



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

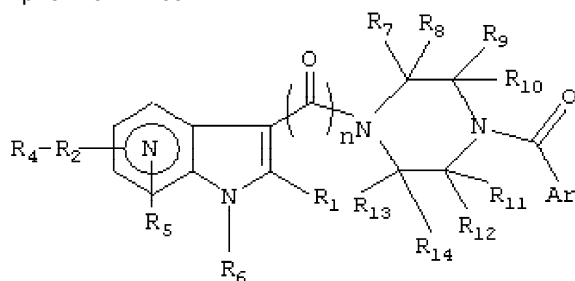
(21), (22) Заявка: 2002125494/04, 19.01.2001
 (24) Дата начала действия патента: 19.01.2001
 (30) Приоритет: 22.02.2000 US 60/184004
 (43) Дата публикации заявки: 20.03.2004
 (45) Опубликовано: 27.08.2005 Бюл. № 24
 (56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2099335 C1, 20.12.1997. US 5424329, 13.06.1995.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 23.09.2002
 (86) Заявка РСТ: US 01/02009 (19.01.2001)
 (87) Публикация РСТ: WO 01/62255 (30.08.2001)
 Адрес для переписки:
 119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.1, 4 этаж, Гоулингз Интернэшнл Инк., В.Н.Дементьеву

(72) Автор(ы):
 ВАНГ Тао (US),
 УОЛЛЭС Оуэн Б. (US),
 ЗХАНГ Эхонгксинг (US),
 МИНУЭЛЛ Ничолас А. (US),
 БЕНДЕР Джон А. (US)
 (73) Патентообладатель(ли):
 БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАИНДОЛА

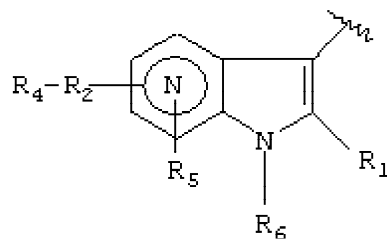
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным азаиндола формулы I или его фармацевтически приемлемым солям:

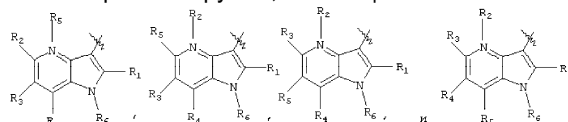


I

где



выбирают из группы, состоящей из:



R₁, R₂, R₃, R₄ каждый независимо выбран из группы, состоящей из Н, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, галогена, CN, фенила, нитро, ОС(О)R₁₅, С(О)R₁₅, С(О)OR₁₆, OR₁₉, SR₂₀ и NR₂₁R₂₂;

R₁₅ независимо выбран из группы, включающей Н, С₁-С₆алкил и С₂-С₆алкенил;

R₁₆, R₁₉ и R₂₀ каждый независимо выбран из группы, включающей H, C₁-С₆алкил, С₁₋₆алкил, замещенный от одного до трех атомов галогена;

R₂₁ и R₂₂ каждый независимо выбран из группы, включающей H, OH, С₁-С₆алкил;

R₅ представляет собой (O)_m, где m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 1 или 2;

R₆ выбирают из группы, включающей H, С₁-С₆алкил, С(O)R₂₄, С(O)OR₂₅;

при условии, что атомы углерода, которые содержат углерод-углеродную двойную связь указанного С₃-С₆алкенила не являются точкой присоединения к азоту, к которому присоединен R₆;

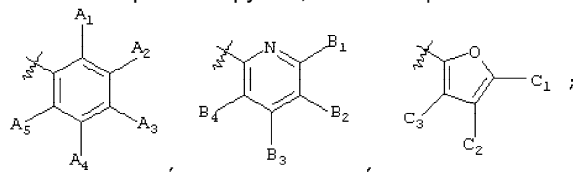
R₂₄ выбирают из группы, состоящей из

H, С₁-С₆алкила;

R₂₅ представляет собой С₁-С₆алкил;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбран из группы, включающей H, С₁-С₆алкил;

Ar выбирают из группы, включающей



Соединение I ингибирует вирус, вызываемый ВИЧ-1, что позволяет предположить возможность его использования в медицине. 21 з.п. ф-лы, 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 259 372** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 471/04, A 61 K**
31/496, A 61 P 31/18

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2002125494/04, 19.01.2001**
(24) Effective date for property rights: **19.01.2001**
(30) Priority: **22.02.2000 US 60/184004**
(43) Application published: **20.03.2004**
(45) Date of publication: **27.08.2005 Bull. 24**
(85) Commencement of national phase: **23.09.2002**
(86) PCT application:
US 01/02009 (19.01.2001)
(87) PCT publication:
WO 01/62255 (30.08.2001)

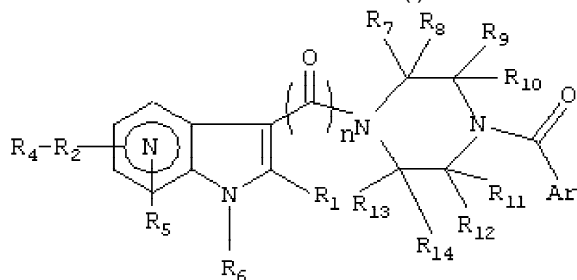
Mail address:
**119034, Moskva, Prechistsenskij per., 14,
str.1, 4 ehtazh, Goulingz Internehshnl Ink.,
V.N.Dement'evu**

(72) Inventor(s):
**VANG Tao (US),
UOLLEhS Ouehn B. (US),
ZKhANG Zkhongksing (US),
MINUEhLL Nicholas A. (US),
BENDER Dzhon A. (US)**
(73) Proprietor(s):
BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)

RU 2 259 372 C2

(54) **DERIVATIVES OF AZAINDOLE**

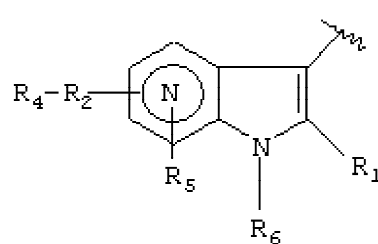
(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to new derivatives of azaindole of the formula (I)



I

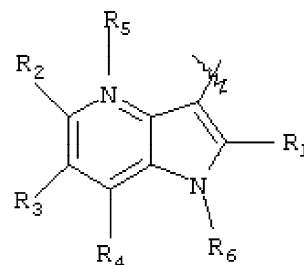
or its pharmaceutically acceptable salts wherein

the formula

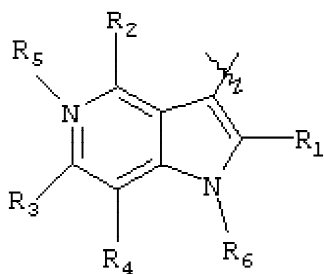


is

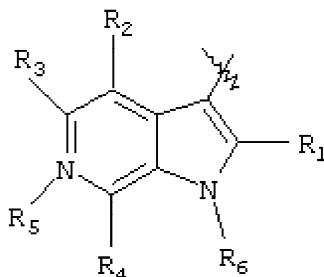
taken among the group consisting of



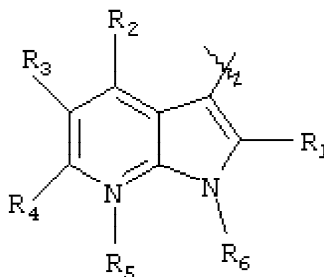
RU 2 259 372 C2



and

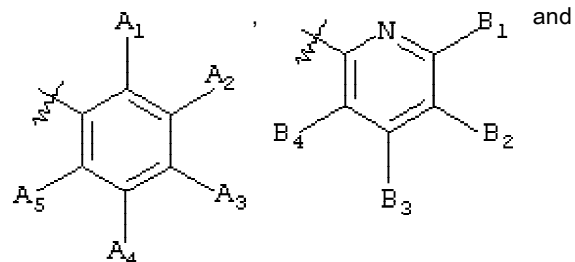


and wherein each

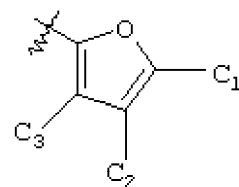


among R_1 , R_2 , R_3 and R_4 is taken independently among the group consisting of hydrogen atom (H), (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, halogen atom, cyano-group (CN), phenyl, nitro-group, -OC(O)R₁₅, -C(O)R₁₅, -C(O)OR₁₆, -OR₁₉, -SR₂₀ and NR₂₁R₂₂ wherein R₁₅ is taken independently among the group including hydrogen atom (H), (C₁-C₆)-alkyl and (C₂-C₆)-alkenyl; each among R₁₆, R₁₉ and R₀ is taken independently among the group including hydrogen atom (H),

