,306 (с, 1H, -CH), 3,007~2,974(т, 2H, -CH₂), 2,518 (с, 3H, -CH₃), 0,981~0,947(т, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 34

2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



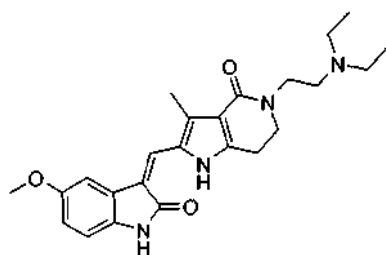
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (35мг, 38,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 522[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,699~7,674(д, 1H, -ArH), 7,519(с, 2H, 2×-ArH), 7,260~7,222(т, 1H, -ArH), 6,994~6,975(д, 1H, -ArH), 6,870~6,851 (д, 1H, -ArH), 6,605(д, 1H, -ArH), 3,590-3,421 (м, 4H, 2×-CONH₂), 3,295 (с, 3H, -CH₃), 2,959 (т, 2H, -CH₂), 1,895 (т, 2H, -CH₂), 1,236 (т, 2H, -CH₂), 0,951 (т, 6H, 2×CH₃)

Приклад 35

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



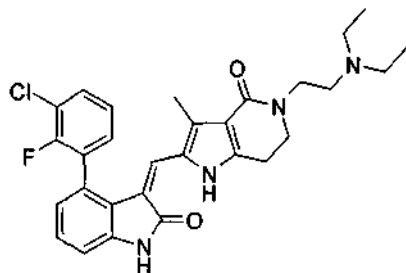
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метокси-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (80мг, 65,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 423[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,685(с, 1H, -CH), 7,487-7,481 (д, 1H, -ArH), 6,785~6,764(д, 1H, -ArH), 6,728~6,701 (д, 1H, -ArH), 3,777(с, 3H, -CH₃), 3,630~3,596(т, 2H, -CH₂), 2,998~2,964(т, 2H, -CH₂), 0,986~0,951 (т, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 36

2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



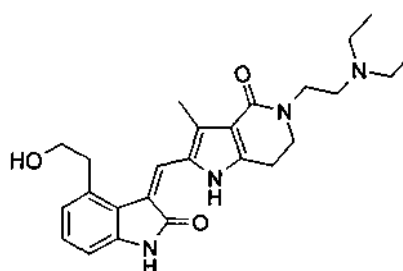
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 30,0%), як світло-жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 522[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,983(с, 1H, -CH), 7,585~7,544(м, 1H, -ArH), 7,345(м, 2H, 2×-ArH), 7,025~7,005(д, 1H, -ArH), 6,936~6,917(д, 1H, -ArH), 6,871 (с, 1H, -CH), 3,790 (т, 3H, -CH₃), 2,013(т, 3H, -CH₃), 1,280 (с, 2H, -CH₂)

Приклад 37

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2-гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



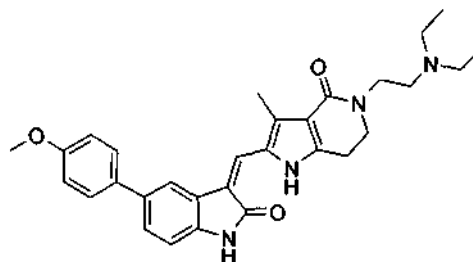
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2-гідрокси-етил)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 2004186160), як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-[4-(2-гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 35,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 437[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,666(с, 1H, -CH), 7,070~7,031 (с, 1H, -OH), 6,853~6,834(д, 1H, -ArH), 6,760~6,750(д, 1H, -ArH), 3,709 (т, 2H, -CH₂), 3,209~3,175 (т, 2H, -CH₂), 2,503 (с, 3H, -CH₃), 0,829~0,799 (т, 2H, -CH₂)

Приклад 38

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[5-(4-метокси-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



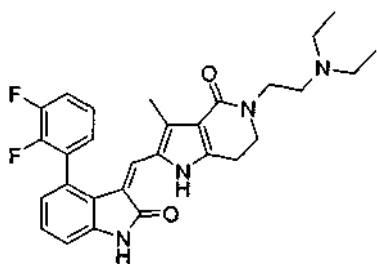
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-(4-метокси-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-[5-(4-метокси-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (60мг, 67,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 499[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,851-7,831 (д, 1H, -ArH), 7,670(с, 1H, -ArH), 7,602~7,580(д, 2H, 2×-ArH), 7,273~7,253(д, 1H, -ArH), 7,066(с, 1H, -CH), 7,036~7,014(д, 2H, 2×-ArH), 3,641 ~3,607(т, 2H, -CH₂), 3,279(с, 3H, -CH₃), 3,002(т, 2H, -CH₂), 2,535(с, 3H, -CH₃), 2,504~2,496(м, 4H, 2×-CH₂), 0,970 (т, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 39

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



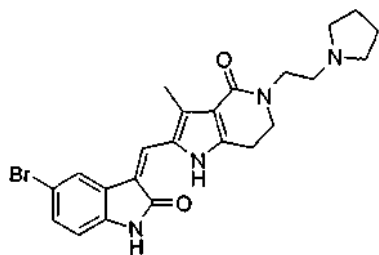
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (20мг, 22,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 505[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,769(с, 1H, -CH), 6,926-6,891 (д, 1H, -ArH), 3,614(т, 4H, 2×-CH₂), 2,917-2,884(т, 3H, -CH₃), 1,932(с, 3H, -CH₃), 1,490(м, 4H, 2×-CH₂)

Приклад 40

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



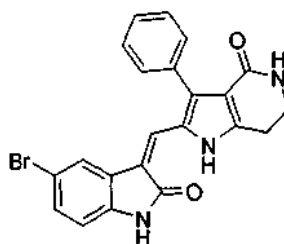
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (1,33г, 94,2%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 470[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,53(д, 1H, ArH), 7,35 (с, 1H, CH), 6,35 (д, 1H, ArH), 5,30(ш с, 1H, NH₂), 3,60 (т, 2H, CH₂), 3,51 (т, 2H, CH₂), 2,96 (т, 2H, CH₂), 2,60 (т, 2H, CH₂), 2,51 (с, 3H, CH₃), 2,47 (к, 4H, 2×NCH₂), 1,64-1,69 (м, 4H, 2×CH₂)

Приклад 41

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 2,2-диметил-[1,3]діоксан-4,6-діону (7,5г, 52ммоль), 3-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонової кислоти (9,45г, 50ммоль), 4-диметиламінопіридину (9,6г) в дихлорметані (525мл) по краплям повільно додавали розчин

N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлориду (11г, 57,5ммоль) в 352мл дихлорметану на бані лід-вода. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім промивали 5% водним розчином бісульфату калію (300мл×4), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували одержуючи [3-(2,2-диметил-4,6-діоксо-[1,3]діоксин-5-іліден)-3-гідрокси-пропіл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер, який використовували як є.

МС m/z (ESI): 316[M+1]

Розчин, що перемішується, [3-(2,2-диметил-4,6-діоксо-[1,3]діоксин-5-іліден)-3-гідрокси-пропіл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру в абсолютному етанолі (112мл) нагрівали із зворотнім холодильником при 70°C протягом ночі і охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксопентанової кислоти етиловий естер (11,22г, 87%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 258[M-1]

До розчину, що перемішується, безводного ацетату натрію (2,66г, 82ммоль) в 140мл води при кімнатній температурі додавали розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксопентанової кислоти етилового естеру (4,20г, 16,2ммоль) в 20мл абсолютного етанолу. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 5 хвилин, додавали 2-аміно-1-феніл-етанон (2,5г, 14,6ммоль) і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин. До одержаної суміші додавали воду (300мл), екстрагували етилацетатом (100мл×3). Органічні екстракти промивали розсолем (50мл×3), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували одержуючи 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (5,0г, 88,7%).

МС m/z (ESI): 359[M+1]

До розчину, що перемішується, дихлорметану (5,5мл) і N,N-диметилформаміду (0,2мл) по краплям повільно додавали оксихлорид фосфору (0,184мл, 2ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на -10°C~0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при -10°C, додавали розчин 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (0,36г, 1ммоль) в дихлорметані (2мл) підтримуючи температуру на -10°C~0°C протягом 1 години. Потім

суміш перемішували протягом ще 2,5 годин при кімнатній температурі, додавали холодну воду, доводили до pH 11-12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію, екстрагували етилацетатом (50мл×6), промивали розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-5-форміл-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (309мг, 81,9%), як червоне масло.

МС m/z (ESI): 385[M-1]

До розчину, що перемішується, 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-5-форміл-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,120г, 3ммоль) в дихлорметані (32мл) при кімнатній температурі по краплям повільно додавали трифтороцтову кислоту (3,2мл). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 3 годин і концентрували одержуючи 2-(2-аміно-етил)-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер, який використовували як є.

Розчин, що перемішується, 2-(2-аміно-етил)-4-феніл-1H-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру, моногідрату гідроксиду літію (840мг, 20ммоль) в етанолі (20мл) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 3 годин. До суміші додавали холодну воду (150мл), перемішували протягом 10 хвилин, екстрагували дихлорметан.метанол =5:1(50мл×7), промивали розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт перекристалізували з дихлорметану і метанолу одержуючи 4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (280мг, 38,9%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 241[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 9,261 (с, 1H, -NH), 3,418~3,394(т, 2H, -CH₂), 2,882~2,848(т, 2H, -CH₂)

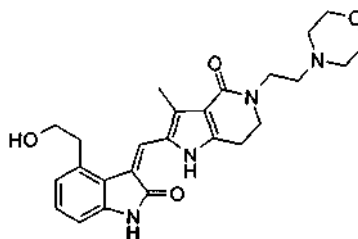
Розчин, що перемішується, 4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (36мг, 0,15ммоль), 5-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (33мг, 0,146ммоль), піперидину (0,05мл), N,N-диметилформаміду (0,05мл) в безводному етанолі (0,75мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш фільтрували одержуючи (5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (61мг, 88%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 435[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 7,346-7,341 (д, 1H, -ArH), 7,295~7,270(дд, 1H, -ArH), 6,857~6,837(д, 1H, -ArH), 3,033~3,000(т, 2H, -CH₂)

Приклад 42

2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



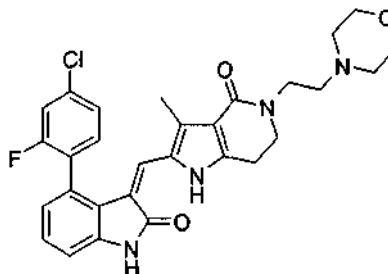
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(2-гідрокси-етил)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 2004186160), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2-гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 451[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 7,646(с, 1H, -CH), 7,084~7,045(т, 1H, -ArH), 6,845~6,826(д, 1H, -ArH), 6,784~6,765(д, 1H, -ArH), 3,752~3,704(т, 2H, -CH₂), 3,628~3,594(т, 2H, -CH₂), 3,108~3,072(т, 2H, -CH₂), 3,020~2,987(т, 2H, -CH₂)

Приклад 43

2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



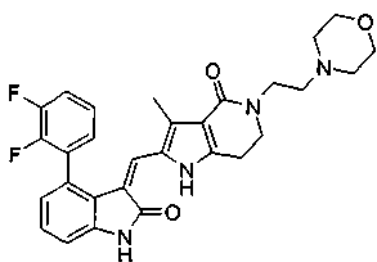
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-інол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 536[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 7,698~7,675(д, 1H, -ArH), 7,260-7,221 (т, 1H, -ArH), 6,994~6,975(д, 1H, -ArH), 6,870~6,850(д, 1H, -ArH), 6,607(с, 1H, -CH), 3,484~3,444(т, 2H, -CH₂), 2,982~2,948(т, 2H, -CH₂), 1,893(с, 3H, -CH₃)

Приклад 44

2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



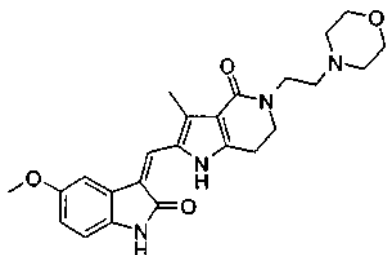
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 200205517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 519[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,662~7,596(к, 1H, -ArH), 7,456~7,404(к, 1H, -ArH), 7,334~7,300(т, 1H, -ArH), 7,271~7,233(с, 1H, -ArH), 7,010~6,990(д, 1H, -ArH), 6,891~6,872(д, 1H, -ArH), 6,706(с, 1H, -CH), 3,495~3,462(т, 2H, -CH₂), 2,982~2,949(т, 2H, -CH₂), 1,877(с, 3H, -CH₃)

Приклад 45

2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



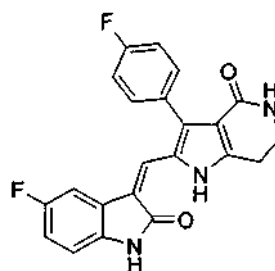
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метокси-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 437[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,687(с, 1H, -CH), 7,488~7,483(д, 1H, -ArH), 6,786~6,765(д, 1H, -ArH), 6,729~6,702(дд, 1H, -ArH), 3,777(с, 3H, -CH₃), 3,627~3,594(т, 2H, -CH₂), 3,569~3,548(м, 4H, 2x-CH₂), 3,534~3,500(т, 2H, -CH₂), 3,006~2,973(т, 2H, -CH₂), 2,536(с, 3H, -CH₃)

Приклад 46

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 1,3,5,7-тетрааза-трицикло[3,3,1,1*3,7*]декану (7,2г, 51,5ммоль) в хлорформі (250мл) додавали 2-бром-1-(4-фтор-феніл)-етанон (10,85г, 50ммоль). Після завершення додавання, суміш нагрівали і підтримуючи температуру на 48°C, перемішували протягом 3 годин до утворення осаду. Одержану тверду речовину фільтрували і промивали хлорформом одержуючи 1-(4-фтор-феніл)-2-(1,3,5,7-тетрааза-трицикло[3,3,1,1*3,7*]дец-1-ил)-етанону гідробромат, який використовували як є.

До розчину, що перемішується, 1-(4-фтор-феніл)-2-(1,3,5,7-тетрааза-трицикло[3,3,1,1*3,7*]дец-1-ил)-етанону гідробромату (17,8г, 50ммоль) в метанолі (100мл) по краплям повільно додавали 12N хлорводневу кислоту (50мл) на бані лід/вода. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до утворення осаду, потім фільтрували одержуючи 2-аміно-1-(4-фтор-феніл)-етанон гідрохлорид (8,088г, 85,36%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 154[M+1]

До розчину, що перемішується, 2,2-диметил-[1,3]діоксан-4,6-діону (7,5г, 52ммоль), 3-трет-бутоксикарбоніламіно-пропіонової кислоти (9,45г, 50ммоль), 4-диметиламінопіридину (9,6г) в дихлорметані (525мл) по краплям повільно додавали розчин

N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодіїміді гідрохлориду (11,0г, 57,5ммоль) в дихлорметані (325мл). Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, промивали 5% водним розчином бісульфату калію (300млx4), сушили, фільтрували і концентрували одержуючи [3-(2,2-диметил-4,6-діоксо-[1,3]діоксан-5-іліден)-3-гідрокси-пропіл]-карбаїмінової кислоти трет-бутиловий естер (18,75г, 97%), як світло-жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 314[M-1]

Розчин, що перемішується, [3-(2,2-диметил-4,6-діоксо-[1,3]діоксан-5-іліден)-3-гідрокси-пропіл]-карбаїмінової кислоти трет-бутилового естеру (18,75г, 50ммоль) в абсолютному етанолі (112мл) нагрівали протягом ночі при 70°C. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксо-пентанової кислоти етиловий естер (14г, 98%), як жовте масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, безводного ацетату натрію (2,05г, 25ммоль) у воді (12,5мл) додавали розчин 5-трет-бутоксикарбоніламіно-3-оксо-пентанової кислоти етилового естеру (3,23г, 12,5ммоль) в безводному етанолі (2мл), потім до суміші додавали 2-аміно-1-(4-фтор-феніл)-етанону

гідрохлорид (2,37г, 12,5ммоль), нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (50мл×3) і об'єднані екстракти промивали розсоллом (50мл×3), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (4,3г, 91,7%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ЕСІ): 375[М+1]

До розчину, що перемішується, дихлорметану (5мл) і N,N-диметилформаміду (0,6мл) по краплям повільно додавали оксихлорид фосфору (0,414мл, 4,5ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на -10°C~0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при -10°C, додавали розчин 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,125г, 3ммоль) в дихлорметані (3мл) підтримуючи температуру на -10°C~0°C протягом 1 години. Суміш перемішували протягом ще 2,5 годин при кімнатній температурі, додавали холодну воду, доводили до рН11-12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію, екстрагували етилацетатом (50мл×6), промивали розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5-форміл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (1,02г, 84,37%), як червоне масло.

МС m/z (ЕСІ): 403[М+1]

До розчину, що перемішується, 2-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5-форміл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (1,02г, 2,5ммоль) в дихлорметані (25мл) по краплям повільно при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (2,5мл). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин і концентрували одержуючи 2-(2-аміно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5-форміл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер, який використовували як є.