(C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkyl substituted with from 1 to 3 halogen atoms; each among R₂₁ and R₂₂ is taken among the group including hydrogen atom(H), hydroxy-group (OH), (C₁-C₆)-alkyl; R₅ represents the group (O)_m wherein m = 0 or 1; n = 1 or 2; R₆ is taken among the group including hydrogen atom (H), (C₁-C₆)-alkyl, -C(O)R₂₄ and -C(O)OR₅ under condition that carbon atoms comprising carbon-carbon double bond of indicated (C₃-C₆)-alkenyl are not the addition point to nitrogen atom to which R₆ is joined; R₂₄ is taken among the group consisting of hydrogen atom (H), and (C₁-C₆)-alkyl; R₂₅ represents (C₁-C₆)-alkyl; each among R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ and R₁₄ is taken independently among the group including hydrogen atom (H) and (C₁-C₆)-alkyl; Ar is taken among the group including:



. Compounds of the formula



(I) inhibit HIV-1 that allows proposing their applying in medicine.

EFFECT: valuable medicinal and antiviral properties of compounds.

22 cl, 13 sch, 2 tbl

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим лекарственными и биоактивными свойствами, их фармацевтическим композициям, а также способам их применения. В частности, изобретение касается производных азаиндолпиперазиндиамида, которые обладают уникальной антивирусной активностью. В особенности, настоящее изобретение касается соединений, пригодных для лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа.

Уровень техники

ВИЧ-1 (вирус-1 человеческого иммунодефицита) остается главной медицинской проблемой, поскольку по всемирной оценке инфицированы 33.6 миллиона человек. Число случаев ВИЧ-инфекции и СПИДа (приобретенный синдром иммунодефицита) быстро повышается. В 1999 г. было сообщено о новых инфекциях у 5.6 миллионов человек и о 2.6 миллионах умерших от СПИДа. В настоящее время доступные лекарственные препараты для лечения ВИЧ-инфекции включают шесть нуклеозидных ингибиторов обратимости транскриптазы (RT) (зидовудин, диданозин, ставудин, ламивудин, залцитабин и абасавир) (zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, zalcitabine and abacavir), три ненуклеозидных ингибитора обратимости транскриптазы (невирапин, делавирдин и эфавиренз) (nevirapine, delavirdine and efavirenz), а также пять пептидомиметических ингибиторов протеазы (саквинавир, индинавир, ритонавир, нельфинавир и ампренавир) (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir and amprenavir). Каждый из указанных лекарственных препаратов способен только кратковременно ограничить размножение вирусов, если их используют как таковые. Однако, когда их используют в сочетании (комбинации), эти лекарственные препараты оказывают сильное воздействие на вирусы и прогрессирование болезни. Фактически, было подтверждено документально, что существенные сокращения в показателях смертности среди пациентов, заболевших СПИДом, являются следствием широкого применения комбинационной терапии. Однако, несмотря на эти впечатляющие результаты, от 30 до 50% пациентов в конечном счете не вылечиваются при применении комбинационной терапии лекарственных препаратов. Неэффективность действия лекарственных препаратов, несоответствие, ограниченное действие внутри некоторых типов клеток (например, большинство нуклеозидных аналогов не могут быть профосфорилированы в отдельных клетках) может служить оценкой неполного подавления восприимчивых вирусов. Кроме того, высокая скорость размножения и быстрое преобразование ВИЧ-1 вместе с частым включением мутаций, приводит к появлению устойчивости к лекарственным препаратам и лечение становится невозможным, когда присутствует сверхоптимальная концентрация лекарственных препаратов (Larder и Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al.; Schinazi et al.; Vacca и Condra; Flexner; Berkhout и Ren et al.; (Ref.6-14)). Таким образом, имеется необходимость создания новых анти-ВИЧ агентов, демонстрирующих отличные свойства устойчивости и благоприятную фармакокинетику, также как и безопасность, чтобы обеспечить альтернативное лечение.

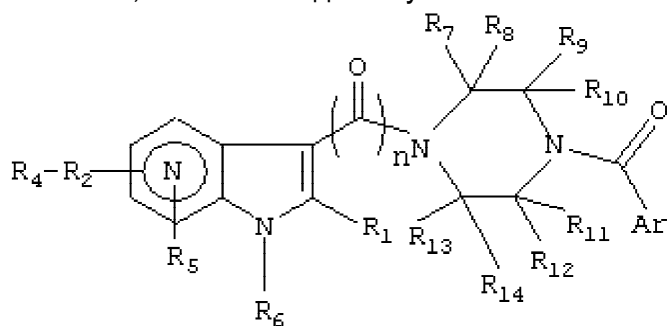
В настоящее время в качестве запатентованных лекарственных препаратов против ВИЧ-1 доминируют либо нуклеозидные ингибиторы обратимости транскриптазы, либо ингибиторы пептидомиметической протеазы. Недавно полученные ненуклеозидные ингибиторы обратимости транскриптазы (NNRTIs) играют все более и более важную роль в терапии ВИЧ-инфекций (Pedersen & Pedersen, Ref.15). В литературе описаны по крайней мере 30 различных классов NNRTI (De Clercq, Ref.16) и несколько NNRTIs прошли клинические испытания. Дипиридо diaзепинон (невирапин), бензоксазинон (эфавиренз) и производные бис(гетероарил) пиперазина (делавирдин) одобрены для клинического применения. Однако главным недостатком в развитии и применении NNRTIs является их склонность к быстрому появлению штаммов, резистентных к лекарственным препаратам как в культуре клеточной ткани, так и у подвергнутых лечению индивидуумов, в особенности тех, которых прошли монотерапию. Как следствие, возникает значительный интерес для выявления большого количества NNRTIs со сниженной способностью к развитию резистентности (Pedersen & Pedersen, Ref.15).

Имеются сообщения о некоторых производных индола, включая индол-3-сульфоны, пиперазининдолы, пиразининдолы и производные 5Н-индола[3,2-б][1,5]бензотиазепина, как об ингибиторах обратимости ВИЧ-1 транскриптазы (Greenlee et al., Ref.1; Williams et al., Ref.2; Romero et al., Ref.3; Font et al., Ref.17; Romero et al., Ref.18; Young et al., Ref.19; Genin et al., Ref.20; Silvestri et al., Ref.21). Индольные 2-карбоксамиды также были описаны как ингибиторы клеточной адгезии и ВИЧ-инфекции (Boschelli et al., US 5,424,329, Ref.4). И, наконец, были описаны как ингибиторы ВИЧ-1 протеазы природные продукты на основе 3-замещенного индола (семикохлиодиол А и В, дидеметиластерихинон и изокохлиодиол (Semicochliodinol А и В, didemethylasterriquinone и isocochliodinol) (Fredenhagen et al., Ref.22).

Ранее были описаны близкие по структуре производные азаиндоламида (Kato et al., Ref.23; Levacher et al., Ref.24; Mantovanini et al., Ref.5(a); Cassidy et al., Ref.5(b); Sherlock et al., Ref.5(c)). Однако эти структуры представляют собой скорее азаиндолмоноамиды, чем несимметричные производные азаиндолпиперазиндиамида и, кроме того, отсутствуют упоминания о применении этих соединений для лечения антивирусных инфекций, в частности ВИЧ-инфекции. Ничто в перечисленных ссылках не может быть определено, как раскрытие или предположение относительно новых соединений по настоящему изобретению и их применения для ингибирования ВИЧ-инфекции.