МС m/z (ЕСІ): 305[М+1]

Розчин, що перемішується, 2-(2-аміно-етил)-4-(4-фтор-феніл)-5-форміл-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (257,5мг, 2,5ммоль), моногідрату гідроксиду літію (840мг, 20ммоль) в етанолі (95%, 20мл) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону 3 години. До суміші додавали холодну воду (150мл), перемішували протягом 10 хвилин, екстрагували 5:1 сумішшю дихлорметану і метанолу (50мл×7), промивали розсоллом, сушили безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт перекристалізували з дихлорметану і метанолу одержуючи 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (170мг, 26,3%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ЕСІ): 259[М+1]

Розчин, що перемішується, 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (50мг, 0,194ммоль), 5-фтор-1,3-

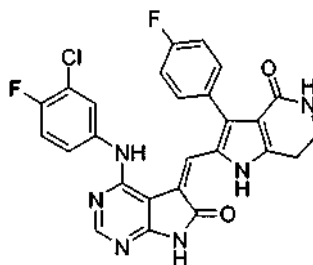
дигідро-індол-2-ону (28мг, 0,184ммоль), піперидину (0,05мл), N,N-диметилформаміду (0,05мл) в безводному етанолі (0,5мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш фільтрували одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (50мг, 65,92%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ЕСІ): 390[М-1]

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,509~7,474(т, 2Н, 2×-ArH), 6,984~6,980(т, 1Н, -ArH), 6,879~6,847(т, 1Н, -ArH), 4,332(с, 1Н, -NH), 3,035~3,002(т, 2Н, -CH₂)

Приклад 47

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-с]піримідин-6-он



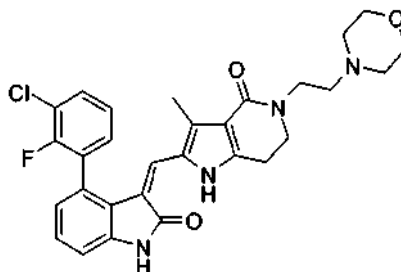
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-с]піримідин-6-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-с]піримідин-6-он (80мг, 77,4%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ЕСІ): 519[М+1]

¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 11,896(с, 1Н, -NH), 9,020(с, 1Н, -ArH), 7,220~7,176(т, 1Н, -ArH), 7,141~7,097(т, 1Н, -ArH), 2,863~2,830(т, 1Н, -NH)

Приклад 48

2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 200205517), як вихідних

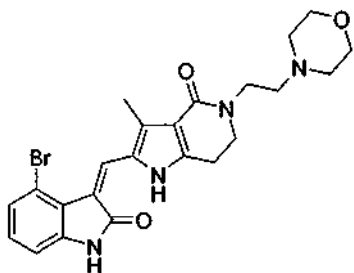
матеріалів, одержуючи 2-[4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (54мг, 62,1%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 536[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,813~7,771 (м, 1H, -ArH), 7,279~7,241 (т, 1H, -ArH), 7,015~6,996(д, 1H, -ArH), 6,894~6,875(д, 1H, -ArH), 6,666(с, 1H, -CH), 3,502~3,469(т, 2H, -CH₂), 2,990~2,956(т, 2H, -CH₂), 1,885(с, 3H, -CH₃)

Приклад 49

2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



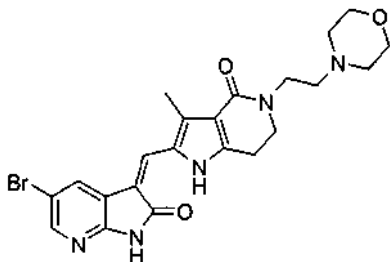
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 20030225127), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(4-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (74мг, 93,6%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 486[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,587(с, 1H, -CH), 7,244~7,223(д, 1H, -ArH), 7,101~7,062(т, 1H, -ArH), 6,955~6,936(д, 1H, -ArH), 3,694~3,612(т, 2H, -CH₂), 3,048~3,015(т, 2H, -CH₂)

Приклад 50

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-бром-1,3-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-2-ону (одержували згідно з Heterocycles, 60 (4), 865-877, 2003), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-

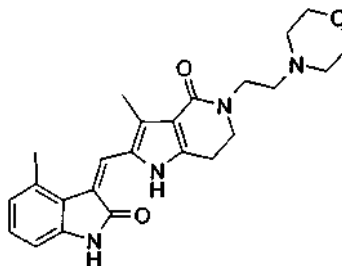
1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 487[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,487~8,482(д, 1H, -ArH), 8,114~8,109(д, 1H, -ArH), 7,882(с, 1H, -CH), 3,635~3,601 (т, 2H, -CH₂), 3,046~3,013(т, 2H, -CH₂), 2,545(с, 3H, -CH₃)

Приклад 51

3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



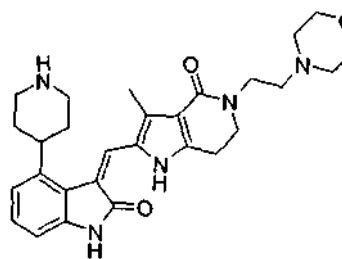
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-метил-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (50мг, 73,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 421[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,567(с, 1H, -CH), 7,082~7,043(т, 1H, -ArH), 6,843~6,824(д, 1H, -ArH), 6,789~6,769(д, 1H, -ArH), 3,636~3,602(т, 2H, -CH₂), 3,026~2,993(т, 2H, -CH₂), 2,595(с, 3H, -CH₃)

Приклад 52

3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (34мг, 42,9%), як жовту тверду речовину.

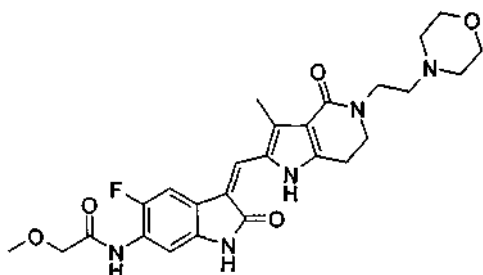
МС m/z (ESI): 490[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,517(с, 1H, -CH), 7,171~7,130(т, 1H, -ArH), 6,945~6,926(д, 1H, -ArH), 6,803~6,783(д, 1H, -ArH), 3,633~3,600(т, 2H, -

CH₂), 3,028~2,296(т, 2H, -CH₂), 1,942~1,916(м, 2H, -CH₂), 1,754~1,725(м, 2H, -CH₂)

Приклад 53

N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід



До розчину, що перемішується, 6-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (2,028г, 12,2ммоль), одержаний в Прикладі 7, в 30мл тетрагідрофурану додавали піперидин (1,3мл). Суміш охолоджували до -50°C на бані етанол-сухий лід і по краплям додавали метоксиацетилхлорид (1,35г, 12,5ммоль) в 20мл тетрагідрофурану. Після завершення додавання, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і перекристалізували з метанолу одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетамід (2,0г, 69,2%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 237[M+1]

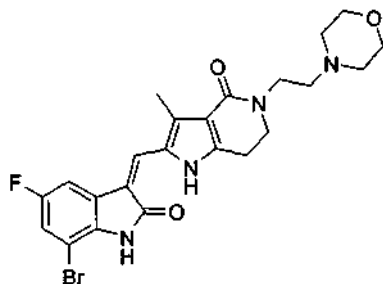
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід (70мг, 84,4%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 512[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,325(с, 1H, -NH), 7,879~7,851 (д, 1H, -ArH), 7,679(с, 1H, -CH), 7,586~7,548(д, 1H, -ArH), 4,064(с, 2H, -CH₂), 3,632~3,599(т, 2H, -CH₂), 3,021~2,988(т, 2H, -CH₂)

Приклад 54

2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



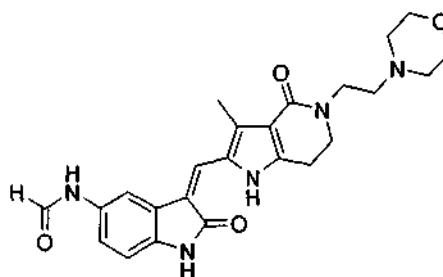
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(7-бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (73мг, 89,5%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 504[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,892~7,870(д, 1H, -ArH), 7,809(с, 1H, -CH), 7,285~7,256(дд, 1H, -ArH), 3,646~3,612(т, 2H, -CH₂), 3,061~3,027(т, 2H, -CH₂), 2,558(с, 3H, -CH₃)

Приклад 55

N-{3-[3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід



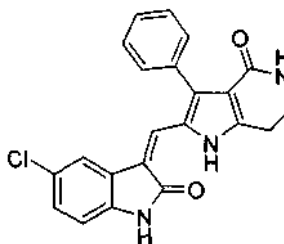
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід (62мг, 85,1%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 450[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,248(с, 1H, -CH), 7,889(т, 1H, -ArH), 7,515(с, 1H, -CHO), 7,329~7,308(м, 1H, -ArH), 3,637~3,603(т, 2H, -CH₂), 3,025~2,991 (т, 2H, -CH₂)

Приклад 56

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-феніл-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 41 з 4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-

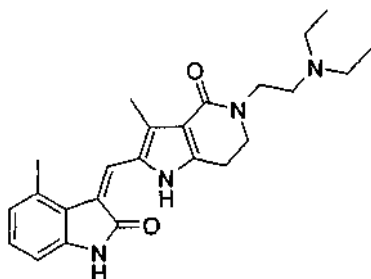
феніл-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (22мг, 31,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 390[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,428~7,407(м, 1H, -ArH), 7,174~7,149(дд, 1H, -ArH), 6,903~6,883(д, 1H, -ArH), 3,039~3,006(т, 2H, -CH₂)

Приклад 57

5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



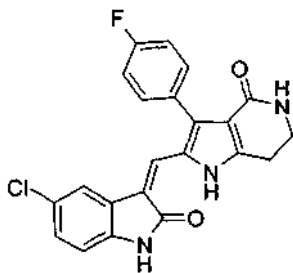
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-метил-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (40мг, 52,5%), як світло-жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 407[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,697(с, 1H, -CH), 7,455(с, 3H, -CH₃), 7,109(д, 1H, -ArH), 1,060(с, 2H, -CH₂)

Приклад 58

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



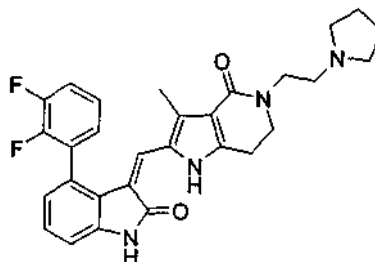
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (32мг, 34,2%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 408[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,426(с, 1H, -CH), 7,176~7,158(д, 1H, -ArH), 6,898~6,882(д, 1H, -ArH), 4,332(с, 1H, -NH), 3,032~3,006(т, 2H, -CH₂), 1,066~1,038(т, 2H, -CH₂)

Приклад 59

2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



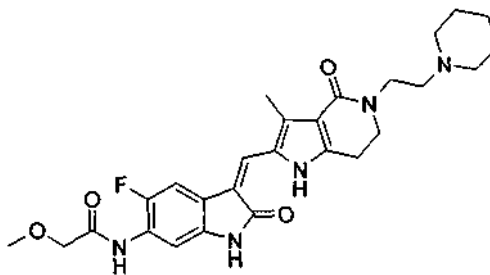
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 503[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,656~7,604(дд, 1H, -ArH), 7,450~7,408 (дд, 1H, -ArH), 7,330~7,302(т, 1H, -ArH), 7,266~7,234(т, 1H, -ArH), 7,008~6,992(д, 1H, -ArH), 6,888~6,874 (д, 1H, -ArH), 6,706(с, 1H, -CH), 3,576~3,550 (т, 2H, -CH₂), 3,484~3,456 (т, 2H, -CH₂), 2,970~2,944 (т, 2H, -CH₂), 2,546 (т, 2H, -CH₂), 1,876 (с, 3H, -CH₃), 1,656 (к, 4H, 2×CH₂)

Приклад 60

N-(5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетамід (55мг, 55,0%), як коричневу тверду речовину.

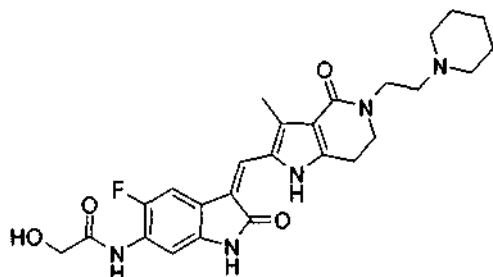
МС m/z (ESI): 510[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,749~7,822(д, 1H, -ArH), 7,550~7,543(д, 1H, -ArH), 4,046~4,052(д, 2H, -OCH₂), 3,613~3,579(т, 2H, -CH₂), 3,395(с, 3H, -CH₃), 3,001~3,967(т, 2H, -CH₂), 2,084(с, 1H, -NH),

1,480~1,468 (м, 4Н, 2×-CH₂), 1,380~1,368 (д, 2Н, -CH₂)

Приклад 61

N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід



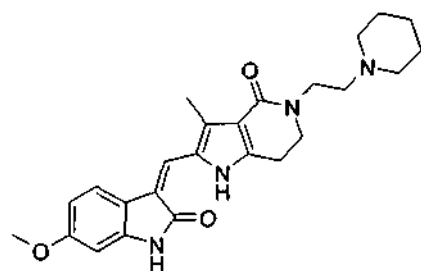
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-метокси-ацетаміду (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи N-{5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід (52мг, 52,7%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 496[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,877~7,849(д, 1Н, -ArH), 7,725~7,709(д, 1Н, -ArH), 4,036(с, 2Н, -CH₂), 3,617~3,585(т, 2Н, -CH₂), 3,510~3,477(т, 2Н, -CH₂), 2,086(с, 4Н, 2×-CH₂), 1,482~1,472(т, 4Н, 2×-CH₂), 1,382~1,370(т, 2Н, -CH₂), 1,151(с, 1Н, -OH)

Приклад 62

2-(6-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 6-метокси-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з Journal of Organic Chemistry, 70(5), 1828-1834, 2005), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(6-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (51мг, 61,8%), як оранжеву тверду речовину.

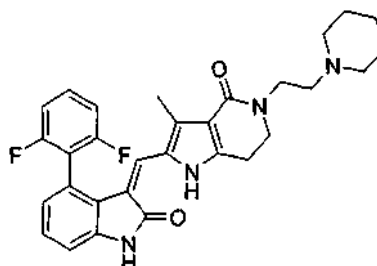
МС m/z (ESI): 435[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,690~7,669(д, 1Н, -ArH), 6,601~6,574(дд, 1Н, -ArH), 6,477~6,471(д, 1Н, -ArH), 3,763(с, 3Н, -OCH₃), 3,611~3,576(т,

2Н, -CH₂), 2,984~2,951 (т, 2Н, -CH₂), 2,087(с, 3Н, -CH₃), 1,492~1,466(т, 4Н, 2×-CH₂), 1,381~1,368(д, 2Н, -CH₂)

Приклад 63

2-[4-(2,6-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



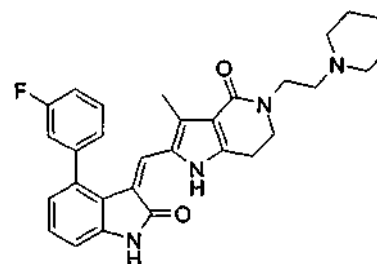
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2,6-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,6-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (70мг, 70,7%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 517[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,681~7,639(т, 1Н, -ArH), 7,285~7,247(т, 1Н, -ArH), 7,029~7,009(д, 1Н, -ArH), 6,912~6,894(т, 1Н, -ArH), 6,641 (с, 1Н, -CH), 3,572~3,539(т, 2Н, -CH₂), 2,974~2,941 (т, 2Н, -CH₂), 1,842(с, 3Н, -CH₃), 1,462~1,365(т, 4Н, 2×-CH₂)

Приклад 64

2-[4-(3-Фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(3-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (63мг, 60,7%), як оранжеву тверду речовину.