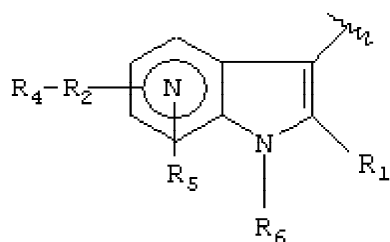
КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются эффективными антивирусными агентами, в частности действуют как ВИЧ ингибиторы.



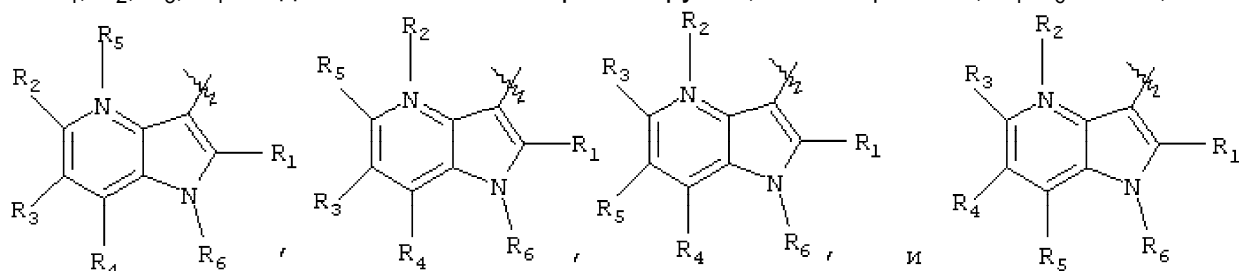
I

где:



выбирают из группы, состоящей из

R₁, R₂, R₃, R₄ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила,



C₂-C₆алкенила, галогена, -CN, фенила, нитро, OC(O)R₁₅, C(O)R₁₅, C(O)OR₁₆, OR₁₉, SR₂₀ и NR₂₁R₂₂;

R₁₅ независимо выбран из группы, включающей H, C₁-C₆алкил и C₂-C₆алкенил;

R₁₆, R₁₉ и R₂₀ каждый независимо выбран из группы, включающей

5 H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкил, замещенный от одного до трех атомами галогена;

R₂₁ и R₂₂ каждый независимо выбран из группы, включающей H, OH, C₁-C₆алкил;

R₅ представляет собой (O)_m, где m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 1 или 2;

R₆ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₆алкил, C₃-C₆алкенил, C(O)R₂₄, C(O)OR₂₅;

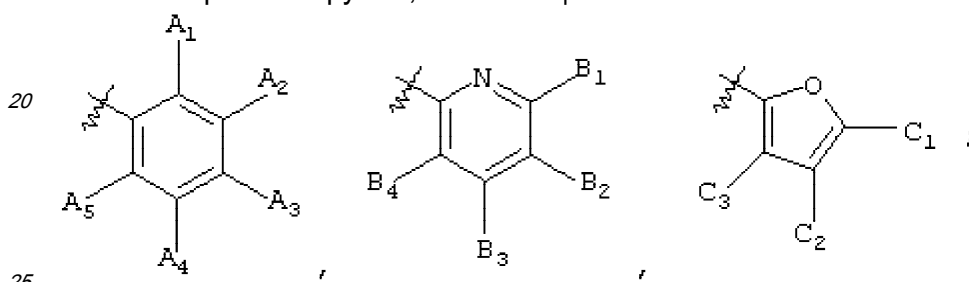
10 при условии, что атомы углерода, которые содержат углерод-углеродную двойную связь указанного C₃-C₆алкенила, не являются точкой присоединения к азоту, к которому присоединен R₆;

R₂₄ выбирают из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила;

R₂₅ представляет собой C₁-C₆алкил;

15 R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбран из группы, включающей H, C₁-C₆алкил;

Ar выбирают из группы, включающей



A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, B₁, B₂, B₃, B₄, C₁, C₂, C₃ каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, C₁-C₆алкил, -CN, нитро, N₃.

Предпочтительными являются соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, в которых R₂-R₄ независимо представляет собой

30 H, -OCH₃, -OCH₂CF₃, -OiPr, -OnPr, CN, NO₂, C₁-C₆алкил, NHOH, NH₂, SR₂₀ или N(CH₃)₂.

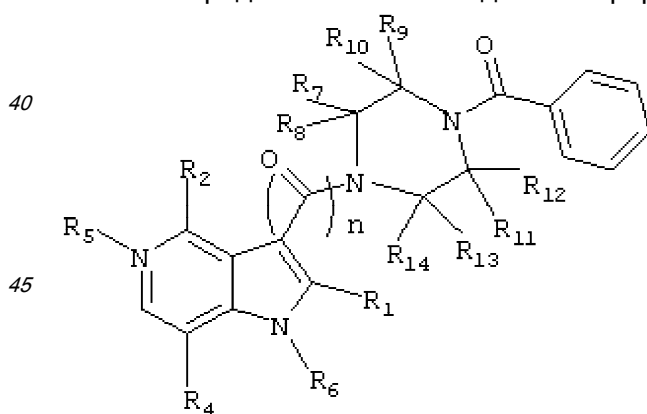
Также предпочтительны соединения формулы I, в которых один или

два R₇-R₁₄ независимо представляют собой метил, а другие заместители представляют собой водород.

Также предпочтительны соединения формулы I, в которых один

35 из A₁-A₅, B₁-B₄, C₁-C₃ представляют собой либо водород, галоген, или amino и остальные заместители представляют собой водород.

Также предпочтительны соединения формулы, приведенной ниже



где

50 R₂ представляет собой H, F, Cl, Br, OMe, CN или OH;

R₄ представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, Cl, OMe, CN, OH, Ph или -C(O)CH₃;

n имеет значение 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо является H или CH₃ при условии, что

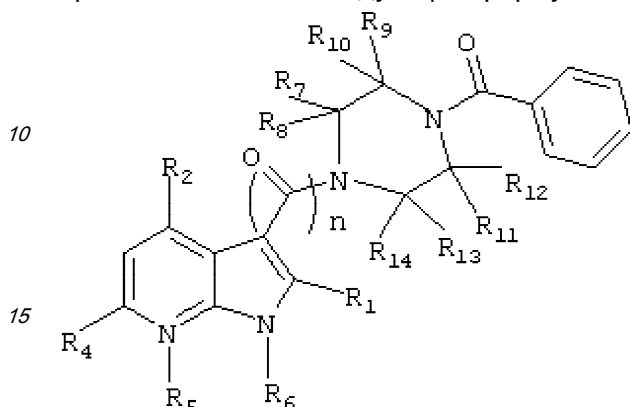
вплоть до двух этих заместителей могут быть метилом;

R₁ представляет собой водород;

R₅ является незамещенным;

R₆ представляет собой водород или метил.

5 К наиболее предпочтительным относятся соединения или их фармацевтически приемлемые соли следующей формулы



где

20 R₂ представляет собой H, -OCH₃, -OCH₂CF₃, -OPr, галоген, CN, NO₂ или NHOH;

R₄ представляет собой H, -галоген, -CN или гидроксид;

Один или два члена R₇-R₁₄ представляют собой метил и оставшиеся члены представляют собой водород;

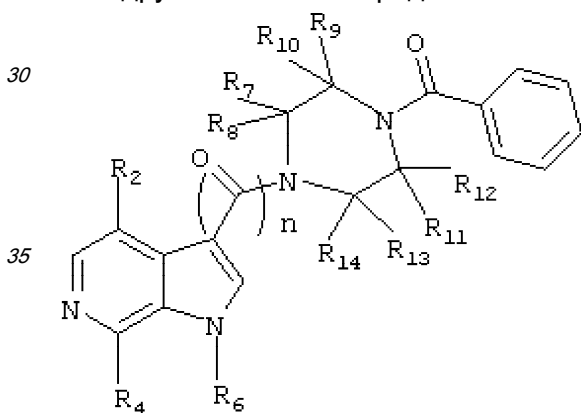
n имеет значение 2;

25 R₁ представляет собой водород;

R₅ представляет собой (O)_m, где m представляет собой 0;

R₆ представляет собой водород, метил, или аллил.