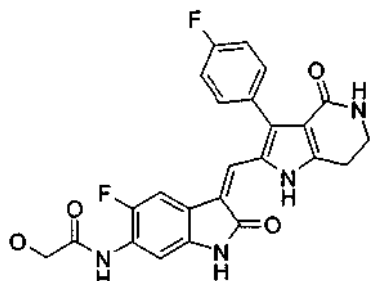
МС m/z (ESI): 499[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,591~7,571 (дд, 1Н, -ArH), 7,235~7,197(т, 1Н, -ArH), 6,983~6,945(д, 1Н, -ArH), 3,564~3,531 (т, 2Н, -CH₂), 2,957~2,923(т,

2H, -CH₂), 1,454~1,441 (т, 4H, 2×-CH₂), 1,072~1,037(т, 2H, -CH₂)

Приклад 65

N-{5-Фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід



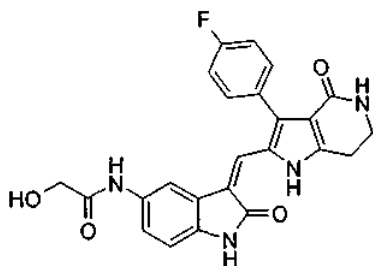
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{5-фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-ацетамід (72мг, 80,6%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 465[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,294(с, 1H, -NH), 7,944(с, 1H, -CH), 7,742~7,726(д, 1H, -ArH), 7,282~7,237(д, 1H, -ArH), 4,027(с, 1H, -NH), 3,019~2,985(т, 2H, -CH₂)

Приклад 66

N-{3-[3-(4-Фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-2-гідрокси-ацетамід



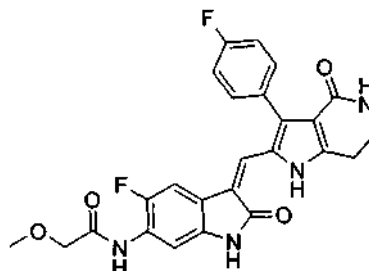
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 2-гідрокси-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}-2-гідрокси-ацетамід (50мг, 47,0%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 447[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 14,052(с, 1H, -NH), 9,552(с, 1H, -NH), 7,618(с, 1H, -NH), 7,420~7,376(д, 1H, -ArH), 7,110(с, 1H, -CH), 6,839~6,818(д, 1H, -ArH), 5,604~5,575(т, 2H, -CH₂)

Приклад 67

N-{5-Фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід



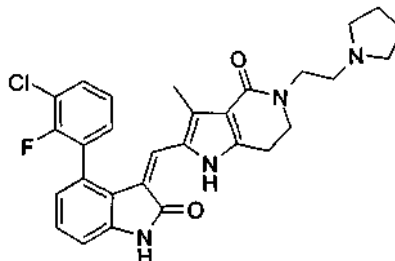
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-метокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{5-фтор-3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-метокси-ацетамід (50мг, 54,4%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 479[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 9,293(с, 1H, -NH), 7,594~7,578(д, 1H, -ArH), 7,167(с, 1H, -CH), 4,332(с, 2H, 2×-NH), 3,020~1,987(т, 2H, -CH₂)

Приклад 68

2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



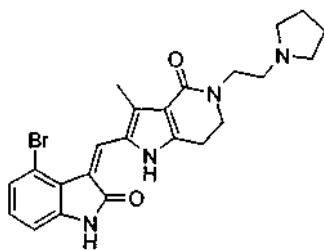
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (24мг, 28,5%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 520[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,278~7,239(т, 1H, -ArH), 7,016~6,997(д, 1H, -ArH), 6,885~6,866(д, 1H, -ArH), 6,656~6,652(д, 1H, -ArH), 3,579~3,545(т, 2H, -CH₂), 2,972~2,938(т, 2H, -CH₂), 1,872(с, 3H, -CH₃), 1,650(м, 4H, 2×-CH₂)

Приклад 69

2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



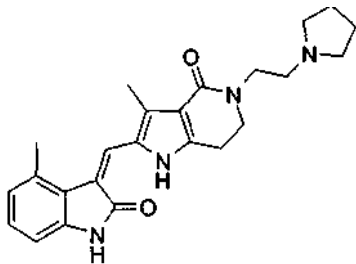
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 20030225127), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(4-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (44мг, 74,4%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 470[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,238~7,218(д, 1Н, -ArH), 7,101~7,060(т, 1Н, -ArH), 6,959~6,939(д, 1Н, -ArH), 3,631~3,598(т, 2Н, -CH₂), 3,032~3,001 (т, 2Н, -CH₂), 2,482(с, 3Н, -CH₃), 1,682(м, 4Н, 2×-CH₂)

Приклад 70

3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



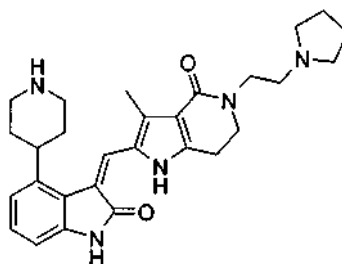
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-метил-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (32мг, 62,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 405[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,555(с, 1Н, -CH), 7,077~7,039(т, 1Н, -ArH), 6,837~6,818(д, 1Н, -ArH), 6,788~6,769(д, 1Н, -ArH), 3,623~3,588(т, 2Н, -CH₂), 3,523~3,488(т, 2Н, -CH₂), 3,007~2,974(т, 2Н, -CH₂), 1,668(м, 4Н, 2×-CH₂)

Приклад 71

3-Метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



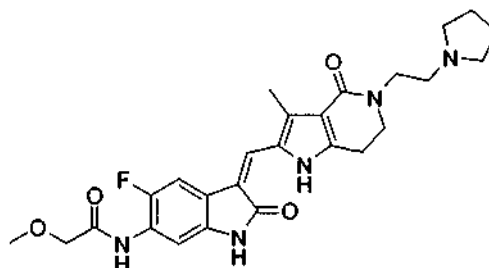
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (18мг, 30,2%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 474[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,53(д, 1Н, ArH), 7,35 (с, 1Н, CH), 6,35 (д, 1Н, ArH), 5,30(ш с, 1Н, NH₂), 3,60 (т, 2Н, CH₂), 3,51 (т, 2Н, CH₂), 2,96 (т, 2Н, CH₂), 2,60 (т, 2Н, CH₂), 2,51 (с, 3Н, CH₃), 2,47 (к, 4Н, 2× NCH₂), 1,64-1,69 (м, 4Н, 2×CH₂).

Приклад 72

N-(5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-метокси-ацетамід



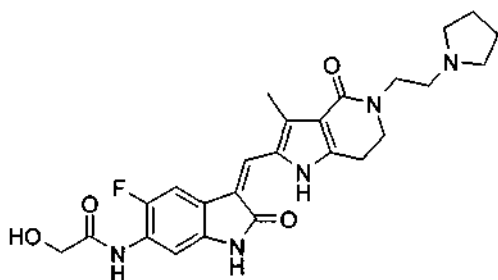
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-метокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-метокси-ацетамід (51мг, 81,7%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 496[M+1]

¹Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,859-7,831 (д, 1Н, -ArH), 7,661 (с, 1Н, -CH), 7,558~7,542(д, 1Н, -ArH), 3,621~3,587(т, 2Н, -CH₂), 3,520~3,486(т, 2Н, -CH₂), 3,391 (с, 3Н, -OCH₃), 3,004-2,971 (т, 2Н, -CH₂), 1,669(м, 4Н, 2×-CH₂)

Приклад 73

N-(5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-ацетамід



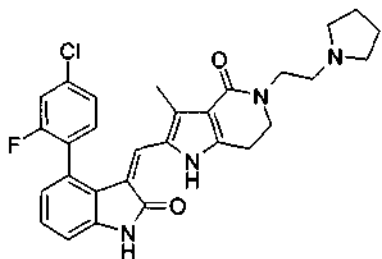
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-ацетамід (40мг, 43%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 482[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,887~7,859(д, 1H, -ArH), 7,719~7,703(д, 1H, -ArH), 7,660(с, 1H, -CH), 4,046~4,019(д, 2H, -CH₂), 3,621~3,588 (т, 2H, -CH₂), 3,527~3,492 (т, 2H, -CH₂), 3,008~2,974 (т, 2H, -CH₂)

Приклад 74

2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



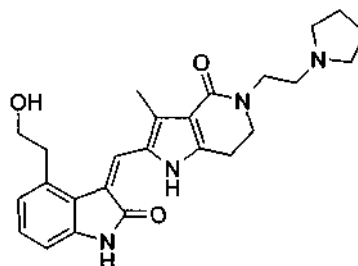
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (35мг, 51,6%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 520[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,694~7,676(д, 1H, -ArH), 7,530~7,492(м, 2H, 2x-ArH), 7,254~7,222(т, 1H, -ArH), 6,990~6,976(д, 1H, -ArH), 6,866~6,850(д, 1H, -ArH), 6,606(с, 1H, -CH), 3,578~3,550(т, 2H, -CH₂), 3,488~3,462(т, 2H, -CH₂), 2,970~2,944(т, 2H, -CH₂), 1,892(с, 3H, -CH₃)

Приклад 75

2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



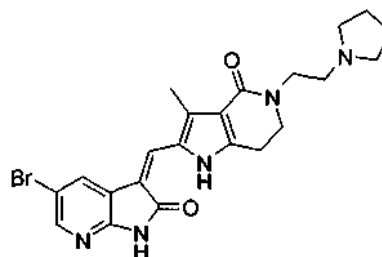
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2-гідрокси-етил)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 2004186160), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2-гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 30,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 435[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,644(с, 1H, -CH), 7,078~7,046(т, 1H, -ArH), 6,842~6,826(т, 1H, -ArH), 6,780~6,764 (т, 1H, -ArH), 4,880~4,862(т, 1H, -OH), 3,746~3,706(к, 2H, -CH₂), 3,620~3,592(т, 2H, -CH₂), 3,520~3,492(т, 2H, -CH₂), 3,102~3,072(т, 2H, -CH₂), 3,006~2,978(т, 2H, -CH₂), 1,668(м, 4H, 2x-CH₂)

Приклад 76

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-б]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



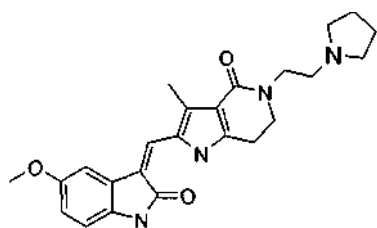
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-бром-1,3-дигідро-пірол[2,3-б]піридин-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-б]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (35мг, 37,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 471[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,116-8,112(д, 1H, -ArH), 7,886(с, 1H, -ArH), 3,628~3,602(т, 2H, -CH₂), 3,522~3,494(т, 2H, -CH₂), 3,036~3,008(т, 2H, -CH₂), 2,582~2,534(м, 4H, 2x-CH₂), 2,502~2,482(м, 4H, 2x-CH₂)

Приклад 77

2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



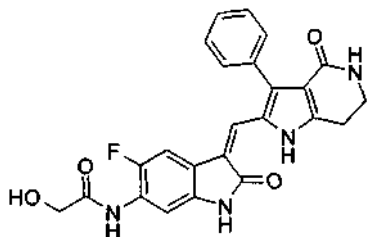
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метокси-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (30мг, 33,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 421[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,694~7,676(д, 1H, -ArH), 7,496 (с, 1H, -CH), 6,594~6,572 (д, 1H, -ArH), 6,454~6,450(д, 1H, -ArH), 3,762(с, 3H, -CH₃), 3,612~3,584(т, 2H, -CH₂), 3,520~3,492(т, 2H, -CH₂), 2,982~2,956(т, 2H, -CH₂), 1,676 (м, 4H, 2×-CH₂)

Приклад 78

N-[5-фтор-2-оксо-3-(4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-2-гідрокси-ацетамід



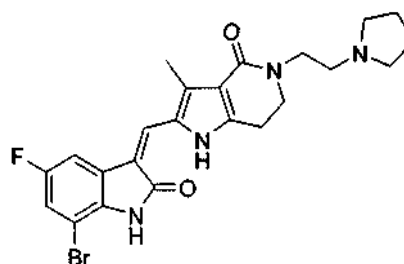
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 41 з 4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-[5-фтор-2-оксо-3-(4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен)-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл]-2-гідрокси-ацетамід (39мг, 92%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 447[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,946(с, 1H, -NH), 7,750~7,733(д, 1H, -ArH), 7,241~7,214(д, 1H, -ArH), 7,173(с, 1H, -ArH), 4,028(с, 2H, -CH₂), 3,027~2,993(т, 2H, -CH₂)

Приклад 79

2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



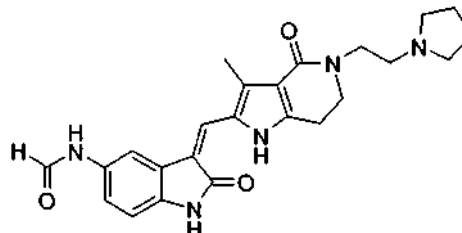
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-бром-1,3-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(7-бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (54мг, 87,9%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 488[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,53(д, 1H, ArH), 7,35 (с, 1H, CH), 6,35 (д, 1H, ArH), 5,30(ш с, 1H, NH₂), 3,60 (т, 2H, CH₂), 3,51 (т, 2H, CH₂), 2,96 (т, 2H, CH₂), 2,60 (т, 2H, CH₂), 2,51 (с, 3H, CH₃), 2,47 (к, 4H, 2× NCH₂), 1,64-1,69 (м, 4H, 2×CH₂)

Приклад 80

N-{3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}формамід



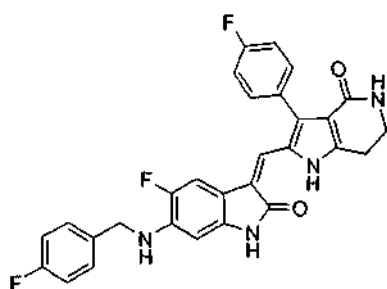
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідін-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}формамід (48мг, 87,9%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 434[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,874~7,870(д, 1H, -ArH), 7,508(с, 1H, -CH), 7,336-7,310(дд, 1H, -ArH), 1,666-1,659(м, 6H, 3×-CH₂)

Приклад 81

2-[5-Фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 6-аміно-5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (2,26г, 13,6ммоль), одержаний в Прикладі 6, в 40мл етанолу додавали 4-фтор-бензальдегід (1,5мл, 13,6ммоль) при 0°C на бані лід-вода. Одержаний розчин перемішували протягом 1 години, додавали боргідрід натрію (1,08г, 28,5ммоль) і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. До одержаної суміші додавали воду до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували і промивали водою (50мл×3). Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан і метанол (20:1), як елюенти, одержуючи 5-фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-1,3-дигідро-індол-2-он (1,67г, 45%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 275[M+1]

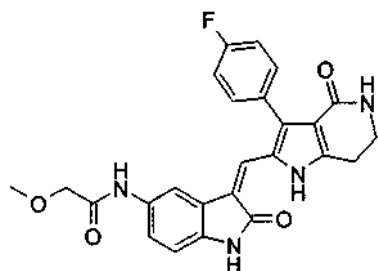
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[5-фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-(4-фтор-феніл)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (34мг, 43,5%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 515[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,020(с, 1H, -ArH), 7,220~7,176(т, 1H, -ArH), 7,141~7,097(т, 1H, -ArH), 2,863~2,830(т, 1H, -NH)

Приклад 82

N-{3-[3-(4-Фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл}-2-метокси-ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 46 з 3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 2-метокси-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-ацетаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-(4-фтор-феніл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-

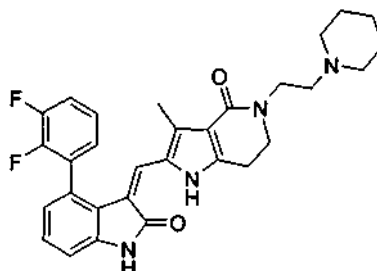
індол-5-іл}-2-метокси-ацетамід (46мг, 68,7%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 461[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 9,020(с, 1H, -ArH), 7,220~7,176(т, 1H, -ArH), 7,141~7,097(т, 1H, -ArH), 2,863~2,830(т, 1H, -NH)

Приклад 83

2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



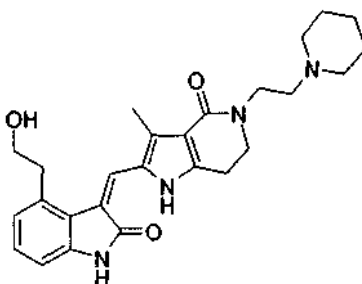
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (70мг, 70,7%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 517[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,643~7,642(к, 1H, -ArH), 7,335~7,301(к, 1H, -ArH), 7,281~7,243(т, 1H, -ArH), 7,019~6,999(дд, 1H, -ArH), 6,896~6,877(д, 1H, -ArH), 3,575~3,541(т, 2H, -CH₂), 2,977~2,944(т, 2H, -CH₂), 2,077~1,969(т, 2H, -CH₂), 1,869(с, 3H, -CH₃)

Приклад 84

2-[4-(2-Гідрокси-етил)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



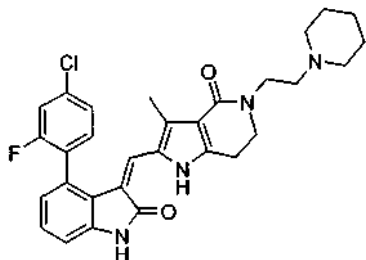
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(2-гідрокси-етил)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 2004186160), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (70мг, 70,7%), як оранжеву тверду речовину.

MC m/z (ESI): 449[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,630(с, 1H, -CH), 7,091~7,052(т, 1H, -ArH), 6,846~6,828(д, 1H, -ArH), 6,795~6,776(д, 1H, -ArH), 3,732~3,695 (т, 2H, -CH₂), 3,614~3,580 (т, 2H, -CH₂), 3,105~3,068 (т, 2H, -CH₂), 3,007~2,973 (т, 2H, -CH₂), 2,469 (с, 3H, -CH₃), 1,491~1,466(к, 4H, 2х-CH₂), 1,377~1,366 (т, 2H, -CH₂)

Приклад 85

2-[4-(4-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



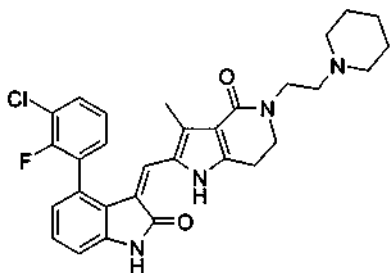
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(4-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (45мг, 44,2%), як жовту тверду речовину.

MC m/z (ESI): 534[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,690~7,665(д, 1H, -ArH), 7,248~7,229(т, 1H, -ArH), 7,004~6,984(д, 1H, -ArH), 6,871~6,852(д, 1H, -ArH), 6,604(с, 1H, -NH), 3,574~3,544 (т, 2H, -CH₂), 2,955~2,940(т, 2H, -CH₂), 1,887(с, 3H, -CH₃), 1,365(т, 2H, -CH₂)

Приклад 86

2-[4-(3-Хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



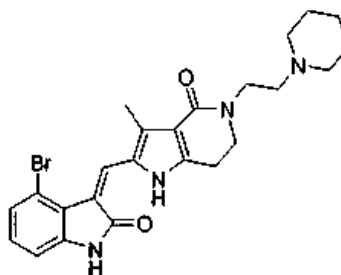
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(3-хлор-2-фтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (40мг, 53,1%), як оранжеву тверду речовину.

MC m/z (ESI): 534[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,773~7,755(м, 1H, -ArH), 7,281~7,243(т, 1H, -ArH), 7,021~7,001 (д, 1H, -ArH), 6,886~6,867(д, 1H, -ArH), 6,656~6,652(д, 1H, -ArH), 3,575~3,541 (т, 2H, -CH₂), 2,974~2,941 (т, 2H, -CH₂), 1,869(с, 3H, -CH₃), 1,470~1,459(м, 4H, 2х-CH₂), 1,373~1,361 (м, 2H, -CH₂)

Приклад 87

2-(4-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



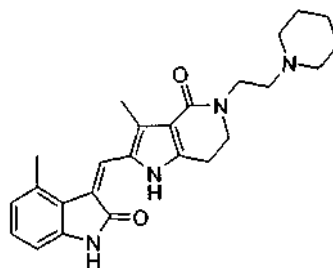
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US 20030225127), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(4-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (58мг, 84,9%), як жовту тверду речовину.