К другим наиболее предпочтительным относятся соединения формулы



где

40 R₂ выбирают из группы, включающей H, F, Cl, Br, OMe, CN и OH;

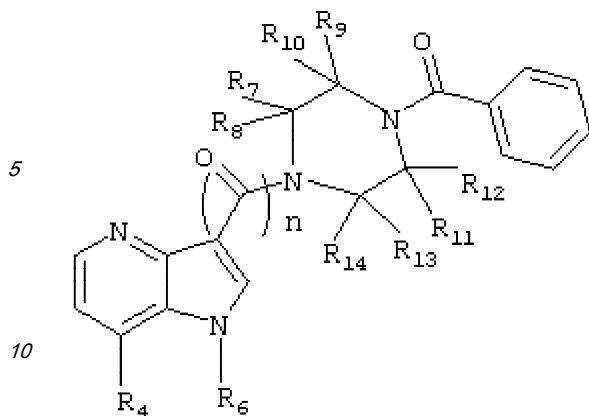
R₄ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, Cl, OMe, CN, OH, фенил и -C(O)CH₃;

n имеет значение 2;

45 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо является H или CH₃ при условии, что 0-2 членов группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ могут быть CH₃, а остальные члены группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ являются H;

R₆ представляет собой H или CH₃.

50 К другим наиболее предпочтительным аспектам изобретения относятся соединения формулы, приведенной ниже



где

R₄ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, Cl, OMe, CN, OH, фенил и -C(O)CH₃;

n имеет значение 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо является H или CH₃ при условии, что 0-2 членов группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ могут быть CH₃, а остальные члены группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ являются H;

R₆ представляет собой H или CH₃.

Поскольку соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь асимметричные центры и соответственно существовать в виде смесей диастереоизомеров и энантиомеров, настоящее изобретение включает индивидуальны формы диастереоизомеров и энантиомеров соединений формулы I.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Препаративные процессы и анти-ВИЧ-1 активность новых аналогов азаиндолпиперазиндиамида формулы I приведены ниже. Далее приведены также определения различных терминов.

Термин «C₁-C₆алкил», как его используют в описании и в формуле изобретения (если контекст не указывает на другое), означает линейные или разветвленные цепи алкильных групп, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, амил, гексил и тому подобное. Аналогично "C₁₋₆алкенил" или "C₁₋₆алкинил" включает линейные или разветвленные цепочечные группы.

"Галоген" имеет отношение к хлору, бром, йоду или фтору.

Физиологически приемлемые соли и пролекарства соединений, описанные здесь, входят в границы настоящего изобретения. Термин "фармацевтически приемлемые соли", как его используют в описании и в формуле изобретения, как предполагается, включает нетоксичные основные аддитивные соли. Пригодные соли включают те, которые получают из органических и неорганических кислот, таких как без ограничения соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, сульфоновая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, сорбиновая кислота, аконитовая кислота, салициловая кислота, фталевая кислота и тому подобное.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как его здесь используют, как предполагается, включает соли кислотных групп, таких как карбоксилат, с такими притивоионами, как аммоний, соли щелочных металлов, в частности натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, в частности кальция или магния, и соли с пригодными органическими основаниями, такие как низшие алкиламины (метиламин, этиламин, циклогексиламин и тому подобное), или замещенные низшие алкиламины (например, гидроксилзамещенные алкиламины, такие как диэтанолламин, триэтанолламин или трис(гидроксиметил)-аминометан), или с основаниями, такими как пиперидин или морфолин.

В способе настоящего изобретения термин "антивирусное эффективное количество"

означает общее количество каждого активного компонента способа, которое достаточно, чтобы показать заметное преимущество при лечении больных, то есть достигнуть исцеления острого состояния, характеризуемое ингибированием ВИЧ-инфекции. Когда термин применяют для индивидуальных активных ингредиентов, вводимых по одному, он относится к одному ингредиенту. Когда термин применяют к комбинации, он имеет отношение к объединенному количеству активных ингредиентов, как результат терапевтического эффекта, при введении в комбинации, последовательно или одновременно. Термины "обрабатывать, лечение, обработка", как их используют в настоящем изобретении и в формуле изобретения, означает предотвращение или улучшение состояния при заболеваниях, связанных с ВИЧ-инфекцией.

Настоящее изобретение также направлено на комбинации (или сочетания) соединений с одним или более представителями, пригодными для лечения СПИДа. Например, соединения настоящего изобретения могут эффективно вводиться либо в периоды предварительного выявления и/или последующего выявления, в комбинации с эффективным количеством противовирусных препаратов против СПИДа, иммуномодуляторов, противоинфекционных препаратов или вакцин, таких как приведены в таблице 1.

Таблица 1 АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Лекарственный препарат, Название	Производитель	Показания
097	Hoechst/Bayer	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор RT)
Ампренивир 141 W94 GW141	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Абакавир (1592U89) GW1592	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор RT)
Ацематан	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Ацикловир	Burroughs Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, в комбинации с AZT
AD-439	Tanox Biosystems	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Адефовир дипивоксил	Gilead Sciences	ВИЧ-инфекция
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL ВИЧ-инфекция положительная, СПИД
Альфа интерферон	Glaxo Wellcome	Саркома Капози, ВИЧ-инфекция в комбинации с w/ретровирусом
Анзалицин LM.427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Антитело, которое нейтрализует рН лабильный альфа абберантный интерферон	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	СПИД, ARC
AR177	Aronex Pharm	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
бета-фтор-ddA	Nat'l Cancer Institute	Связанные со СПИДом болезни
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
CI-1012	Wamer-Lambert	ВИЧ-1 инфекция
Цидофовир	Gilead Science	CMV ретинит герпес, вирусная папилома
Сульфат курдлана	AJI Pharma USA	ВИЧ-инфекция
Цитомегаловирус иммунглобулин	MedImmune	CMV ретиниты
Цитовенодный Ганцикловир	Syntex	Угроза зрению CMV перефериальные CMV ретиниты
Делавиридин	Pharmacia-Upjohn	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (RT ингибитор)
Сульфат декстрана	Ueno Fine Chem. Inc. Ltd. (Osaka, Japan)	СПИД, ARC, ВИЧ-инфекция Положительная асимптоматика
ddC Дидезоксицитрон	Hoffman-La Roche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
ddI Дидезоксицитрон	Bristol-Myers Squibb	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC; комбинация с AZT/d4T
DMP-450	AVID(Camden,NJ)	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Эфавиренц (DMP 266) (-)-6-хлор-4-(S)-циклопропилэтинил-4(S)-трифтор-метил-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазин-2-он, СТОКРИН	DuPont Merck	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (нуклеозидный RT ингибитор)
EL 10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВИЧ-инфекция
Фамцикловир	Smith Kline	герпес опоясывающий лишай, герпес симплексный

	FTC	Emory University	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор транскриптазы)
	GS840	Hoechst Marion Roussel	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор транскриптазы)
5	НВУ097	Gilead	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (нуклеозидные Ингибиторы транскриптазы)
	Гиперицин	VIMRx Pharm.	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
	Рекомбинаторный интерферон бета человеческий	Triton Biosciences (Alameda, CA)	СПИД, Саркома Капоза, ARC
	Интерферон альфа-п3	hiterferon Sciences	ARC, СПИД
10	Индинавир	Merck	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, бессимптомная ВИЧ-инфекция положительная, также в комбинации с AZT/ddI/ddC
	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV ретиниты
	KNI-272	Nat'l Cancer Institute diseases	болезни, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией
	Ламивудин, ЗТС	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор транскриптазы);
			также с AZT
15	Лабукавир	Bristol-Myers Squibb	CMV инфекция
	Нелфинавир	Agouron Pharmaceuticals	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
	Невирапин	Boeheringer bigleheim	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (RT ингибитор)
	Новапрен	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	ВИЧ-ингибитор инфекции
	Пептид Т октановая последовательность	Peninsula Labs (Behnont, CA)	СПИД
20	Фосфоноформат	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV ретиниты, ВИЧ-инфекция, другие CMV инфекции
	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
	Пробукол	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	ВИЧ-инфекция, СПИД
	Ривонавир	Abbott	ВИЧ-инфекция,
25			СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
	Саквинавир	Hoffmann-LaRoche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
	Ставудин d4Т Дидегидродезокситимидин	Bristol-Myers Squibb	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
	Валацкловир	Glaxo Wellcome	Генитальные HSV & CMV инфекции
	Виразол Рибавирин	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Бессимптомная ВИЧ-инфекция положительная, LAS, ARC
30	VX-478	Vertex	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
	Залцитабин	Hoffmann-LaRoche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, с AZT
	Зидовудин; AZT	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, Саркома Капоза, в комбинации с др. терапиями