MC m/z (ESI): 484[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,575(с, 1H, -CH), 7,239~7,218(д, 1H, -ArH), 7,099~7,060(т, 1H, -ArH), 6,957~6,938(д, 1H, -ArH), 3,629~3,595 (т, 2H, -CH₂), 3,029~2,996(т, 2H, -CH₂), 2,483(с, 3H, -CH₃), 1,505~1,452(м, 4H, 2х-CH₂)

Приклад 88

3-Метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-метил-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з US6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (41мг, 75,9%), як жовту тверду речовину.

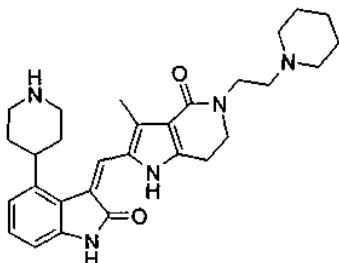
MC m/z (ESI): 419[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,558(с, 1H, -CH), 7,081~7,043(т, 1H, -ArH), 6,841~6,822(д, 1H, -

ArH), 6,794~6,775(д, 1H, -ArH), 3,618-3,584 (т, 2H, -CH₂), 3,009~2,975(т, 2H, -CH₂), 2,585(с, 3H, -CH₃), 2,461 (с, 3H, -CH₃), 1,486~1,473(м, 4H, 2х-CH₂), 1,384~1,373(м, 2H, -CH₂)

Приклад 89

3-Метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



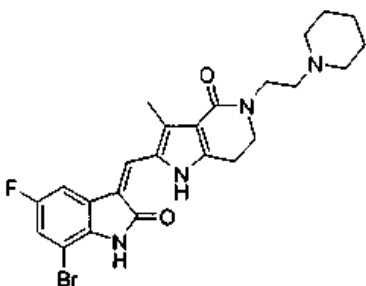
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(2-оксо-4-піперидин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (18мг, 27,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 488[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,505(с, 1H, -CH), 7,172~7,133(т, 1H, -ArH), 6,946~6,926(д, 1H, -ArH), 6,808~6,789(д, 1H, -ArH), 3,619~3,585 (т, 2H, -CH₂), 3,013~2,980(т, 2H, -CH₂), 1,763~1,738(м, 4H, 2х-CH₂), 1,379~1,369(м, 2H, -CH₂)

Приклад 90

2-(7-Бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-7-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(7-бром-5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (57мг, 87,0%), як жовту тверду речовину.

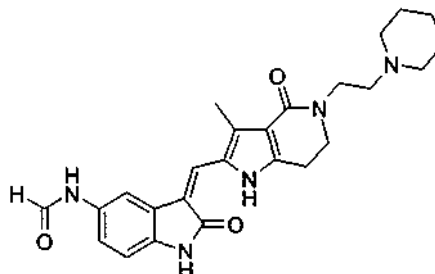
МС m/z (ESI): 502[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,891~7,863(дд, 1H, -ArH), 7,807(с, 1H, -CH), 7,283~7,255(дд, 1H, -ArH), 3,638~3,604(т, 2H, -CH₂), 3,507~3,462(м, 2H, -

CH₂), 3,053~3,022 (т, 2H, -CH₂), 2,557(с, 3H, -CH₃), 1,487(м, 4H, 2х-CH₂), 1,384(м, 2H, -CH₂)

Приклад 91

N-{3-[3-Метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід



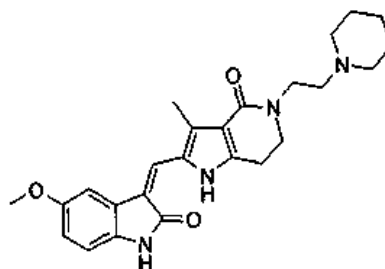
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід (34мг, 78,7%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 448[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 10,001(с, 1H, -NH), 8,246~8,242(д, 1H, -ArH), 7,310~7,306(д, 1H, -ArH), 3,629~3,595(т, 2H, -CH₂), 3,017~2,984(т, 2H, -CH₂), 1,488(м, 4H, 2х-CH₂)

Приклад 92

2-(5-Метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



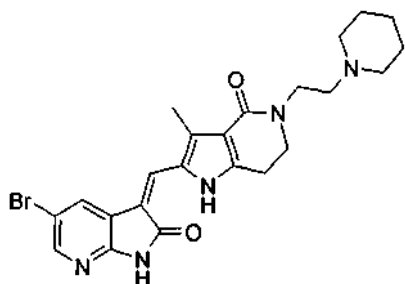
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 5-метокси-1,3-дигідро-індол-2-он (одержували згідно з US 6114371), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-метокси-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (17мг, 39,9%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 435[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,698(с, 1H, -CH), 7,499~7,493(д, 1H, -ArH), 6,795~6,773(д, 1H, -ArH), 6,739~6,733(д, 1H, -ArH), 3,784(с, 3H, -OCH₃), 3,634~3,600(т, 2H, -CH₂), 3,012~2,998(м, 2H, -CH₂), 2,546(с, 3H, -CH₃)

Приклад 93

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он



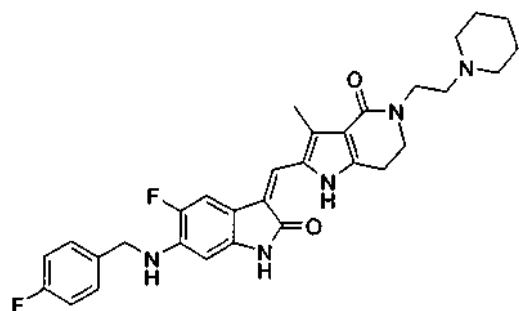
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-c]піридин-2-карбальдегіду і 5-бром-1,3-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-пірол[2,3-b]піридин-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он (32мг, 65,1%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 485[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,502~8,496(д, 1H, -ArH), 8,126~8,121 (д, 1H, -ArH), 7,897(с, 1H, -CH), 3,637~3,603(т, 2H, -CH₂), 3,050~3,017(т, 2H, -CH₂), 2,556(с, 3H, -CH₃), 1,489(м, 4H, 2x-CH₂), 1,381(м, 2H, -CH₂)

Приклад 94

2-[5-Фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он



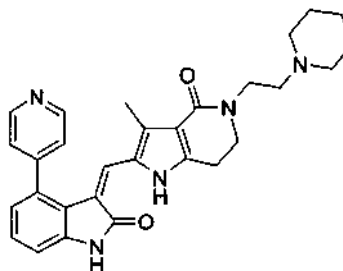
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-c]піридин-2-карбальдегіду і 5-фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[5-фтор-6-(4-фтор-бензиламіно)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он (44мг, 65,1%), як червону тверду речовину.

МС m/z (ESI): 546[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,614~7,584(д, 1H, -ArH), 6,431 (т, 1H, -ArH), 6,056~6,038(д, 1H, -ArH), 4,362~4,347(д, 2H, -CH₂), 3,600~3,566(т, 2H, -CH₂), 3,485(т, 2H, -CH₂), 2,957~2,923(т, 2H, -CH₂), 2,467(с, 3H, -CH₃), 1,484(м, 4H, 2x-CH₂)

Приклад 95

3-Метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он



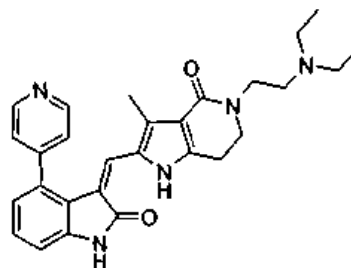
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-c]піридин-2-карбальдегіду і 4-піридин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он (50мг, 73,1%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 482[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 6,905~6,883(дд, 1H, -ArH), 6,733~6,712(дд, 1H, -ArH), 6,694(с, 1H, -CH), 2,864~2,830(т, 2H, -CH₂), 1,708(с, 3H, -CH₃)

Приклад 96

5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он



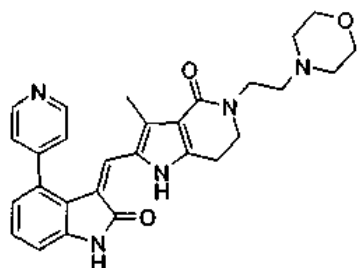
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-c]піридин-2-карбальдегіду і 4-піридин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-2-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он (48мг, 64,9%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 470[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,652~8,637(м, 2H, 2x-CH), 6,902~6,880(дд, 1H, -ArH), 6,732~6,711(дд, 1H, -ArH), 6,695(с, 1H, -CH), 3,482~3,448(т, 2H, -CH₂), 2,864~2,830(т, 2H, -CH₂)

Приклад 97

3-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-c]піридин-4-он



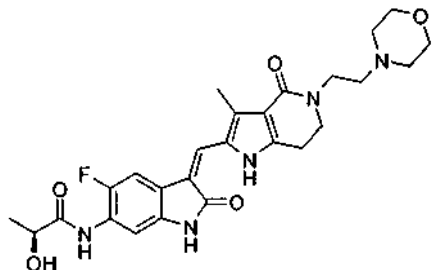
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-піридин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 200205517), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (54мг, 72,0%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 484[M+1]

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,649~8,634(д, 2Н, 2 \times -CH), 6,900~6,881 (дд, 1Н, -ArH), 6,730~6,711(д, 1Н, -ArH), 6,689(с, 1Н, -CH), 3,392~3,359(т, 2Н, -CH₂), 2,870~2,837(т, 2Н, -CH₂), 1,710(с, 3Н, -CH₃)

Приклад 98

(S)-N-{5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід



До розчину, що перемішується, 5-фтор-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону (450мг, 2,71ммоль) в 10мл тетрагідрофурану додавали піперидин (0,4мл). Суміш охолоджували до -40°C на бані ацетон-сухий лід і по краплям додавали (S)-оцтової кислоти 1-хлоркарбоніл-етиловий естер (423мг, 2,71ммоль) в 10мл тетрагідрофурану. Після завершення додавання, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і перекристалізували з метанолу одержуючи оцтової кислоти 1-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-ілкарбамоіл)-етиловий естер (750мг, 99%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 279[M+1]

До суміші, що перемішується, оцтової кислоти 1-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-ілкарбамоіл)-етилового естеру (750мг, 2,67ммоль) в метанолі (5мл) і воді (5мл) додавали гідроксид натрію (240мг, 60ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували при пониженому тиску. Залишок

екстрагували етилацетатом (100 \times 3) і водою (100 \times 3). Органічні екстракти сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи (S)-N-(5-Фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід (270мг, 42%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 237[M-1]

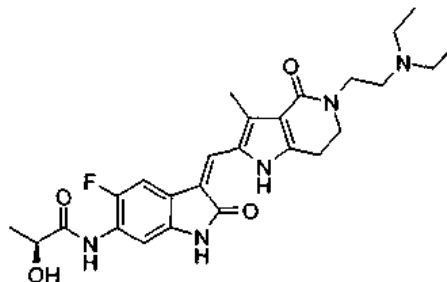
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і (S)-N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи (S)-N-{5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід (44мг, 61,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 512[M+1]

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,773~7,745(д, 1Н, -ArH), 7,638~7,622(д, 1Н, -ArH), 4,142~4,091 (к, 1Н, -OH), 3,530~3,496(т, 2Н, -CH₂), 2,915~2,882(т, 2Н, -CH₂), 1,247~1,230(д, 3Н, -CH₃)

Приклад 99

(S)-N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід



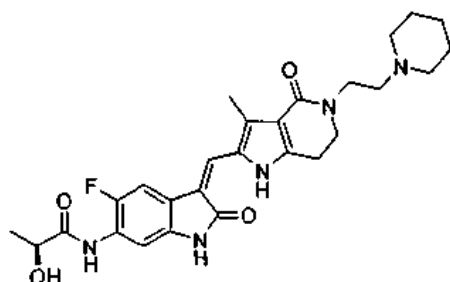
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і (S)-N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи (S)-N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід (37мг, 50,3%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 498[M+1]

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,779~7,751 (д, 1Н, -ArH), 7,641~7,625(д, 1Н, -ArH), 4,122~4,105(к, 1Н, -OH), 3,532~3,498(т, 2Н, -CH₂), 2,907~2,873(т, 2Н, -CH₂), 1,243~1,226(д, 3Н, -CH₃), 0,887~0,852(т, 6Н, 2 \times -CH₃)

Приклад 100

(S)-N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл}-2-гідрокси-пропіонамід



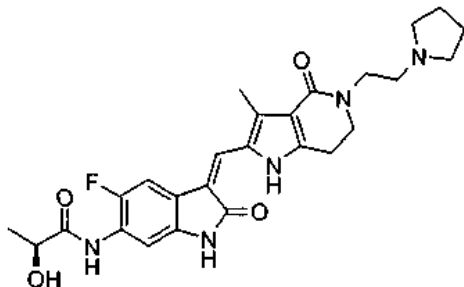
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 25 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і (S)-N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи (S)-N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піперидин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід (44мг, 58,4%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 510[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,763~7,735(с, 1H, -ArH), 7,632~7,616(д, 1H, -ArH), 4,120~4,103(к, 1H, -OH), 3,514~3,480(т, 2H, -CH₂), 2,900~2,866(т, 2H, -CH₂), 1,242~1,225(д, 3H, -CH₃)

Приклад 101

(S)-N-(5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід



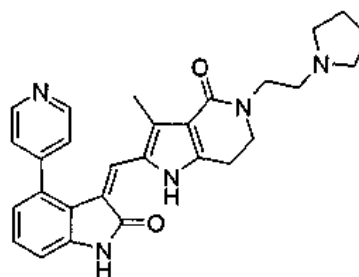
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і (S)-N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи (S)-N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-пропіонамід (48мг, 67,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 496[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,776~7,748(д, 1H, -ArH), 7,641~7,625(д, 1H, -ArH), 4,122~4,105(к, 1H, -OH), 3,524~3,491 (т, 2H, -CH₂), 3,426~3,391 (т, 2H, -CH₂), 2,908~2,874(т, 2H, -CH₂), 1,244~1,226(д, 3H, -CH₃)

Приклад 102

3-Метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



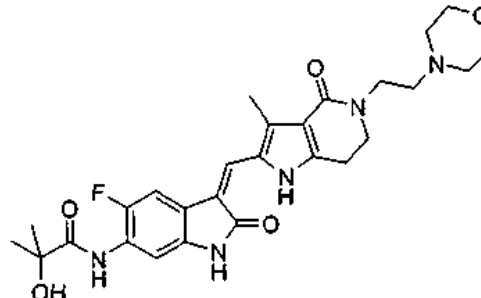
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-піридин-4-іл-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 3-метил-2-(2-оксо-4-піридин-4-іл-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (31мг, 63,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 468[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,156~7,136(т, 1H, -ArH), 6,906~6,886(д, 1H, -ArH), 6,739~6,719(д, 1H, -ArH), 6,704 (с, 1H, -CH), 3,483~3,450(т, 2H, -CH₂), 2,875~2,841 (т, 2H, -CH₂), 1,719(с, 3H, -CH₃)

Приклад 103

N-(5-Фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід



До розчину, що перемішується, 5-фтор-6-аміно-1,3-дигідро-індол-2-ону (410мг, 2,46ммоль) в 10мл тетрагідрофурану додавали піперидин (0,3мл). Суміш охолоджували до -40°C на бані ацетон-сухий лід і по краплям додавали оцтової кислоти 1-хлоркарбоніл-1-метил-етиловий естер (405мг, 2,46ммоль) в 10мл тетрагідрофурану. Після завершення додавання, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до утворення осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і перекристалізували з метанолу одержуючи оцтової кислоти 1-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-ілкарбамоїл)-1-метил-етиловий естер (720мг, 99,5%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 293[M-1]

До суміші, що перемішується оцтової кислоти 1-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-ілкарбамоїл)-етилового естеру (720мг, 2,45ммоль) в метанолі (5мл) і воді (5мл) додавали гідроксид натрію (200мг, 50ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі

і концентрували при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (100×3) і водою (100×3). Органічні екстракти сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід (220мг, 35,6%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 251[M-1]

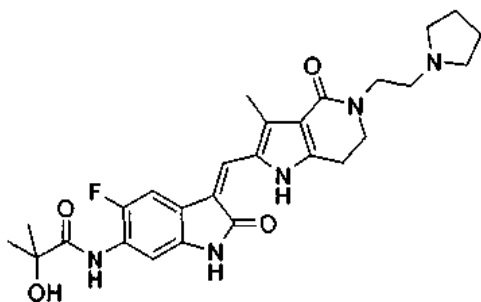
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 15 з 3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід (46мг, 63,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 526[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,903~7,875(д, 1H, -ArH), 7,795~7,779(д, 1H, -ArH), 6,055(с, 1H, -CH), 3,632~3,599(т, 2H, -CH₂), 3,538~3,504(т, 2H, -CH₂), 3,020~2,986 (т, 2H, -CH₂), 2,524(с, 3H, -CH₃)

Приклад 104

N-{5-Фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід



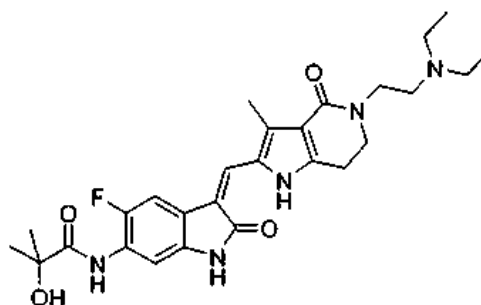
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 13 з 3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи N-(5-фтор-3-[3-метил-4-оксо-5-(2-піролідин-1-іл-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід (40мг, 43%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 510[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,903~7,875(т, 1H, -ArH), 7,794~7,778(д, 1H, -ArH), 6,055(с, 1H, -CH), 3,630~3,596(т, 2H, -CH₂), 3,531~3,496(т, 2H, -CH₂), 3,013~2,980(т, 2H, -CH₂)

Приклад 105

N-{3-[5-(2-Діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід



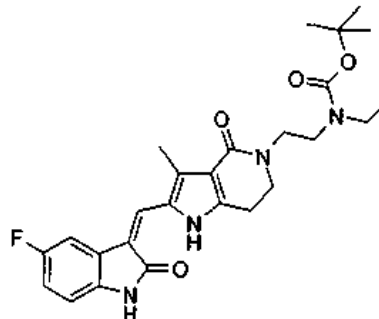
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-діетиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід (48мг, 65,7%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 512[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,901~7,873(д, 1H, -ArH), 7,794~7,778(д, 1H, -ArH), 6,055(с, 1H, -CH), 3,635~3,602(т, 2H, -CH₂), 3,467~3,434(т, 2H, -CH₂), 3,011~2,977 (т, 2H, -CH₂), 1,377(с, 6H, 2×-CH₃), 0,989~0,954(т, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 106

5-(2-Етиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



Розчин етан-1,2-діаміну (200мл, 3моль) в етилацетаті (98мл, 1моль) перемішували протягом 4 днів при кімнатній температурі. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи N-(2-аміно-етил)-ацетамід (79г, 71%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 103,0[M+1]

До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1H-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,78г, 13,17ммоль) в дихлорметані (100мл) додавали N-(2-аміно-етил)-ацетамід (1,478г, 14,5ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідроклорид (6,65г, 34,25ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (4,6г, 34,25ммоль) на бані лід-вода. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. До одержаної суміші додавали холодну воду (100мл), доводили до рН14 використовуючи 1М водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували

етилацетатом (200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (200мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[(2-ацетиламіно-етилкарбамоїл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (3,5г, 95,7%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ECI): 296[M+1]

До розчину, що перемішується, 2-[(2-ацетиламіно-етилкарбамоїл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (500мг, 1,695ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10мл) по краплям повільно додавали 1М комплексу боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (6,75мл, 6,75ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 7 годин. Суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду (10мл) і доводили до pH3 використовуючи 2N хлорводневу кислоту. Одержану суміш доводили до pH14 використовуючи 2N водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (10мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (20мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[2-(2-етиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (400мг, 88%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ECI): 268[M+1]

Суміш, що перемішується, 2-[2-(2-етиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (400мг, 1,498ммоль), моногідрату гідроксиду літію (503мг, 11,985ммоль) в 25мл щавлевої кислоти нагрівали із зворотнім холодильником при 135°C. Суміш концентрували при пониженому тиску, додавали воду (10мл) і екстрагували дихлорметаном (20мл×3). Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-(2-етиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (100мг, 30,2%), як коричневе масло.

МС m/z (ECI): 222[M+1]

Розчин 5-(2-етиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (100мг, 0,45ммоль), ди-трет-бутилкарбонату (115мг, 0,54ммоль), карбонату калію (74,9мг, 0,54ммоль) в ізопропанолі (5мл) і воді (6мл) перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали воду (10мл) і екстрагували етилацетатом (20мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (15мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи етилацетат: н-гексан (1:3) одержуючи етил-[2-(3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (74мг, 51,37%), як коричневу тверду речовину.

МС m/z (ECI): 322[M+1]

До розчину, що перемішується, дихлорметану (10мл) і N,N'-диметилформаміду (0,25мл) повільно додавали оксихлорид фосфору (269мг,

1,62ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на -10°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при -10°C~0°C і охолоджували до -10°C на бані лід-вода з сіллю. До згаданого вище розчину по краплям додавали суміш етил-[2-(3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (400мг, 1,246ммоль) в 3мл дихлорметану. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 годин при -10°C~0°C і ще 2,5 години при кімнатній температурі. До суміші додавали холодну воду (20мл), доводили до pH11-12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (80мл×5). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем (50мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи насичений аміак: ацетон: метанол: дихлорметан (0,1:1:1:40), як елюенти, одержуючи етил-[2-(2-форміл-3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (160мг, 37%), як коричневе масло.

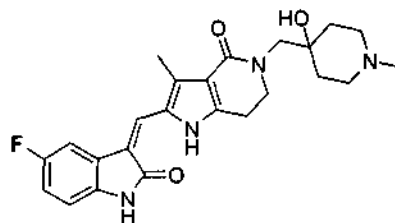
МС m/z (ECI): 350[M+1]

До розчину, що перемішується, етил-[2-(2-форміл-3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (160мг, 0,458ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (65,76мг, 0,435ммоль) в 0,803мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,022мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі до утворення осаду. Осад фільтрували при пониженому тиску і промивали етанолом (0,3мл×3) одержуючи етил-[2-[2-(6-фтор-2-оксо-індан-1-іліденметил)-3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (111мг, 50%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ECI): 483[M+1]

Приклад 107

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 60% водного розчину гідроксиду натрію (117мг, 2,92ммоль) в диметилсульфоксиді (2мл) додавали йодид триметилсульфонію (627мг, 2,79ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 45 хвилин на бані лід-вода, повільно додавали 4-оксо-піперидин-1-карбоксильної групи трет-бутиловий естер (500мг, 2,5ммоль) підтримуючи температуру нижче 10°C. Після завершення додавання, суміш

перемішували протягом 5 хвилин на бані лід-вода і перемішували протягом ще 2 годин при 25°C на масляній бані. До одержаної суміші додавали холодну воду (20мл) і екстрагували етиловим етером (20мл×3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 1-окса-6-аза-спіро[2.5]октан-6-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (479мг, 85,5%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 213[M+1]

До розчину, що перемішується, 1-окса-6-аза-спіро[2.5]октан-6-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (9,0г, 42,2ммоль) в етанолі (60мл) додавали аміак (100мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду (50мл) і екстрагували етилацетатом (150мл×3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан: метанол (20:1), як елюенти, одержуючи 4-амінометил-4-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (5,87г, 60,5%), як білу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 231[M+1]

Суміш, що перемішується, 4-амінометил-4-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (529мг, 2,3ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) повільно додавали алюмогідридлітію (0,88г, 23ммоль) підтримуючи температуру на 0-5°C. Після завершення додавання, суміш перемішували при 80°C на масляній бані протягом ночі. До суміші додавали тетрагідрат тартрату калію натрію (6,3г, 22,3ммоль) і перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і промивали тетрагідрофураном (10мл×3). Об'єднані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску одержуючи 4-амінометил-1-метил-піперидин-4-ол (245мг, 74%), як біле масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 145[M+1]

До розчину 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (3,717г, 17,62ммоль) в дихлорметані (91мл) на бані лід-вода додавали 4-амінометил-1-метил-піперидин-4-ол (4г, 19,38ммоль), N,N'-диметилформамід (9,1мл), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид (8,751г, 45,6ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (3,577г, 26,5ммоль). Після завершення додавання, одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш додавали лід для гасіння реакції і промивали насиченим розчином карбонату калію (10мл×3) з розсолем (50мл×3). Одержану суміш розділяли і органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[[4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил]-карбамоїл]-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (8,891г), як коричневе масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 338[M+1]

До розчину, що перемішується, 2-[[4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил]-карбамоїл]-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (5,937г, 17,62ммоль) в тетрагідрофурані (50мл) повільно додавали порцію 1М комплексу боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (52,1мл, 52,1ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі, нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш додавали 1М комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (36мл, 36ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До суміші по краплям додавали 2N хлорводневу кислоту на бані лід-вода. Одержану суміш доводили до pH8 використовуючи 2N водний розчин гідроксиду натрію і переганяли при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом (80мл×8). Об'єднані екстракти сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[[4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил]-аміно]-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (5,931г), як оранжеву тверду речовину, яку використовували як є.

МС m/z (ESI): 324[M+1]

До суміші, що перемішується, 2-[[4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил]-аміно]-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (5,931г, 18,36ммоль) в гліколі (257мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (6,169г, 147ммоль). Одержану суміш нагрівали при 135°C протягом 4 годин. До суміші додавали холодну воду (250мл), доводили pH до від 14 до 12 використовуючи 2N хлорводневу кислоту на бані лід-вода. Суміш екстрагували 10:1 сумішшю дихлорметану і метанолу (200 мл×8). Об'єднані органічні екстракти концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан: метанол: аміак (600:45:2), як елюенти, одержуючи 5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (11,837г), як світло-коричнєве масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 278[M+1]

До розчину, що перемішується, N,N'-диметилформаміду (1,2мл) в дихлорметані (26мл) по краплям повільно додавали оксихлорид фосфору (1,4мл, 15,06ммоль) на бані лід-вода підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до 0°C на бані лід-вода, додавали розчин 5-(4-гідрокси-1-метил-піперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (1,391г, 5,02ммоль) в дихлорметані (8мл) і перемішували протягом 1 години на бані лід-вода. Одержану суміш перемішували протягом ще 3 годин при кімнатній температурі і додавали лід для гасіння реакції. Суміш доводили до pH11 використовуючи 2N водний розчин гідроксиду натрію на бані лід-вода.

Одержану суміш екстрагували 7:1 сумішшю дихлорметану і метанолу (50мл×4). Об'єднані екстракти сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували одержуючи коричневу тверду речовину. Тверду речовину очищали колоновою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан: метанол: аміак (600:55:2), як елюенти, одержуючи 5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (147мг, 9%), як світло-коричневу тверду речовину.

МС m/z (ESI): 306[M+1]

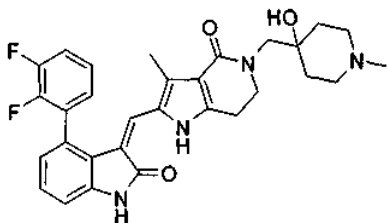
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (16мг, 37,98%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 439[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,671~7,665(д, 1H, -ArH), 7,638(с, 1H, -CH), 6,882~6,830(т, 1H, -ArH), 6,785~6,753(к, 1H, -ArH), 3,643~3,610(т, 2H, -NCH₂), 3,291 (с, 2H, -NCH₂), 2,928~2,895(т, 2H, -CH₂), 2,341~2,314(т, 2H, -CH₂), 2,165~2,118(т, 2H, -CH₂), 2,048(с, 3H, -CH₃)

Приклад 108

2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



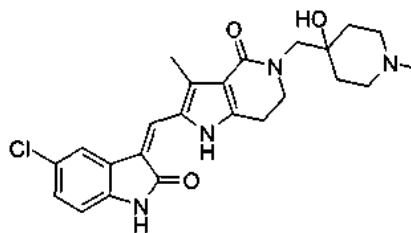
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 2002055517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (67мг, 74,98%), як оранжеву тверду речовину.

МС m/z (ESI): 533[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,532~7,512(к, 1H, -ArH), 7,345~7,333(к, 1H, -ArH), 6,942~6,923(д, 1H, -ArH), 6,800~6,781 (д, 1H, -ArH), 6,615(с, 1H, -ArH), 3,597~3,564(т, 2H, -CH₂), 3,349(с, 2H, -NCH₂), 1,780(с, 3H, -CH₃)

Приклад 109

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



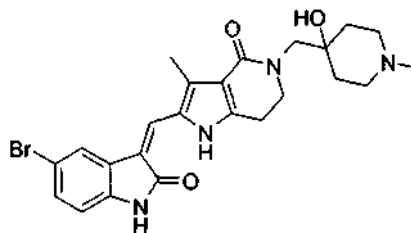
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (44мг, 59,14%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 455[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,894~7,889(д, 1H, -ArH), 7,700(с, 1H, -CH), 7,078~7,052(дд, 1H, -ArH), 6,807~6,787(д, 1H, -ArH), 3,647~3,614(т, 2H, -NCH₂), 3,295(с, 2H, -NCH₂), 2,934~2,902(т, 2H, -CH₂), 2,445(с, 3H, -CH₃), 2,051 (с, 3H, -CH₃)

Приклад 110

2-(5-Бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



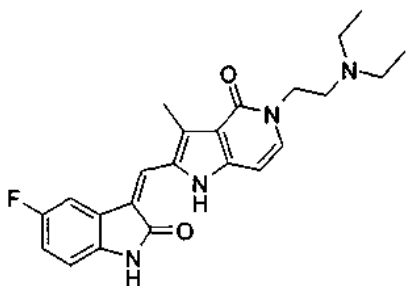
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 1 з 5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-бром-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-бром-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(4-гідрокси-1-метилпіперидин-4-ілметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (39мг, 48,05%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 450[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,009~8,005(д, 1H, -ArH), 7,696(с, 1H, -CH), 7,204~7,179(дд, 1H, -ArH), 6,767~6,746(д, 1H, -ArH), 3,643~3,610(т, 2H, -NCH₂), 3,294(с, 2H, -NCH₂), 2,932~2,899(т, 2H, -CH₂), 2,064(с, 3H, -CH₃)

Приклад 111

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



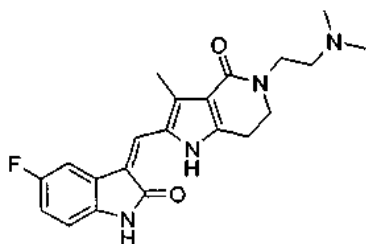
Розчин, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (150мг, 0,366ммоль) в оцтовій кислоті (3,5мл) охолоджували до 15°C на бані лід-вода. До суміші додавали ацетат свинцю (130мг, 0,293ммоль) і перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (60мл) і екстрагували 5:1 сумішшю дихлорметану і метанолу (40мл×4). Екстракти об'єднували, промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску і очищали колонковою хроматографією на силікагелі одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (32мг), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 409[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,848~7,842(д, 1H, -ArH), 7,428~7,409(д, 1H, -ArH), 6,989~6,984(т, 1H, -ArH), 6,550-6,531 (д, 1H, -CH), 3,396(с, 3H, 2×-CH₃), 2,705(с, 3H, -CH₃), 2,642~2,609(т, 2H, -CH₂)

Приклад 112

5-(2-Диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 2-карбоксиметил-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (2,11г, 10ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) і дихлорметані (50мл) додавали N*1*,N*1*-диметил-етан-1,2-діамін (968мг, 11ммоль), N-етил-N'-(диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид (5г, 26ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (1,5г, 11ммоль) на бані лід-вода. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали холодну воду (50мл) і екстрагували дихлорметаном (50мл×3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (50мл), водою (50мл), розсоллом (50мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[(2-

диметиламіно-етилкарбамоіл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (28,1г, 90,9%), як безбарвне масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 282[M+1]

До розчину, що перемішується, 2-[(2-диметиламіно-етилкарбамоіл)-метил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (281мг, 1ммоль) в безводному тетрагідрофурані (2мл) по краплям повільно додавали 1М комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані (3мл, 3ммоль) в атмосфері аргону. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 1 години і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 5 годин. До суміші додавали холодну воду (5мл) і 1N хлорводневу кислоту (2мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Одержаний розчин доводили до pH10 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом (10мл×5). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-[(2-диметиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (300мг), як коричневе масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 268[M+1]

До розчину, що перемішується, 2-[2-(2-диметиламіно-етиламіно)-етил]-4-метил-1Н-пірол-3-карбонової кислоти етилового естеру (267мг, 1ммоль) в 5мл толуолу по краплям додавали 2М триметилалюміній в толуолі (1мл, 2ммоль) в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C на бані лід-вода, додавали 1N хлорводневу кислоту(10мл) і холодну воду(10мл). Суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (25мл×5). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через шар Целіту. Фільтрат сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (242мг, 97%), як коричневе масло, яке використовували як є.

До розчину, що перемішується, N,N-диметилформаміду (2мл) по краплям повільно додавали оксихлорид фосфору (104мкл, 1,1ммоль) в атмосфері аргону підтримуючи температуру на 0°C. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до 0-5°C на бані лід-вода. До згаданого вище розчину по краплям додавали суміш 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (221мг, 1ммоль) в 1,2мл N,N-диметилформаміду. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C, додавали холодну воду (15мл), перемішували протягом 5 хвилин. Одержану суміш доводили до pH12 використовуючи 10% водний розчин гідроксиду натрію і екстрагували дихлорметаном (15мл×6). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (15мл), сушили

безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін:метанол:дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (105мг, 38%), як рожеве масло, яке використовували як є.

МС m/z (ESI): 248[M+1]

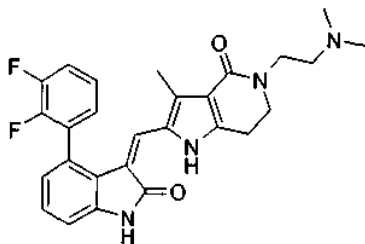
До розчину, що перемішується, 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (67мг, 0,267ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (40мг, 0,267ммоль) в 0,66мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували при пониженому тиску, промивали етанолом (1мл×3) і очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін:метанол:дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 5-(2-диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (60мг, 54,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 383[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76(д, 1H, ArH), 7,74 (с, 1H, CH), 6,95 (т, 1H, ArH), 6,85~6,88(м, 1H, ArH), 3,62 (т, 2H, CH₂), 3,48 (т, 2H, CH₂), 3,45 (т, 2H, CH₂), 2,99 (т, 2H, CH₂), 2,53 (с, 3H, CH₃), 2,49 (к, 4H, 2×NCH₂), 0,97 (т, 6H, 2×NCH₂CH₃).