Таблица 2 ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ		
Лекарст. препарат, название	Производитель	Показания
AS-101	Wyeth-Ayerst	СПИД
Бропиримин	Pharmacia Upjohn	Развитый СПИД
Ацеман	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	СПИД, ARC
CL246.738	American Cyanamid Lederle Labs	СПИД, Саркома Капоза
40 EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВИЧ-инфекция
FP-21399	Fuki Immunol Pharm	Блоки ВИЧ-инфекций, объединенные с CD4+ клетки
Гамма Интерферон	Genentech	ARC, в комбинации с w/TNF (фактор некроза опухоли)
Гранулоцитный Макрофаговая колония стимулирующего фактора	Genetics Institute Sandoz	СПИД
45 Гранулоцитный Макрофаговая колония стимулирующего фактора	Hoechst-Roussel Immunex	СПИД
Гранулоцитный Макрофаговая колония стимулирующего фактора	Schermg-Plough	СПИД, ВИЧ-инфекция комбинация с w/AZT
Hiv Core Particle Иммуностимулянт	Rorer	Серопозитивная ВИЧ-инфекция
IL-2 Интерлейкин-2	Cetus	СПИД, в комбинации w/AZT
50 IL-2 Интерлейкин-2	Hoffman-LaRoche Immunex	СПИД, ARC, ВИЧ-инфекция в комбинации w/AZT
IL-2 Интерлейкин-2 (альдеслукин)	Chiron	СПИД, увеличение CD4 в клеточном отсчете
Иммуноглобулин внутривенный (человека)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Педиатрия СПИДа, в комбинации w/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	СПИД, Саркома Капоза, ARC, PGL

	IMREG-2	Imreg	СПИД, Саркома Капоза, ARC, PGL
		(New Orleans, LA)	
	Имутиол диэтил-дитокарбамат	Merieux Institute	СПИД, ARC
	Альфа-2 Интерферон	Schering Plough	Саркома Капоза w/AZT, СПИД
5	Метионин Энкефалин	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	СПИД, ARC
	МТР-РЕ Мирамил-Трипетит	Ciba-Geigy Corp.	Саркома Капоза
	Гранулоцитарная колония фактора стимул.	Amgen	СПИД, в комбинация w/AZT
	Ремун	Immune Response Corp.	Иммунотерапия
	гCD4 Рекомбинационный растворимый чел. CD4	Genentech	СПИД, ARC
10	гCD4-IgG гибриды		СПИД, ARC
	Рекомбинационный растворимый чел. CD4		
	Интерферон Альфа 2а	Hoffman-La Roche	Саркома Калози СПИД, ARC в комбинации w/AZT
	SK&F106528 Растворимый Т4	Smith Kline	ВИЧ-инфекция
	Тимопентин	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	ВИЧ-инфекция
15	Фактор некроза опухоли; TNF	Genentech	ARC, в комбинации с w/гамма интерфероном

Таблица 3 ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ		
Лекарственный препарат название	Производитель	Показания
Клидамин с Примахином	Pharmacia Upjohn	PCP
Флуконазол	Pfizer	Криптококковый менингит, кандидиоз
Pastille Нистагин Pastille	Squibb Corp.	Предотвращение орального кандидиамиоза
Орнидол Эфлорнитин	Merrell Dow	PCP
Пентамидин Изетионат (TM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP лечение
Триметоприн		Антибактериальный
Триметоприн/ сульфа		Антибактериальный
Пиритрексим	Burroughs Wellcome	PCP-лечение
Пентамидин изетион для ингаляции	Fisons Corporation	PCP-профилактика
Спирамицин	Rhone-Poulenc	Криптоспоридийная Диарея
		менингит
Триметотриксат	Warner-Lambert	PCP
Даунорубицин	NeXstar, Sequus	Саркома капоза
Рекомбинационный Человеческий эритропоэтин	Ortho Phaim. Corp	Серьезная ассоц. анемия с AZT терапией
Рекомбинационный Человеческий гормон	Serono	СПИД-связан. Изнурение, кахексия
Ацетат Мегестрола	Bristol-Myers Squibb	Лечение ассоц. анорексии, W/СПИД
Тестостерон	Alza, Smith Kline	СПИД-изнурение
Общее энтеральное питание	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Диарея и малабсорбция, связанные СПИД

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применены в комбинациях, которые включают, более чем три анти-ВИЧ лекарственных препарата. Были исследованы комбинации четырех или даже пяти ВИЧ лекарственных препаратов и, как ожидается, соединения настоящего изобретения будут полезным компонентом таких комбинаций.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с другим классом веществ для лечения СПИДа, которые называются ВИЧ входящими ингибиторами. Примеры таких ВИЧ входящих ингибиторов рассмотрены в DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp.1355-1362; CELL, Vol.9, pp.243-246, Oct.29, 1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol.5, №5, May 2000, pp.183-194.

Подразумевается, что набор комбинаций соединений по настоящему изобретению с противовирусными препаратами против СПИДа, иммуномодуляторами, противинфекционными препаратами, ВИЧ входящими ингибиторами или вакцинами, не ограничивается списком в вышеупомянутой таблице, и он может включать в принципе любую комбинацию с любой фармацевтической структурой, полезной для лечения СПИДа.

Предпочтительными являются сочетания для одновременного или альтернативного лечения, содержащие соединения по настоящему изобретению и ингибиторы ВИЧ-протеазы и/или нуклеозидный ингибитор - обратимости ВИЧ транскриптазы.

Необязательным четвертым компонентом в комбинации является нуклеозидный ингибитор обратимости ВИЧ транскриптазы, такой как AZT, 3TC, ddC или ddI. Предпочтительным ингибитором ВИЧ-протеазы является индинавир, который представляет собой сульфатную соль N-(2(R)-гидрокси-1-(S)-инданил)-2(R)-фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-(1-(4-(3-
 5 пиридилметил)-2(S)-N'-(трет-бутилкарбоксамидо)-пиперазинил))-пентанамида этанолата, который синтезируют согласно US 5413999. Индинавир обычно вводят в виде дозы 800 мг три раза в день. Другие предпочтительные ингибиторы протеазы представляют собой нелфинавир и ритонавир. Другой предпочтительный ингибитор ВИЧ-протеазы представляет собой саквинавир, который вводят в дозе 600 или 1200 мг в день. И
 10 наконец, новый ингибитор протеазы, BMS-232632, который на текущий момент проходит клинические испытания, может стать предпочтительным ингибитором. Предпочтительные ненуклеозидные ингибиторы ВИЧ-обратимости транскриптазы включают эфавиренц. Получение ddC, ddI и AZT также описано в EPO 0484071. Указанные комбинации могут оказывать неожиданное воздействие на сокращение распространения и степени
 15 инфицирования ВИЧ-инфекцией. Предпочтительные сочетания включают следующие сочетания (1) индинавир с эфавиренцом и, необязательно, AZT, и/или 3TC, и/или ddI и/или ddC; (2) индинавир и любой из AZT, и/или ddI, и/или ddC, и/или 3TC, в особенности индинавир и AZT и 3TC; (3) ставудин и 3TC и/или зидовудин; (4) зидовудин и ламивудин, и 141W94 и 1592U89; (5) зидовудин и ламивудин.