Приклад 113

2-[4-(2,3-Дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



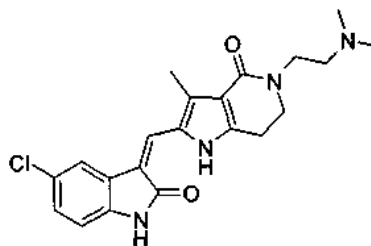
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 112 з 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(2,3-дифтор-феніл)-1,3-дигідро-індол-2-ону (одержували згідно з WO 200205517), як вихідних матеріалів, одержуючи 2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (45мг, 61,6%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 477[M+1]

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400МГц) 7,279~7,240(т, 1H, -ArH), 7,017~6,998(д, 1H, -ArH), 6,900~6,881 (д, 1H, -ArH), 6,715(с, 1H, -CH), 3,580~3,546(т, 2H, -CH₂), 3,478~3,444(т, 2H, -CH₂), 2,981~2,947(т, 2H, -CH₂), 2,398~2,365(т, 2H, -CH₂), 2,178(с, 6H, 2×CH₃), 1,888(с, 3H, -CH₃)

Приклад 114

2-(5-Хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



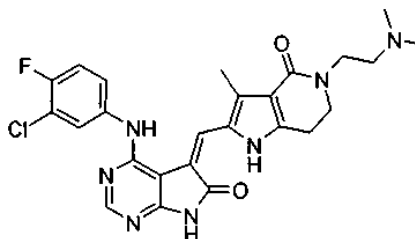
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 112 з 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 5-хлор-1,3-дигідро-індол-2-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-хлор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (40мг, 65,5%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 399[M+1]

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400МГц) 7,167~7,142(д, 1H, -ArH), 6,890~6,869(д, 1H, -ArH), 3,624~3,590(т, 2H, -CH₂), 3,515~3,481 (т, 2H, -CH₂), 3,019~2,986(т, 2H, -CH₂), 2,550(с, 3H, -CH₃), 2,424~2,390(т, 2H, -CH₂), 2,194(с, 6H, 2×CH₃)

Приклад 115

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он



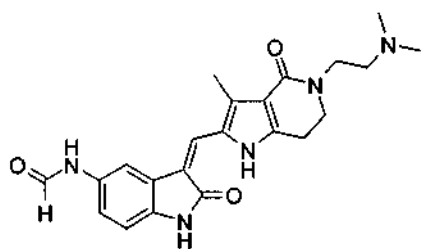
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 102 з 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-ону (одержували згідно з Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 12 (16), 2153-2157, 2002), як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он (240мг, 61,5%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 510[M+1]

¹H ЯМР (ДМСО-D₆, 400МГц) 8,322(с, 1H, -CH), 7,735~7,713(д, 1H, -ArH), 3,625~3,591 (т, 2H, -CH₂), 3,508~3,474(т, 2H, -CH₂), 3,039~3,005(т, 2H, -CH₂), 2,189(с, 6H, 2×CH₃)

Приклад 116

N-[3-[5-(2-Диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]формамід



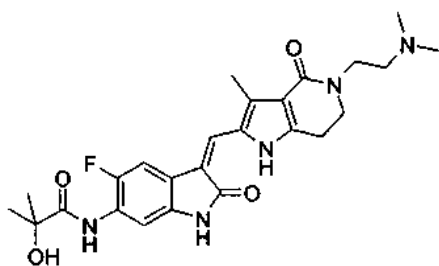
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 112 з 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-формаміду, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл}формамід (43мг, 69,3%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 408[M+1]

¹H ЯМР (DMSO-D₆, 400МГц) 7,513(с, 1H, -CH), 7,335~7,310(д, 1H, -ArH), 3,623~3,590(т, 2H, -CH₂), 3,513~3,469(т, 2H, -CH₂), 3,013~2,979(т, 2H, -CH₂), 2,416~2,382(т, 2H, -CH₂), 2,189(с, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 117

N-{3-[5-(2-Диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід



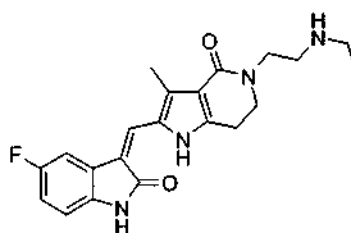
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 112 з 5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і N-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід, як вихідних матеріалів, одержуючи N-{3-[5-(2-диметиламіно-етил)-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметиле]-5-фтор-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл}-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід (40мг, 41,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 484[M+1]

¹H ЯМР (DMSO-D₆, 400МГц) 7,903~7,875(д, 1H, -ArH), 7,795~7,779(д, 1H, -ArH), 7,669(с, 1H, -CH), 6,055(с, 1H, -OH), 3,620~3,587(т, 2H, -CH₂), 3,514~3,481 (т, 2H, -CH₂), 3,011~2,977(т, 2H, -CH₂), 2,492~2,396(т, 2H, -CH₂), 2,199(с, 6H, 2×-CH₃)

Приклад 118

5-(2-Етиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

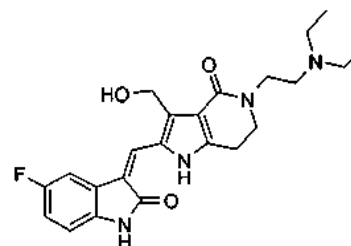


До розчину, що перемішується, етил-{2-[2-(6-фтор-2-оксо-індан-1-іліденметил)-3-метил-4-оксо-1,4,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-5-іл]-етил}-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (1,2г, 2,5ммоль), одержаний в Прикладі 116, в дихлорметані (25мл) по краплям повільно додавали 2,5мл трифтороцтової кислоти. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували при пониженому тиску одержуючи 5-(2-етиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (0,94г, 98%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 383[M+1]

Приклад 119

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-гідроксиметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (82мг, 0,2ммоль), одержали в Прикладі 1, в 2мл тетрахлорметану додавали оцтову кислоту (20мл), N-бромсукцинімід(43мг, 0,24ммоль) і азобісизобутиронітрил (2мг, 0,012ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 45 хвилин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі одержуючи суміш (21мг) 7-бром-5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону і 3-бромметил-5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону, яку використовували як є.

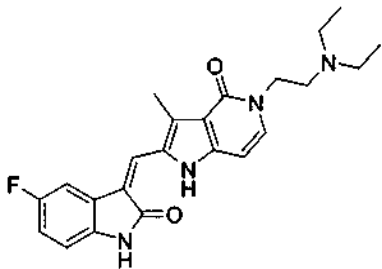
До розчину 7-бром-5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону і 3-бромметил-5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону в 10мл метанолу додавали насичений карбонат калію (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі, додавали воду (20мл) і екстрагували 6:1 сумішшю дихлорметану і метанолу (10мл×4). Об'єднані екстракти концентрували одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-гідроксиметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (13мг, 72%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 427[M+1]

Приклад 120

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

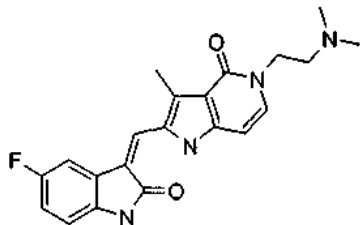


До розчину, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (150мг, 0,37ммоль), одержаний в Прикладі 1, в 4мл оцтової кислоти додавали ацетат свинцю (160мг, 0,37ммоль) на бані лід-вода, контролюючи температуру на 15°C. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали 1N гідроксид натрію (60мл) і екстрагували 5:1 сумішшю дихлорметан, метанол (40мл×4). Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом (50мл) і водою (50мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали ВЕРХ одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (64мг, 42,6%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 409[M+1]

Приклад 121

5-(2-Диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

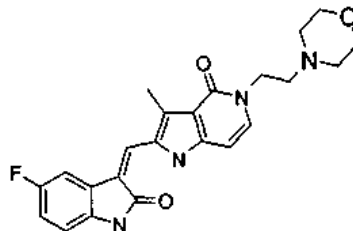


Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 120 з 5-(2-диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону, одержаний в Прикладі 112, як вихідного матеріалу, одержуючи 5-(2-диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (40мг, 50,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 381[M+1]

Приклад 122

2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он

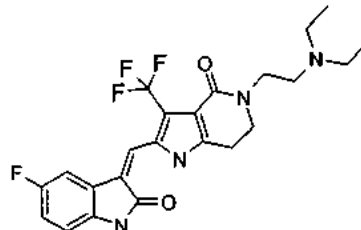


Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 120 з 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону, одержаний в Прикладі 13, як вихідного матеріалу, одержуючи 5-(2-диметиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5-дигідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (50мг, 45%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 423[M+1]

Приклад 123

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он



До розчину, що перемішується, 4,4,4-трифтор-3-оксо-масляної кислоти етилового естеру (3,822г, 20,75ммоль) в льодяній оцтовій кислоті по краплям додавали водний розчин нітриту натрію (4мл, 20,75ммоль) підтримуючи температуру на 0-5°C. Після завершення додавання, додавали 1мл води. Реакційну суміш перемішували на бані лід-вода 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом ще 3 годин. Одержували розчин 4,4,4-трифтор-2-гідроксиіміно-3-оксо-масляної кислоти етилового естеру, який використовували як є.

До розчину, що перемішується, 4,4,4-трифтор-2-гідроксиіміно-3-оксо-масляної кислоти етилового естеру (55г, 0,258ммоль) в етанолі (140мл) додавали паладій на активованому вугіллі і 4N хлорводневу кислоту (90мл), відповідно. Реакційну суміш перемішували в шейкері Парра при тиску водню 0,3МПа при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували одержуючи 2-аміно-4,4,4-трифтор-3-оксо-масляної кислоти етилового естеру гідроклорид (37,56г, 61,8%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 234[M-1]

Розчин, що перемішується, [3-(2,2-диметил-4,6-діоксо-[1,3]діоксин-5-іліден)-3-гідрокси-пропіл]-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру

(9,2г, 29,2ммоль), одержаний в Прикладі 41, в 180мл діоксану нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Суміш упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт 2,4-діоксо-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естера (6,4г), як жовте масло, яке використовували як є.

МС m/z (ECI): 212[M+1]

Суміш, що перемішується, 2-аміно-4,4,4-трифтор-3-оксо-масляної кислоти етилового естера гідрохлорид (7,54г, 32ммоль), 2,4-діоксо-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естера (6,2г, 29,1ммоль) і ацетату натрію (2,39г, 29,1ммоль) у воді (35мл) і діоксані (35мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 15:1 сумішшю етилацетату і метанол (160мл×3), об'єднані органічні фази промивали насиченим хлоридом натрію, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан:тетрагідрофуран:метанол (40:5:1), як елюенти, одержуючи 3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти етиловий естер (2,8г, 35%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ECI): 275[M+1]

Суміш, що перемішується, 3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти етилового естера (2,6г, 9,4ммоль) в 40мл N,N-диметилформаміду охолоджували до 0°C на бані лід-вода, повільно додавали гідрид натрію. Після завершення додавання, реакційну суміш охолоджували до -30°C~40°C і додавали (2-бром-етил)-діетил-аміну гідробромід (2,95г, 11,3ммоль) в 15мл N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і екстрагували насиченим хлоридом натрію (100мл) і дихлорметаном (100мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим хлоридом натрію, сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан:метанол:аміак (16:1:0,1), як елюенти, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти етиловий естер (1г, 28,4), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ECI): 376[M+1]

До розчину, що перемішується, алюмогідриду літію (396мг, 10,43ммоль) в 6мл безводного тетрагідрофурану охолодженого до 0°C на бані лід-вода, повільно по краплям додавали 5-(2-діетиламіно-етил)-3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбонової кислоти етиловий естер (1,63г, 4,35ммоль) в 10мл тетрагідрофурану. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і фільтрували через

шар Целіту. Фільтрат упарювали при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт 5-(2-діетиламіно-етил)-2-гідроксиметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (1,208г, 83,4%), як жовте масло, яке використовували як є.

МС m/z (ECI): 334[M+1]

До розчину, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-гідроксиметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону (1,208г, 3,63ммоль) і 4-метилбензолсульфонової кислоти моногідрату (690мг, 3,63ммоль) в 8мл N,N-д и метил сульфоксиду по краплям додавали 2-йодоксибензойну кислоту (1,63г, 5,8ммоль) в 8мл N,N-диметилсульфоксиду. Після завершення додавання, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш виливали на лід для гасіння реакційної суміші і фільтрували. До фільтрату додавали насичений карбонат натрію доводячи до pH9-10, екстрагували дихлорметаном (50мл×5). Об'єднані органічні фази промивали насиченим карбонатом натрію (10мл), насиченим хлоридом натрію (10мл), сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи дихлорметан:н-гексан:метанол:аміак (200:20:10:0,5), як елюенти, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (407мг, 28%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ECI): 332[M+1]

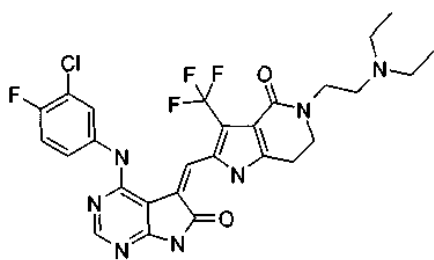
До розчину, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду (40мг, 0,121ммоль), 5-фтор-1,3-дигідро-індол-2-ону (18мг, 0,12ммоль) в 0,4мл етанолу по краплям додавали безводний піперидин (0,1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували при пониженому тиску, промивали безводним етанолом (1мл×3), очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи триетиламін:метанол:дихлорметан (1:20:500), як елюенти, одержуючи 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іл)денметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (46мг, 83,6%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ECI): 465[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,75(д, 1H, ArH), 7,62 (м, 1H, CH), 7,10 (м, 1H, ArH), 6,91 (м, 1H, ArH), 3,66 (т, 2H, CH₂), 3,46 (т, 2H, CH₂), 3,05(т, 2H, CH₂), 2,54(т, 2H, CH₂), 2,49 (к, 4H, 2×-NCH₂), 0,96 (т, 6H, 2×-NCH₂ CH₃).

Приклад 124

4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметилен]-5,7-дигідро-пірол[2,3-д]піримідин-6-он



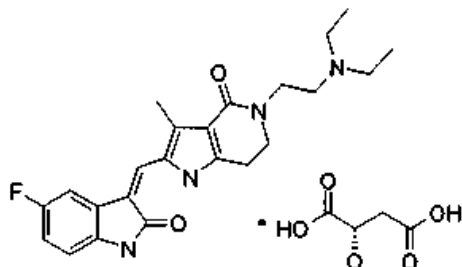
Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 123 з 5-(2-діетиламіно-етил)-3-трифторметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду і 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]-піримідин-6-ону, як вихідних матеріалів, одержуючи 4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-5-[5-(2-діетиламіно-етил)-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-пірол[3,2-с]піридин-2-ілметил]-5,7-дигідро-пірол[2,3-d]піримідин-6-он (43мг, 48,5%), як жовту тверду речовину.

MS m/z (ESI): 592[M+1]

¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40(с, 1H, -CH), 7,69 (дд, 1H, -ArH), 7,32-7,39 (м, 3H, 2×-ArH, -CH), 3,65 (т, 2H, -CH₂), 3,46 (т, 2H, -CH₂), 3,05 (т, 2H, -CH₂), 2,58 (т, 2H, -CH₂), 2,51 (к, 4H, 2×-NCH₂), 1,00 (т, 6H, 2×-NCH₂CH₃).

Приклад 125

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат

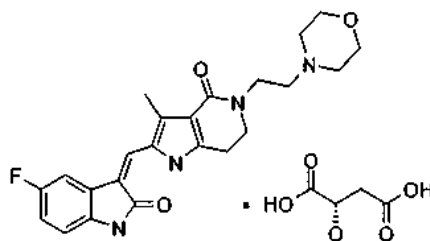


До жовтої суспензії, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-он (27г, 66ммоль) в 600мл метанолу додавали 2-гідроксисукцинову кислоту (9,26г, 69ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 100мл ацетонітрилу. Одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодним ацетонітрилом (100мл×3) і етанолом (100мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат (35г, 95%), як жовту тверду речовину.

MS m/z (ESI): 545[M+1]

Приклад 126

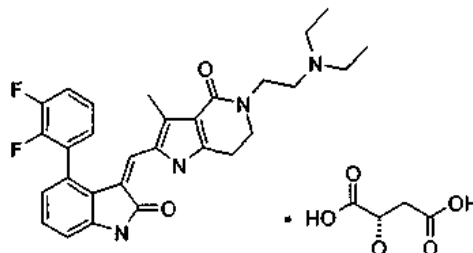
2-(5-Фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 132 з 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону і 2-гідроксил-сукцинової кислоти, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-5-(2-морфолін-4-іл-етил)-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат (20г, 95%), як жовту тверду речовину.

Приклад 127

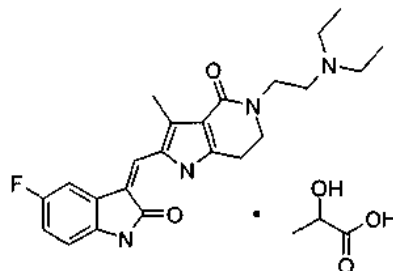
5-(2-Діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат



Вказану в заголовку сполуку одержували за тих же самих умов як описано в Прикладі 132 з 5-(2-діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону, одержували в Прикладі 39, і 2-гідроксил-сукцинової кислоти, як вихідних матеріалів, одержуючи 2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-5-(2-діетиламіно-етил)-2-[4-(2,3-дифтор-феніл)-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил]-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону малат (15г, 94%), як жовту тверду речовину.