20 В таких сочетаниях соединение по настоящему изобретению и другие активные агенты могут быть введены отдельно или все вместе. В дополнение к сказанному, введение одного элемента может быть осуществлено до, во время или последовательно с введением других агентов (а).

Родственные азаиндолы, такие как 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол или 7-азаиндол,
 25 получают с помощью методик, описанных в литературе (Mahadevan et al., Ref.25(a)) или Hands et. al. Ref.25(b) и они являются коммерчески доступными (7-азаиндол из Aldrich Co.). В указанной ссылке, а также в аналогичных ссылках приведены некоторые примеры замещенных азаиндолов. Специалист в данной области может определить общую методику, которая распространяется на азаиндолы, имеющие различные заместители в
 30 исходных продуктах. Азаиндолы могут быть также получены через пути, описанные на схемах 1 и 2.

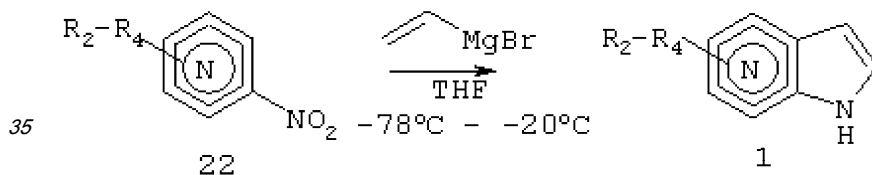


Схема 1

40 На схеме 1 синтез индола по Бартоли (Dobson et al., Ref.25(C)) распространен на получение замещенных азаиндолов. Нитропиридин 22 взаимодействует с избытком винилмагнийбромида при -78°C. После нагревания до -20°C получают желаемый азаиндол 1. Как правило, эти температурные интервалы являются оптимальными, но в конкретных
 45 примерах могут варьироваться обычно не более, чем на 20°C, однако случается и более, чтобы оптимизировать выход. Винилмагнийбромид является коммерческим продуктом, который получают в виде раствора в тетрагидрофуране или в некоторых случаях более оптимально его можно готовить в свежем виде из винилбромида и магния, используя известные методики. Винилмагнийхлорид также может быть применен в других примерах.

50

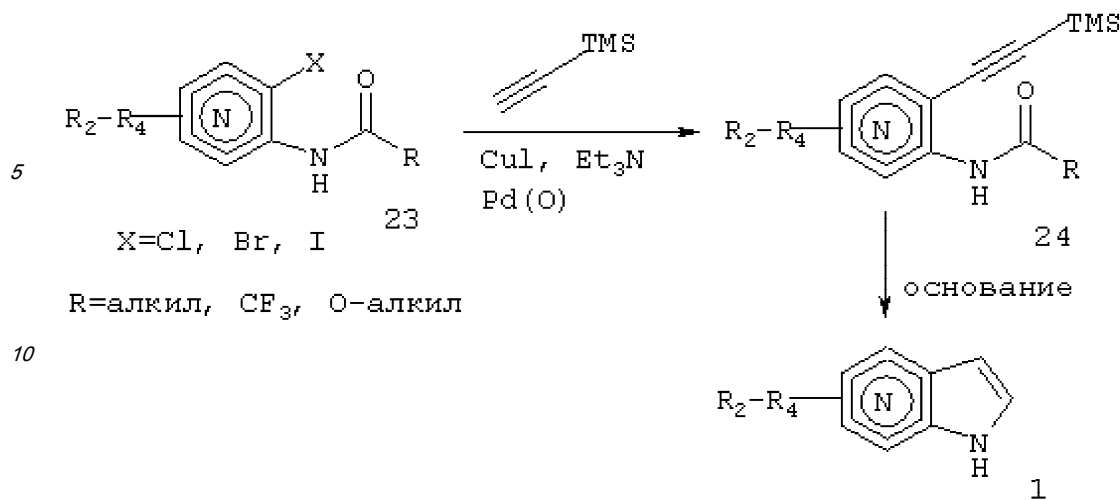


Схема 2

На схеме 2 ацетилен конденсируют с галогенпиридином 23 при использовании Pd(0) катализатора, чтобы получить 24. Последующая обработка основанием приводит к циклизации 24, что дает желаемый азаиндол 1 (Sakamoto et al., Ref.26). Пригодные основания для второй стадии включают метилат натрия, алкоксидные основания натрия, лития или калия.

Общие методики получения азаиндолпиперазиндиамида 5 формулы I описаны на схеме 3 и схеме 4.

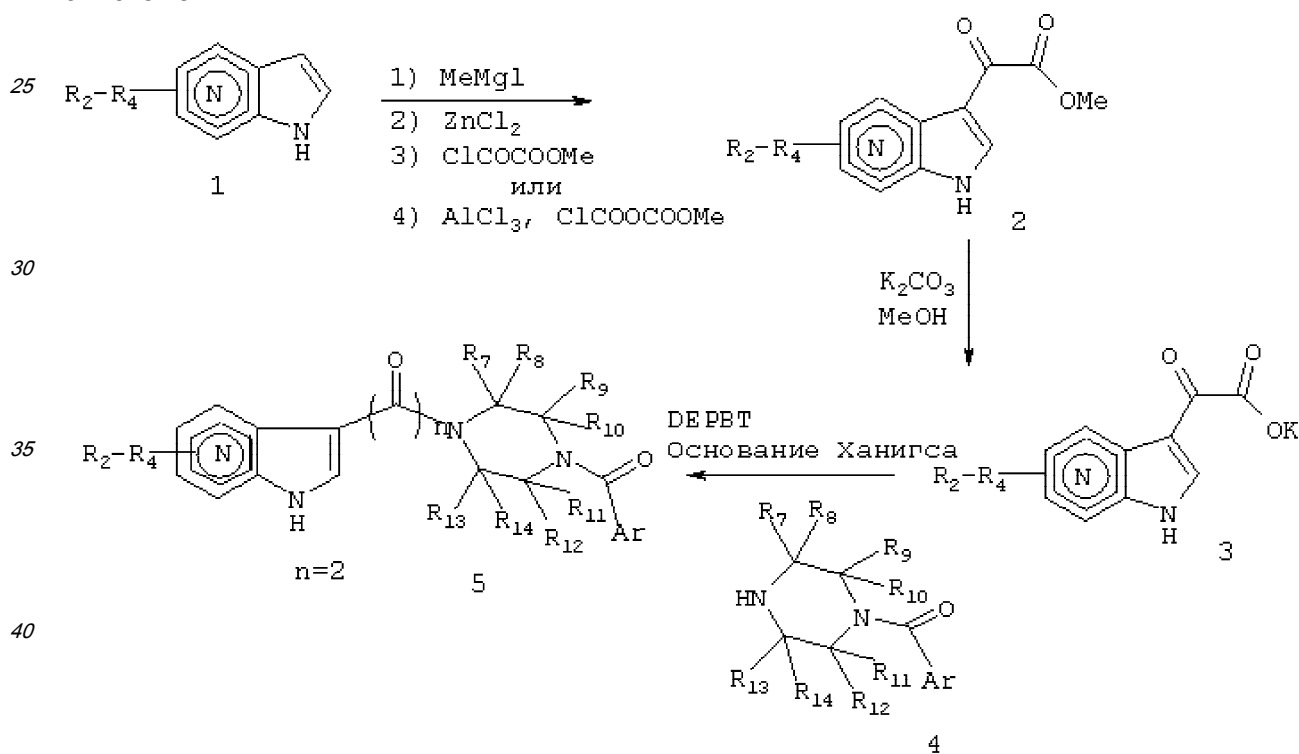


Схема 3

Азаиндол 1, реагирует с MeMgI (метилмагниййодид) и ZnCl₂ (хлорид цинка), после чего добавляют ClCOCOOMe (метилхлороксоацетат), что дает глиоксилметильный эфир 2 азаиндола (Shadrina et al., Ref.27). Альтернативно соединение 2 может быть получено путем взаимодействия азаиндола 1 с избытком ClCOCOOMe в присутствии AlCl₃ (хлорида алюминия) (Sycheva et al., Ref.28). Гидролиз метилового эфира 2 дает калийную соль 3, которую подвергают конденсации с монобензоилированными производными пиперазина 4 в присутствии DEPBT (3-(диэтоксифосфилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-оном) и N,N-диизопропилэтиламино, обычно известных как основание Ханига, чтобы получить азаиндолпиперазиндиаמיד 5 (Li et al., Ref.29). Монобензоилированные производные

пиперазина 4 могут быть получены согласно хорошо разработанной методике, такой как описана у Desai et al., Ref.30(a), Adamczyk et al., Ref.30(b), Rossen et al., Ref.30(c) и Wang et al., 30(д) и 30(е).

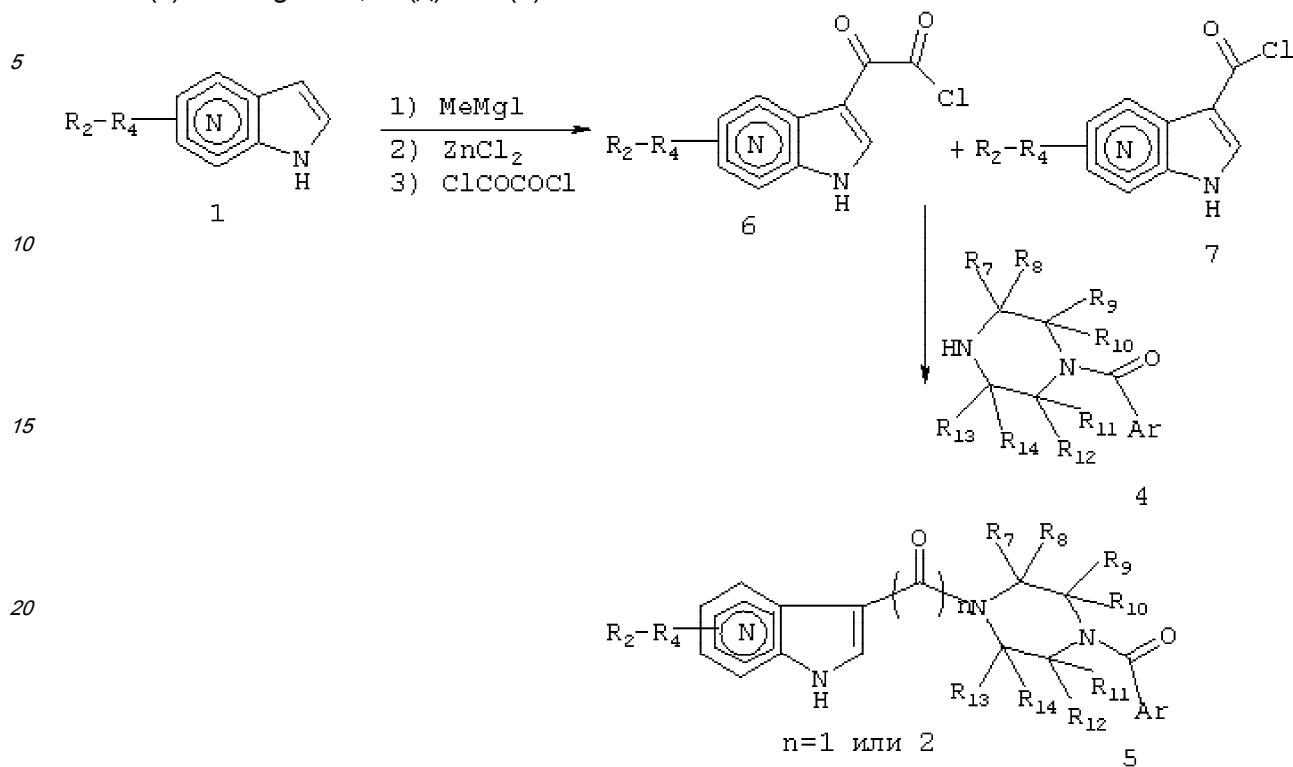
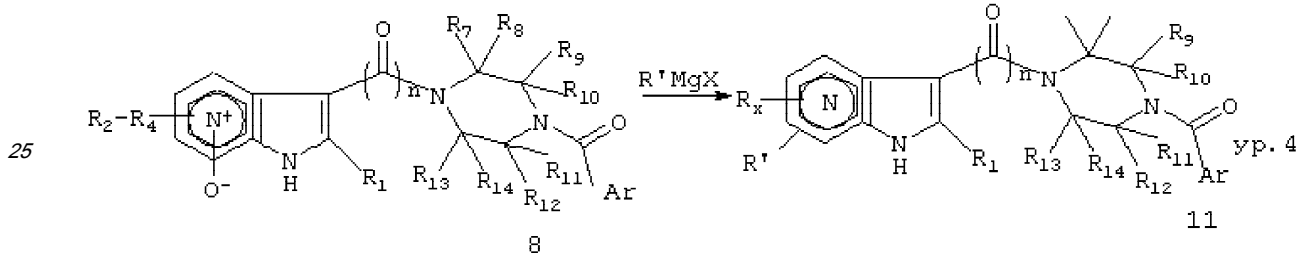
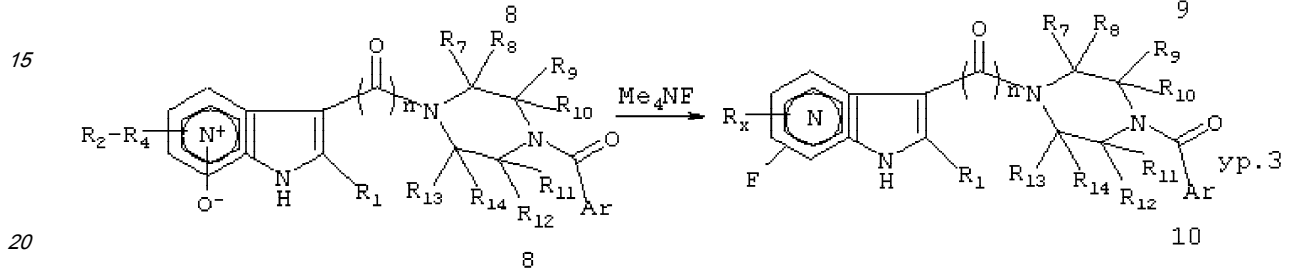
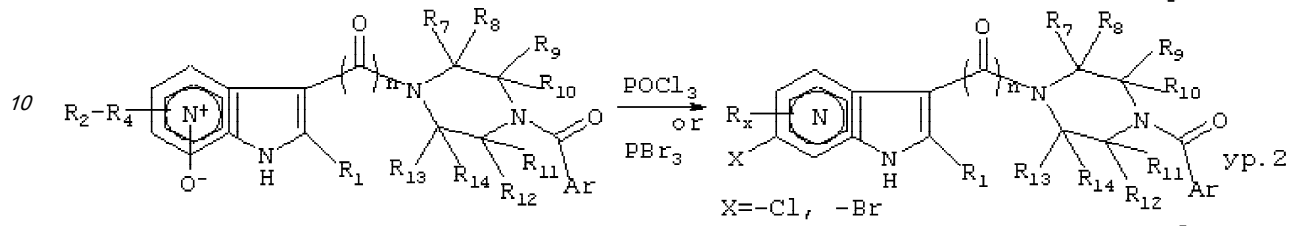
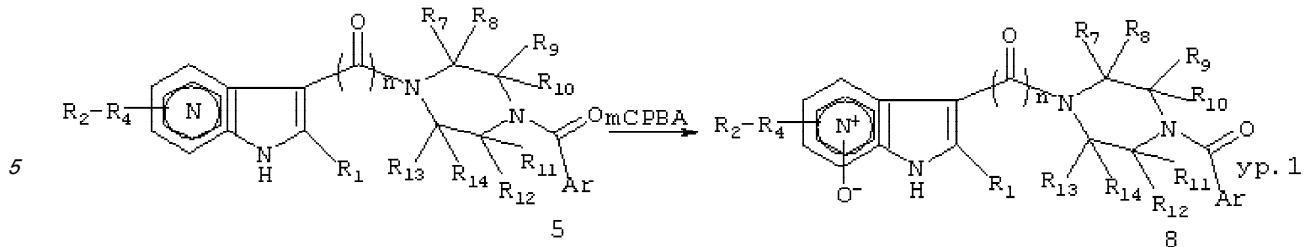


Схема 4

Альтернативная методика получения 5 включает обработку азаиндола 1, полученного как описано в литературе или из коммерческих источников с MeMgI и ZnCl_2 , с последующим добавлением ClCOCOCl (оксалилхлорида) либо в ТГФ (тетрагидрофуране), либо в этиловом эфире, что дает смесь желаемого продукта, глиоксилхлорида 6 и ацилхлорида 1, схема 4. Полученную смесь глиоксилхлорида 6 и ацилхлорида 7 затем конденсируют с монобензоилированными производными пиперазина 4 в основных условиях, что дает продукт 5 в виде смеси двух соединений ($n=1$ и 2).