Приклад 128

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідро-пірол[3,2-с]піридин-4-ону лактат

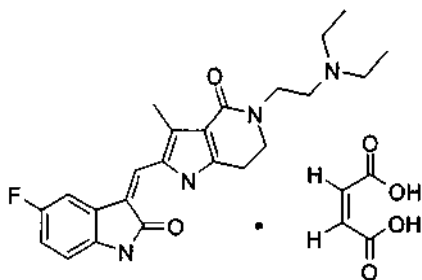


До жовтої суспензії, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону (193мг, 0,47ммоль), одержували в Прикладі 1, в метанолі (8мл) і дихлорметані (16мл) додавали молочну кислоту (40мкл, 0,47ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 10мл ацетонітрилу. Одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 45 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодним ацетонітрилом (0,5мл×3) і етанолом (0,5мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону лактат (208мг, 88,9%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 501[M+1]

Приклад 129

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малеат

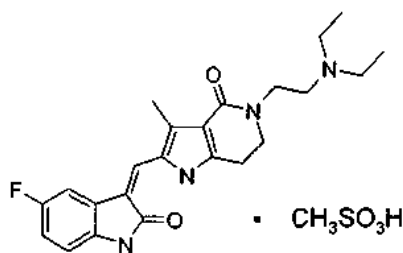


До жовтої суспензії, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону (200мг, 0,49ммоль), одержували в Прикладі 1, в метанолі (4мл) і дихлорметані (8мл) при кімнатній температурі додавали малеїнову кислоту (57мг, 0,49ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 5мл ацетонітрилу. Одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодним ацетонітрилом (0,5мл×3) і етанолом (0,5мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону малеат (202мг, 66,2%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 527[M+1].

Приклад 130

5-(2-Діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону мезилат



До жовтої суспензії, що перемішується, 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону (200мг, 0,49ммоль) одержували в Прикладі 1, в метанолі (4мл) і дихлорметані (8мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонову кислоту (32мкл, 0,49ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 5мл ацетонітрилу. Одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Залишок на фільтрі промивали холодним ацетонітрилом (0,5мл×3) і етанолом (0,5мл×3) і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку 5-(2-діетиламіно-етил)-2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідро-індол-3-іліденметил)-3-метил-1,5,6,7-тетрагідропірол[3,2-с]піридин-4-ону мезилат (174мг, 73,1%), як жовту тверду речовину.

МС m/z (ESI): 507[M+1]

Відповідні солі вказаних в заголовках Прикладів 1-130 сполук можна одержати за тих же самих умов як описано в Прикладі 131, 134, 135 і 136.

Приклад 131

Склад таблеток для орального введення є наступним:

Сполука Прикладу 131 (активний інгредієнт)	100г
Кукурудзяний крохмаль	50г
Цукроза	20г
Мікрокристалічна целюлоза	10г
0,5% СМС	придатна кількість
Стеарат магнію	5г
	1000 таблеток.

Методика: Інгредієнти добре змішували, гранулювали за допомогою звичайного вологого гранулювання, таблетували і пакували.

Приклад 132

Капсули для орального введення одержували наступним чином:

Сполука	Прикладу	
132ПАктивний інгредієнт)		100г
Лактоза		40г
Кукурудзяний крохмаль		5г
Цукроза		5г
Мікрокристалічна целюлоза		10г
1%HPMC		придатна кількість
		1000 таблеток.

Методика: Інгредієнти добре змішували, гранулювали за допомогою звичайного вологого гранулювання, наповнювали желатинові капсули і пакували.

Біологічні дослідження

Приклад 1: Дослідження інгібування проліферації клітин VEGF-R2

Наступне *in vitro* дослідження може бути використане для визначення рівня активності і ефективності різних сполук представленого винаходу на інгібування проліферації (токсичності клітини) рецептора фактора росту ендотелію (VEGFR) високоекспресуючих ракових клітин-HUVEC людини.

Клітинне дослідження описане тут досліджує сполуки на їх здатність інгібувати анти-ангіогенез і проліферацію і впливати через VEGFR на ракові клітини *in vitro*. Силу і активність представляли як значення IC_{50} , що вказує на знищення ракових клітин. Загальні методики дослідження були наступними: вибирають клітини людини, що сильно експресують VEGFR, і висівають у 96-лункові культуральні планшети з придатною концентрацією (прибл. 5000клітин/мл середовища). Клітини потім культивують в інкубаторі з діоксидом вуглецю (CO_2) доки злиття не досягає приблизно 85%. Потім, культуральне середовище клітин замінюють свіжим і додають сполуки, що тестуються, з рядом концентрацій (загалом 6-7 концентрацій). Потім клітини повертають до культури і культивують протягом 72 годин. Через 72 години, клітини, що витримувались із сполукою, і контрольні клітини досліджують на їх проліферацію використовуючи спосіб Сульфородамін В (SRB). Розраховують IC_{50} сполук для досліджуваних клітин використовуючи дані рівнів інгібування ряду концентрацій досліджуваних сполук. Матеріали і методи:

a. Диметилсульфоксид (Sinopharma chemical reagent company, каталожний №T20050806)

b. Клітини HUVEC (Одержували від Institute of biochemistry and cell biology)

c. 100мм культуральні планшети клітин Фалькон (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and company, Каталожний №18677)

d. 96-лунковий культуральний кластер Корнінг (Corning Incorporated, Каталожний №3599)

e. Піпетка Фішера (Fisher scientific, Каталожний №03-692-164)

f. Клітинне середовище DMEM/F12 (Gibco, Каталожний №12400-024)

g. Сироватка ембріона теляти, одержували з Австралії (Gibco, Каталожний №10099-141)

h. Салін забуферений фосфатом (Gibco, Каталожний №10010-072)

i. 0,25% Трипсин-EDTA (Gibco, Каталожний №25200-056)

j. Сульфородамін В (Sigma, Каталожний №3520-42-1)

k. Оцтова кислота (Sinopharma chemical reagent company, Каталожний №T20060508)

l. Трихлороцтова кислота (Sinopharma chemical reagent company, Каталожний №T20060305)

m. Трипс-основа (Amresco, Каталожний №0826)

n. Біологічно безпечний кабінет Клас II A/B3 (ThermoForma, Каталожний №HB0053-03)

o. Інкубатор CO_2 з водним чохлам Серії II (ThermoForma Model: 3111)

p. Центрифуга (Fisher Scientific Marathon 8 k, Каталожний №0027-02)

q. Зчитувач планшетів Новастар (BMG Labtech, Каталожний №700-0081)

r. Орбітальний збовтувач (Qilinbeier, Каталожний №TS-1)

Протокол:

Наступний протокол використовують для дослідження клітинної токсичності, значення IC_{50} досліджуваних сполук винаходу на HUVEC клітинах:

1. Вирощують HUVEC клітини в середовищі для вирощування (DMEM/F12, доповненому 10% FBS) в 100мм культуральних планшетах Корнінга доки зіллються при 37°C, 5% CO_2 .

2. Промивають HUVEC клітини в 100мм планшети PBS, збирають клітини трипсинізацією і висівають клітини на 96-лункові клітинні планшети Корнінга з концентрацією 5000клітин/мл, залишають 6 лунок/кожний планшет пустими як фон.

3. Вирощують засіяні 96-лункові планшети при 37°C, 5% CO_2 , до 85% злиття.

4. Одержують готові розчини сполуки, використовуючи ДМСО для розчинення сполук до концентрацій 20мМ. Потім використовують ДМСО для розведення готового розчину до ряду концентрацій тестованих сполук (а саме, 2мМ, 1мМ, 0,2мМ, 20мкМ, 2мкМ, 0,2мкМ).

5. Використовують культуральне середовище клітин (в цьому випадку, DMEM/F12 +10% FBS) для розведення розчинів сполук одержаних вище. Кожен ДМСО розчин з серії концентрацій сполуки розводять 20 разів культуральним середовищем додаючи 5мкл ДМСО розчину сполуки до 95мкл культурального середовища, потім добре змішують збовтуючи. Це обіцяє, що концентрація ДМСО в цих HUVEC клітинах не буде перевищувати 0,5%.

6. Після приєднання HUVEC клітин до дна чашки і злиття приблизно 85%, замінюють культуральне середовище свіжим DMEM/F12 плюс 10% FBS. До кожної лунки додають 180мкл середовища, потім до кожної лунки додають 20мкл розчину досліджуваних сполук в середовищі одержаного на стадії 5. Для контрольної групи клітин, додають 20мкл культурального середовища, що містить 0,5% чистого ДМСО. Так, HUVEC клітини витримують з кожною досліджуваною сполукою з рядом кінцевих концентрацій 100мкМ, 10мкМ, 5мкМ, 1мкМ, 0,1мкМ, 0,01мкМ, і 0,001мкМ. У кожному 96-лунковому планшеті ми досліджували 3 сполуки з контрольною групою клітин.

7. Переносять культуральні планшети до інкубатора, культивують 72 години при 37°C, 5% CO_2 .

8. Через 72 години, переносять культури з інкубатора в стерильну робочу зону.

9. Одержують фіксаж (50% Трихлороцтова кислота-ТСА) додаючи чисту воду до ТСА, фіксують клітини обережно наносячи 50мкл холодного розчину ТСА на середовище.

10. Витримують планшети 1 годину при 4°C і потім промивають водою декілька раз для видалення ТСА, протеїни сироватки і т.і. Планшети сушать на повітрі і зберігають до використання. Вимірюють фонову оптичну густину у лунках, що інкубувались з середовищем для росту без клітин.

11. Використовують 10% розчин оцтової кислоти для одержання 0,4% розчину Сульфородамін-

ну В. Додають 50мкл розчину сульфородаміну В до кожної лунки 96-лункових планшетів.

12. Залишають клітини стояти 30 хвилин.

13. Одержують промивний розчин з 10% оцтової кислоти. В кінці періоду витримування, фарбник видалають і клітини швидко промивають 1% оцтовою кислотою. Повторюють видалення фарбника, що незв'язався. Час промивання зводять до мінімуму для зменшення десорбції протеїнів зв'язаного фарбника. Після промивання, культури сушать на повітрі до видимої відсутності вологи.

14. Включений фарбник потім розчиняли в об'ємі розчину солюбілізації Сульфородаміну В (10мМ Tris) еквівалентному оригінальному об'єму культурального середовища. Залишають культури стояти 5 хвилин при кімнатній температурі. Обережно перемішують у роторному збовтувачі для збільшення змішування фарбника.

15. Спектрофотометрично вимірюють абсорбцію при довжині хвилі 565нм використовуючи зчитувач планшету (BMG). Вимірюють фонову абсорбцію 96-лункових планшетів при 690нм і віднімають від вимірювань при 565нм.

16. Розраховують ступінь інгібування (IR) наступним чином: $IR = 100 \times (\text{Абсорбція контрольних клітин} - \text{Абсорбція клітин, що витримувались із досліджуваними сполуками, при кожній концентрації}) / \text{Абсорбція контрольних клітин} \%$. Значення IC_{50} можна вивести з IR сполук з різними градієнтами концентрацій.

Активність сполук винаходу

Біологічну активність сполук винаходу досліджували використовуючи дослідження описане вище. Вимірюють значення IC_{50} і вони показані в наступній таблиці:

Приклад	IC_{50} (VEGFR/HUVEC) (мкМ)
1	0,002
2	0,41
3	0,15
4	3,6
5	10,53
7	1,38
8	3,14
9	5,8
10	0,36
11	0,17
12	3,0
13	0,41
14	1,05
15	5,64
16	0,58
17	2,26
19	2,56
20	15,3
21	2,1
24	2,42
30	0,22
31	0,19
33	0,67
34	0,12
35	0,13
36	0,11
37	0,11

38	1,28
39	0,05
40	0,13
41	0,22
42	0,28
44	1,32
45	1,15
46	10,5
50	1,16
51	0,78
52	0,26
55	3,72
58	3,99
59	0,30

Приклад 2: Дослідження VEGF-R2 Кінази

Це дослідження використовується для вимірювання in vitro активності кінази рекомбінантної VEGF-R2 людини в дослідженні ELISA.

Матеріали і реагенти:

a. Промивний буфер (PBS-T буфер): 1×PBS (137мМ NaCl, 2,7мМ KCl, 4,3мМ Na_2HPO_4 , 1,4мМ KH_2PO_4 , доводили до pH7,2) і 0,05% Tween-20.

b. 1% бичачий сироватковий альбумін (BSA, Calbiochem #136593) в PBS-T.

c. Стоп-буфер: 50мМ EDTA, pH8,0.

d. DELFIA® мічений європейським анти-мишачий IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124).

e. DELFIA® інтенсифікуючий розчин (PerkinElmer Life Sciences #1244-105).

f. DELFIA® покриті стрептавідином 96-лункові жовті планшети (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).

g. рекомбінантна VEGF-R2 кіназа людини (постачається в 50мМ Tris-HCl (pH8,0), 100мМ NaCl, 5мМ DTT, 15мМ відновленого глутатіону і 20% гліцерину. Cell signaling technology #7787).

h. 10мМ розчин АТФ (Cell signaling technology #9804).

i. пептид попередник Біотин-Гастрин (Tyr87) (Cell signaling technology #1310).

j. Фосфо-Тирозин миші mAb (P-Tyr-100) (Cell signaling technology #9411).

k. HT8cap™буфертирозинкінази (4×)

1× буфер кінази:

60мМ HEPES

5мМ $MgCl_2$

5мМ $MnCl_2$

3мМ Na_3VO_4

(Cell signaling technology #9805).

l. 1,25М DTT (1000×) (Cell signaling technology).

Методика:

Використовували наступний протокол:

1. Розводять сполуку, що тестується, ДМСО до бажаної кінцевої концентрації дослідження. Додають 1мкл тестованої сполуки до кожного дослідження, до негативного контролю (зразок, який не містить будь-якої тестованої сполуки), додають 1мкл ДМСО.

2. Розводять 6мкМ субстрату пептиду (Tyr87) 1:1 dH₂O, додають 15мкл до кожного дослідження.

3. негайно переносять VEGF-R2 фермент з -80°C на лід. Дозволяють ферменту розтанути на льоду.

4. Відбирають 2,2мкг VEGF-R2 ферменту до ферментної пробірки.

5. Додають 10мкл DTT (1,25М) до 2,5мл 4× HTScan™ буфера тирозинкінази (240мМ HEPES pH7,5, 20мМ MgCl₂, 20мМ MnCl₂, 12мМ Na₃VO₄) одержуючи DTT/буфер кінази.

6. Переносять 0,75мл DTT/буфер кінази до кожної ферментної пробірки одержуючи 4× реакційний коктейль. Додають 7,5мкл 4× реакційного коктейлю до кожного дослідження.

7. Додають 2мкл АТФ (10мМ) до 498мкл dH₂O, переносять 7,5мкл до кожного дослідження.

Кінцевий склад дослідження для 30мкл реакції
60мМ HEPES pH7,5

5мМ MgCl₂

5мМ MnCl₂

3мМ Na₃VO₄

1,25мМ DTT

10мМ АТФ

1,5мМ субстрату пептиду

22нг VEGF-R2 кінази

8. Інкують реакційну пробірку при 25°C протягом 30 хвилин.

9. Додають 30мкл/стоп-буфера (50мМ EDTA, pH8,0) для зупинення реакції.

10. Переносять 25мкл кожної реакції і 75мкл dH₂O/лунку до 96-лункового покритого стрептавідином планшету і інкують, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

11. Промивають три рази 200мкл/лунку PBS-T буфером. Промакують туалетним папером для видалення надлишку рідини.

12. Розводять первинне антитіло, фосфотирозин mAb (P-Tyr-100), 1:1000 в PBS-T буфері використовуючи 1% BSA. Додають 100мкл розведеного первинного антитіла до кожної лунки.

13. Інкують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

14. Промивають як описано вище на стадії 11.

15. Розводять мічене європієм анти-мишачий IgG 1:500 в PBS-T буфері з 1% BSA. Додають 100мкл розведеного антитіла до кожної лунки.

16. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

17. Промивають п'ять разів 200мкл/лунку PBS-T буфером. Промакують туалетним папером для видалення надлишку рідини.

18. Додають 100мкл/лунку DELFIA® інтенсифікуючого розчину.

19. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 5 хвилин.

20. Детектують 615нм флуоресцентне випромінювання використовуючи прийнятний зчитувач планшетів з часовим розділенням.

Розраховують ступінь інгібування: $IR(\%) = 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X= значення флуоресценції лунки, що містить сполуку, яка тестується

N= негативний контроль

B= фон

Значення IC₅₀ можна вивести з IR сполук з різними градієнтами концентрацій.

Активність сполук винаходу

Біологічну активність сполук винаходу досліджували використовуючи дослідження описане

вище. Вимірюють значення IC₅₀ і вони показані в наступній таблиці:

Приклад	IC ₅₀ (VEGFR/біо) (мкМ)
1	0,03
2	<0,01
3	0,016
12	1,89
15	0,025
16	0,044
24	0,68
30	0,094
31	0,035
34	0,011
36	0,01
37	0,07
39	0,0071
40	0,047
52	1,27

Приклад 3: EGFR дослідження інгібування проліферації клітин

Наступне in vitro дослідження може бути використане для визначення рівня активності і ефективності різних сполук представленого винаходу на інгібування проліферації (токсичності клітини) рецептора фактора росту ендотелію (EGFR) високо-експресуючих ракових клітин-A431 людини.

Клітинне дослідження описане тут досліджує сполуки на їх здатність інгібувати анти-ангіогенез і проліферацію і впливати через EGFR на ракові клітини in vitro. Силу і активність представляли як значення IC₅₀, що вказує на знищення ракових клітин. Загальні методики дослідження були наступними: вибирають клітини людини, що сильно експресують EGFR, і висівають у 96-лункові культуральні планшети з придатною концентрацією (приб. 5000клітин/мл середовища). Клітини потім культивують в інкубаторі з діоксидом вуглецю (CO₂) доки злиття не досягає приблизно 85%. Потім, культуральне середовище клітин замінюють свіжим і додають сполуки, що тестуються, з рядом концентрацій (загалом 6-7 концентрація). Потім клітини повертають до культури і культивують протягом 72 годин. Через 72 години, клітини, що витримувались із сполукою, і контрольні клітини досліджують на їх проліферацію використовуючи спосіб Сульфородамін В (SRB). Розраховують IC₅₀ сполук для досліджуваних клітин використовуючи дані рівнів інгібування ряду концентрацій досліджуваних сполук.

Матеріали і методи:

a. Диметилсульфоксид (Sinopharma chemical reagent company, каталожний №T20050806)

b. Клітини A431 (одержували від Institute of biochemistry and cell biology)

c. 100мм культуральні планшети клітин Фалькон (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and company, Каталожний №18677)

d. 96-лунковий культуральний кластер Корнінг (Corning Incorporated, Каталожний №3599)

e. Піпетка Фішера (Fisher scientific, Каталожний №03-692-164)

f. Клітинне середовище DMEM/F12 (Gibco, Каталожний №12400-024)

g. Сироватка ембріона теляти, одержували з Австралії (Gibco, Каталожний №10099-141)

h. Салін забуферений фосфатом (Gibco, Каталожний №10010-072)

i. 0,25% Трипсин-EDTA (Gibco, Каталожний №25200-056)

j. Сульфородамін В (Sigma, Каталожний №3520-42-1)

k. Оцтова кислота (Sinophma chemical reagent company, Каталожний №T20060508)

l. Трихлороцтова кислота (Sinophma chemical reagent company, Каталожний №T20060305)

m. Трис-основа (Amresco, Каталожний №0826)

n. Біологічно безпечний кабінет Клас II A/B3 (ThermoForma, Каталожний №HB0053-03)

o. Інкубатор CO₂ з водним чохлам Серії II (ThermoForma Model: 3111)

p. Центрифуга (Fisher Scientific Marathon 8 k, Каталожний №0027-02)

q. Зчитувач планшетів Новастар (BMG Labtech, Каталожний №700-0081)

r. Орбітальний збовтувач (Qilinbeier, Каталожний №TS-1)

Протокол:

Наступний протокол використовують для дослідження клітинної токсичності, значення IC₅₀ досліджуваних сполук винаходу на HUVEC клітинах:

1. Вирощують A431 клітини в середовищі для вирощування (DMEM/F12, доповненому 10% FBS) в 100мм культуральних планшетах Корнінга доки зіллються при 37°C, 5% CO₂.

2. Промивають A431 клітини в 100мм планшеті PBS, збирають клітини трипсинізацією і висівають клітини на 96-лункові клітинні планшети Корнінга з концентрацією 50000клітини/мл, залишають 6 лунко/кожний планшет пустими як фон.

3. Вирощують засіяні 96-лункові планшети при 37°C, 5% CO₂, до 85% злиття.

4. Одержують готові розчини сполуки, використовуючи ДМСО для розчинення сполук до концентрацій 20мМ. Потім використовують ДМСО для розведення готового розчину до ряду концентрацій тестованих сполук (а саме, 2мМ, 1мМ, 0,2мМ, 20мкМ, 2мкМ, 0,2мкМ).

5. Використовують культуральне середовище клітин (в цьому випадку, DMEM/F12 +10% FBS) для розведення розчинів сполук одержаних вище. Кожен ДМСО розчин з серії концентрацій сполуки розводять 20 разів культуральним середовищем додаючи 5мкл ДМСО розчину сполуки до 95мкл культурального середовища, потім добре змішують збовтуючи. Це обіцяє, що концентрація ДМСО в цих A431 клітинах не буде перевищувати 0,5%.

6. Після приєднання A431 клітин до дна чашки і злиття приблизно 85%, замінюють культуральне середовище свіжим DMEM/F12 плюс 10% FBS. До кожної лунки додають 180мкл середовища, потім до кожної лунки додають 20мкл розчину досліджу-

ваних сполук в середовищі одержаного на стадії 5. Для контрольної групи клітин, додають 20мкл культурального середовища, що містить 0,5% чисто го ДМСО. Так, A431 клітини витримують з кожною досліджуваною сполукою з рядом кінцевих концентрацій 100мкМ, 10мкМ, 5мкМ, 1мкМ, 0,1мкМ, 0,01мкМ, і 0,001мкМ. У кожному 96-лунковому планшеті ми досліджували 3 сполуки з контрольною групою клітин.

7. Переносять культуральні планшети до інкубатора, культивують 72 години при 37°C, 5% CO₂.

8. Через 72 години, переносять культури з інкубатора в стерильну робочу зону.

9. Одержують фіксаж (50% Трихлороцтова кислота-ТСА) додаючи чисту воду до ТСА, фіксують клітини обережно наносячи 50мкл холодного розчину ТСА на середовище.

10. Витримують планшети 1 годину при 4°C і потім промивають водою декілька раз для видалення ТСА, протеїни сироватки і т.і. Планшети сушать на повітрі і зберігають до використання. Вимірюють фонову оптичну густину у лунках, що інкубувались з середовищем для росту без клітин.

11. Використовують 10% розчин оцтової кислоти для одержання 0,4% розчину Сульфородаміну В. Додають 50мкл розчину сульфородаміну В до кожної лунки 96-лункових планшетів.

12. Залишають клітини стояти 30 хвилин.

13. Одержують промивний розчин з 10% оцтової кислоти. В кінці періоду витримування, фарбник видаляють і клітини швидко промивають 1% оцтовою кислотою. Повторюють видалення фарбника, що нез'язався. Час промивання зводять до мінімуму для зменшення десорбції протеїнів'язаного фарбника. Після промивання, культури сушать на повітрі до видимої відсутності вологи.

14. Включений фарбник потім розчиняли в об'ємі розчину солюбілізації Сульфородаміну В (10мМ Tris) еквівалентному оригінальному об'єму культурального середовища. Залишають культури стояти 5 хвилин при кімнатній температурі. Обережно перемішують у роторному збовтувачі для збільшення змішування фарбника.

15. Спектрофотометрично вимірюють абсорбцію при довжині хвилі 565нм використовуючи зчитувач планшету (BMG). Вимірюють фонову абсорбцію 96-лункових планшетів при 690нм і віднімають від вимірювань при 565нм.

16. Розраховують ступінь інгібування (IR) наступним чином: IR=100× (Абсорбція контрольних клітин-Абсорбція клітин, що витримувались із досліджуваними сполуками, при кожній концентрації)/ Абсорбція контрольних клітин %. Значення IC₅₀ можна вивести з IR сполук з різними градієнтами концентрацій.

Активність сполук винаходу

Біологічну активність сполук винаходу досліджували використовуючи дослідження описане вище. Вимірюють значення IC₅₀ і вони показані в наступній таблиці:

Сполука	IC ₅₀ (A431) (мкМ)
1	1,09
2	1,04
3	1,26
4	12,6
5	1,38
6	1,38
7	10,5
8	0,37
9	9,29
12	0,067
13	1,31
14	10,7
15	1,35
16	10,2
22	2,85
24	0,33
30	0,33
31	0,35
33	0,84
34	3,23
35	4,35
36	7,32
37	3,85
38	3,89
39	0,38
42	16,5
48	6,11
50	15,9
52	1,9
59	2,19
61	1,25
63	0,53
64	0,18
65	3,06
67	2,03
68	13,82
69	0,2
71	0,59
75	1,68
90	0,27
91	0,12
93	1,66
94	0,34

Приклад 4: Дослідження EGFR кінази
in vitro Активність EGFR кінази вимірювали наступним чином. Матеріали і реагенти:

а. Промивний буфер (PBS-T буфер): 1× PBS (137мМ NaCl, 2,7мМ KCl, 4,3мМ Na₂HPO₄, 1,4мМ KH₂PO₄, доводили до pH7,2) і 0,05% Tween-20.

б. 1% бичачий сироватковий альбумін (BSA, Calbiochem #136593) в PBS-T.

с. Стоп-буфер: 50мМ EDTA, pH8,0.

д. DELFIA® мічений європейським анти-мишачий IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124).

е. DELFIA® інтенсифікуючий розчин (PerkinElmer Life Sciences #1244-105).

ф. DELFIA® покриті стрептавідином 96-лункові жовті планшети (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).

г. EGFR кіназа (постачається в 50мМ Tris-HCl (pH8,0), 100мМ NaCl, 5мМ DTT, 15мМ відновленого глутатіону і 20% гліцерину. Cell signaling technology #7787).

h. 10мМ розчин АТФ (Cell signaling technology #9804).

i. біотинильований пептид PTP1B (Tyr66) (Cell signaling technology #1310).

j. Фосфо-Тирозин миші mAb (P-Tyr-100) (Cell signaling technology #9411).

к. HTScan™ буфер тирозинкінази (4×)

1× буфер кінази:

60мМ HEPES

5мМ MgCl₂

5мМ MnCl₂

3мМ Na₃VO₄

(Cell signaling technology #9805).

l. 1,25М DTT (1000×) (Cell signaling technology).

Методика:

Використовували наступний протокол:

1. Розводять сполуку, що тестується, ДМСО до бажаної кінцевої концентрації дослідження. Додають 1мкл тестованої сполуки до кожного дослідження, до негативного контролю (зразок, який не містить будь-якої тестованої сполуки), додають 1мкл ДМСО.

2. Розводять 6мкМ субстрату пептиду (Tyr66) 1:1 dH₂O, додають 15мкл до кожного дослідження.

3. негайно переносять EGFR фермент з -80°C на лід. Дозволяють ферменту розтанути на льоду.

4. Відбирають 3мкл EGFR ферменту до ферментної пробірки.

5. Додають 10мкл DTT (1,25М) до 2,5мл 4× HTScan™ буфера тирозинкінази (240мМ HEPES pH7,5, 20мМ MgCl₂, 20мМ MnCl₂, 12мкМ Na₃VO₄) одержуючи DTT/буфер кінази.

6. Переносять 0,75мл DTT/буфер кінази до кожної ферментної пробірки одержуючи 4х реакційний коктейль. Додають 7,5мкл 4× реакційного коктейлю до кожного дослідження.

7. Додають 4мкл АТФ (10мМ) до 498мкл dH₂O, переносять 7,5мкл до кожного дослідження.

Кінцевий склад дослідження для 30мкл реакції

60мМ HEPES pH7,5

5мМ MgCl₂

5мМ MnCl₂

3мМ Na₃VO₄

1,25М DTT

20мкМ АТФ

1,5мкМ субстрату пептиду

30нг EGFR кінази

8. Інкують реакційну пробірку при 25°C протягом 45 хвилин.

9. Додають 30мкл/стоп-буфера (50мМ EDTA, pH8,0) для зупинення реакції.

10. Переносять 25мкл кожної реакції і 75мкл dH₂O/лунку до 96-лункового покритого стрептавідином планшету і інкують, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

11. Промивають три рази 200мкл/лунку PBS-T буфером. Промакують туалетним папером для видалення надлишку рідини.

12. Розводять первинне антитіло, фосфо-тирозин mAb (P-Tyr-100), 1:1000 в PBS-T буфері

використовуючи 1% BSA. Додають 100мкл розведеного первинного антитіла до кожної лунки.

13. Інкують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

14. Промивають як описано вище на стадії 11.

15. Розводять мічене європієм анти-мишачий IgG 1:500 в PBS-Т буфері з 1% BSA. Додають 100мкл розведеного антитіла до кожної лунки.

16. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

17. Промивають п'ять разів 200мкл/лунку PBS-Т буфером. Промивають туалетним папером для видалення надлишку рідини.

18. Додають 100мкл/лунку DELFIA® інтенсифікуючого розчину.

19. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 5 хвилин.

20. Детектують 615нм флуоресцентне випромінювання використовуючи прийнятний зчитувач планшетів з часовим розділенням.

Розраховують ступінь інгібування: $IR(\%) = 100 \cdot (X-B)/(N-B)$

X= значення флуоресценції лунки, що містить сполуку, яка тестується

N= негативний контроль

B= фон

Значення IC₅₀ можна вивести з IR сполук з різними градієнтами концентрацій.

Активність сполук винаходу

Біологічну активність сполук винаходу досліджували використовуючи дослідження описане вище. Вимірюють значення IC₅₀ і вони показані в наступній таблиці:

Приклад	IC ₅₀ (EGFR) (мкМ)
1	0,28
2	0,29
3	0,49
12	0,06
13	0,19
24	0,31
30	4,95
31	0,21
34	0,94
35	3,32
36	0,18
37	2,89
39	0,34
40	0,76
41	6,01
50	0,51

Приклад 5: Дослідження HER-2 кінази

Метод твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) використовували для дослідження активності HER-2 кінази in vitro. Матеріали і реагенти:

a. Промивний буфер (PBS-Т буфер): 1× PBS (137mM NaCl, 2,7mM KCl, 4,3mM Na₂HPO₄, 1,4mM KH₂PO₄, доводили до pH7,2) і 0,05% Tween-20.

b. 1% бичачий сироватковий альбумін (BSA, Calbiochem #136593) в PBS-Т.

c. Стоп-буфер: 50mM EDTA, pH8,0.

d. DELFIA® мічений європієм анти-мишачий IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124).

e. DELFIA® інтенсифікуючий розчин (PerkinElmer Life Sciences #1244-105).

f. DELFIA® покриті стрептавідином 96-лункові жовті планшети (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).

g. HER-2/ErbB2 кіназа (Invitrogen corporation #PV3366).

h. 10mM розчин АТФ (Cell signaling technology #9804).

i. біотинильований пептид FLT3 (Tyr589) (Cell signaling technology #1305).

j. Фосфо-Тирозин миші mAb (P-Tyr-100) (Cell signaling technology #9411).

k. HT8cap™буфер тирозинкінази (4×)

1× буфер кінази:

60mM HEPES

5mM MgCl₂

5mM MnCl₂

3mM Na₃VO₄

(Cell signaling technology #9805).

l. 1,25M DTT (1000×) (Cell signaling technology).

Методика: Використовували наступний протокол:

1. Розводять сполуку, що тестується, ДМСО до бажаної кінцевої концентрації дослідження. Додають 1мкл тестованої сполуки до кожного дослідження, до негативного контролю (зразок, який не містить будь-якої тестованої сполуки), додають 1мкл ДМСО.

2. Розводять 6мкМ субстрату пептиду (Tyr589) 1:1 dH₂O, додають 15мкл до кожного дослідження.

3. негайно переносять HER-2 фермент з -80°C на лід. Дозволяють ферменту розтанути на льоду.

4. Відбирають 4,5мкг HER-2 ферменту до ферментної пробірки.

5. Додають 10мкл DTT (1,25M) до 2,5мл 4× HTScan™ буфера тирозинкінази (240mM HEPES pH7,5, 20mM MgCl₂, 20mM MnCl₂, 12mM Na₃VO₄) одержуючи DTT/буфер кінази.

6. Переносять 0,75мл DTT/буфер кінази до кожної ферментної пробірки одержуючи 4× реакційний коктейль. Додають 7,5мкл 4× реакційного коктейлю до кожного дослідження.

7. Додають 4мкл АТФ (10mM) до 498мкл dH₂O, переносять 7,5мкл до кожного дослідження.

Кінцевий склад дослідження для 30мкл реакції

60mM HEPES pH7,5

5mM MgCl₂

5mM MnCl₂

3mM Na₃VO₄

1,25mM DTT

20mM АТФ

1,5мкМ субстрату пептиду

45нг VEGF-R2 кінази

8. Інкують реакційну пробірку при 25°C протягом 60 хвилин.

9. Додають 30мкл/стоп-буфера (50mM EDTA, pH8,0) для зупинення реакції.

10. Переносять 25мкл кожної реакції і 75мкл dH₂O/лунку до 96-лункового покритого стрептавідином планшету і інкують, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

11. Промивають три рази 200мкл/лунку PBS-T буфером. Промакують туалетним папером для видалення надлишку рідини.

12. Розводять первинне антитіло, фосфотирозин mAb (P-Tyr-100), 1:1000 в PBS-T буфері використовуючи 1% BSA. Додають 100мкл розведеного первинного антитіла до кожної лунки.

13. Інкують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 60 хвилин.

14. Промивають як описано вище на стадії 11.

15. Розводять мічене Європієм анти-мишачий IgG 1:500 в PBS-T буфері з 1% BSA. Додають 100мкл розведеного антитіла до кожної лунки.

16. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

17. Промивають п'ять разів 200мкл/лунку PBS-T буфером. Промакують туалетним папером для видалення надлишку рідини.

18. Додають 100мкл/лунку DELFIA® інтенсифікуючого розчину.

19. Інкують, при збовтуванні при кімнатній температурі протягом 5 хвилин.

20. Детектують 615нм флуоресцентне випромінювання використовуючи прийнятний зчитувач планшетів з часовим розділенням.

Розраховують ступінь інгібування: $IR(\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X= значення флуоресценції лунки, що містить сполуку, яка тестується

N= негативний контроль

B= фон

Значення IC_{50} можна вивести з IR сполук з різними градієнтами концентрацій.

Активність сполук винаходу

Біологічну активність сполук винаходу досліджували використовуючи дослідження описане вище. Вимірюють значення IC_{50} і вони показані в наступній таблиці:

Сполука	IC_{50} (Her-2) (мкМ)
12	0,09
24	0,83
31	0,98
39	0,27
42	41,1
49	36,1
52	8,32
59	0,72
64	0,68
68	0,53
69	0,91
71	1,09