Общие пути дальнейшей функционализации азаиндольных колец приведены на схеме 5. Должно быть понятно, что символ RX означает, что он представляет собой общее определение остальных заместителей из $\text{R}_4\text{-R}_2$, которые находятся на азаиндольном кольце. Как показано на схеме 5, азаиндол может быть окислен до соответствующего N-оксидного производного 8 при использовании $m\text{CPBA}$ (метахлорпербензойной кислотой) в ацетоне или ДМФА (диметилформамиде) (уравнение (ур.) 1, Harada et al., Ref.31 и Antonini et al., Ref.32). N-оксид 8 может быть превращен в различные замещенные производные азаиндола, используя хорошо известные реагенты, такие как оксихлорид фосфора (POCl_3) (ур.2, Schneller et al., Ref.33(a)) или трибромид фосфора (ур.2, Wozniak et al., Ref.33(b)), реагенты Гриньяра RMgX (R =алкил, $\text{X}=\text{Cl}$, Br или I) (ур.4, Shiotani et al., Ref.34), триметилсилилциамид (TMSCN) (ур.5, Minakata et al., Ref.35), Ac_2O (ур.6, Klemm et al., Ref.36), тиол через тиолат натрия или другие тиолаты (ур.7, Shiotani et al., Ref.37), спирт через алкоксиды металла, как в ссылке 37 или (ур.8, Hayashida et al., Ref.38) и амин (ур.9, используя аммиак или амин в присутствии TsCl в хлорформе/воде как у Miura et al., Ref.39; или в аналогичных условиях, но 10% водным раствором NaOH , также описанным в Solekhova et al., Ref.40). В таких условиях (соответственно) атом хлора или брома, нитрильная группа, алкильная группа, гидроксильная группа, тиольная группа, алкоксигруппа и аминогруппа могут быть включены в пиридиновое кольцо. Аналогично тетраметиламмоний фторид (Me_4NF) превращает N-оксиды 8 во фторазаиндолы (ур.3). Дальнейшие стандартные модификации OH группы также хорошо обеспечивают алкоксифункцию (ур.6).



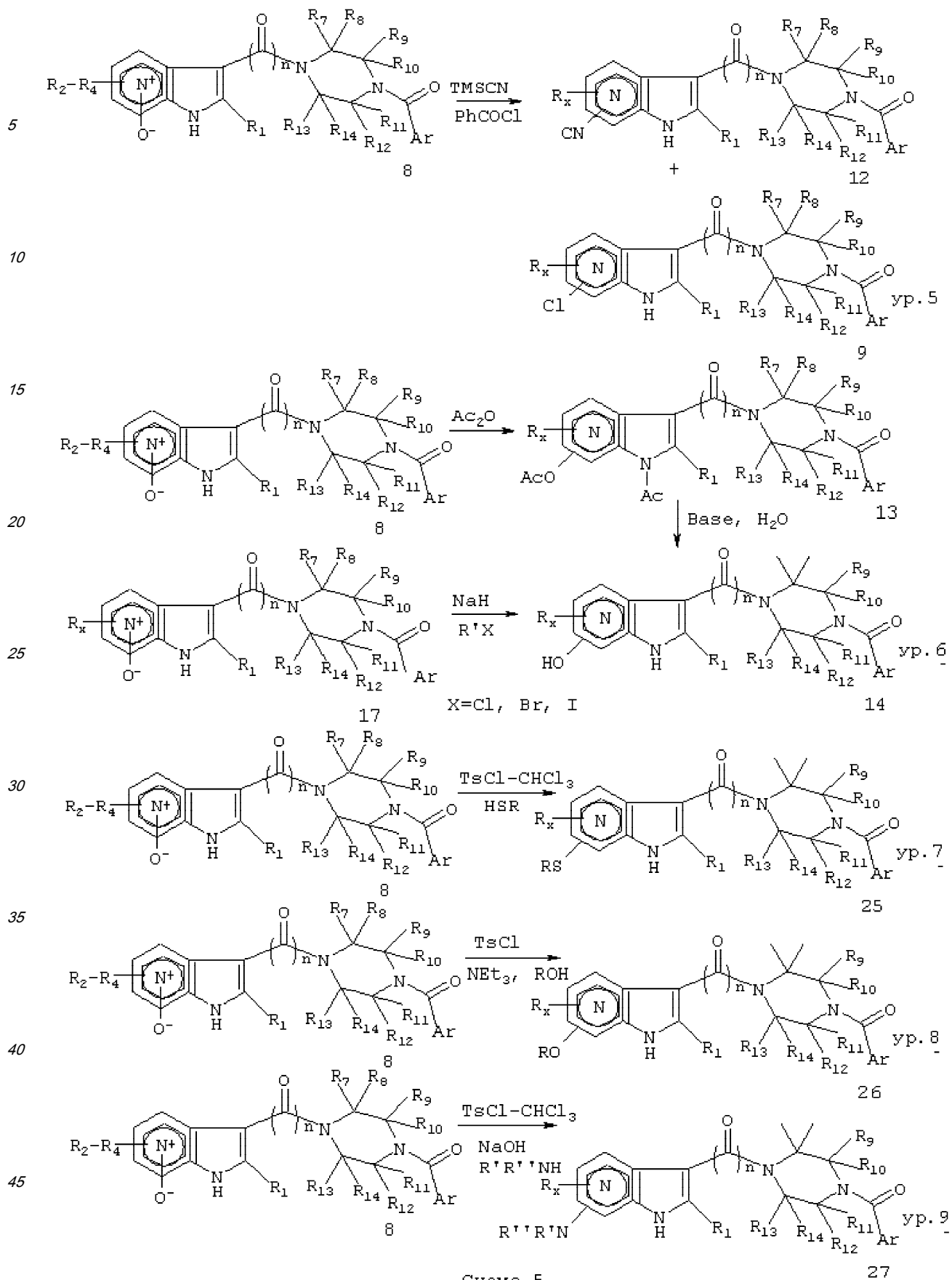
30

35

40

45

50



Нитрирование N-оксидов азаиндола приводит к включению нитрогруппы азаиндольное кольцо, как показано на схеме 6 (yp.10, Antonini et al., Ref.32). Нитрогруппа может быть затем замещена с помощью различных нуклеофильных агентов, таких как OR, NR¹R² или SR, по хорошо известной химической схеме (yp.11, Regnoulf De Vains et al.,

Ref.41(a), Miura et al., Ref.41(b), Profft et al., Ref.41(c)). Полученные N-оксиды 16
 быстро восстанавливаются до соответствующих азаиндолов 17, используя трихлорид
 фосфора (PCl₃) (ур.12, Antonini et al., Ref.32 и Nesi et al., Ref.42) или другие
 восстанавливающие агенты. Аналогично нитрозамещенный N-оксид 15 может быть
 5 восстановлен до азаиндола 18, используя трихлорид фосфора (ур.13). Нитрогруппа
 соединения 18 может быть восстановлена до любого гидроксилamina (NHOH) (ур.14,
 Walser et al., Ref.43(a) и Barker et al., Ref.43(b)) или амино (NH₂) группы (ур.15, Nesi et
 al., Ref.42 и Ayyangar et al., Ref.44) путем тщательного подбора различных условий
 восстановления.

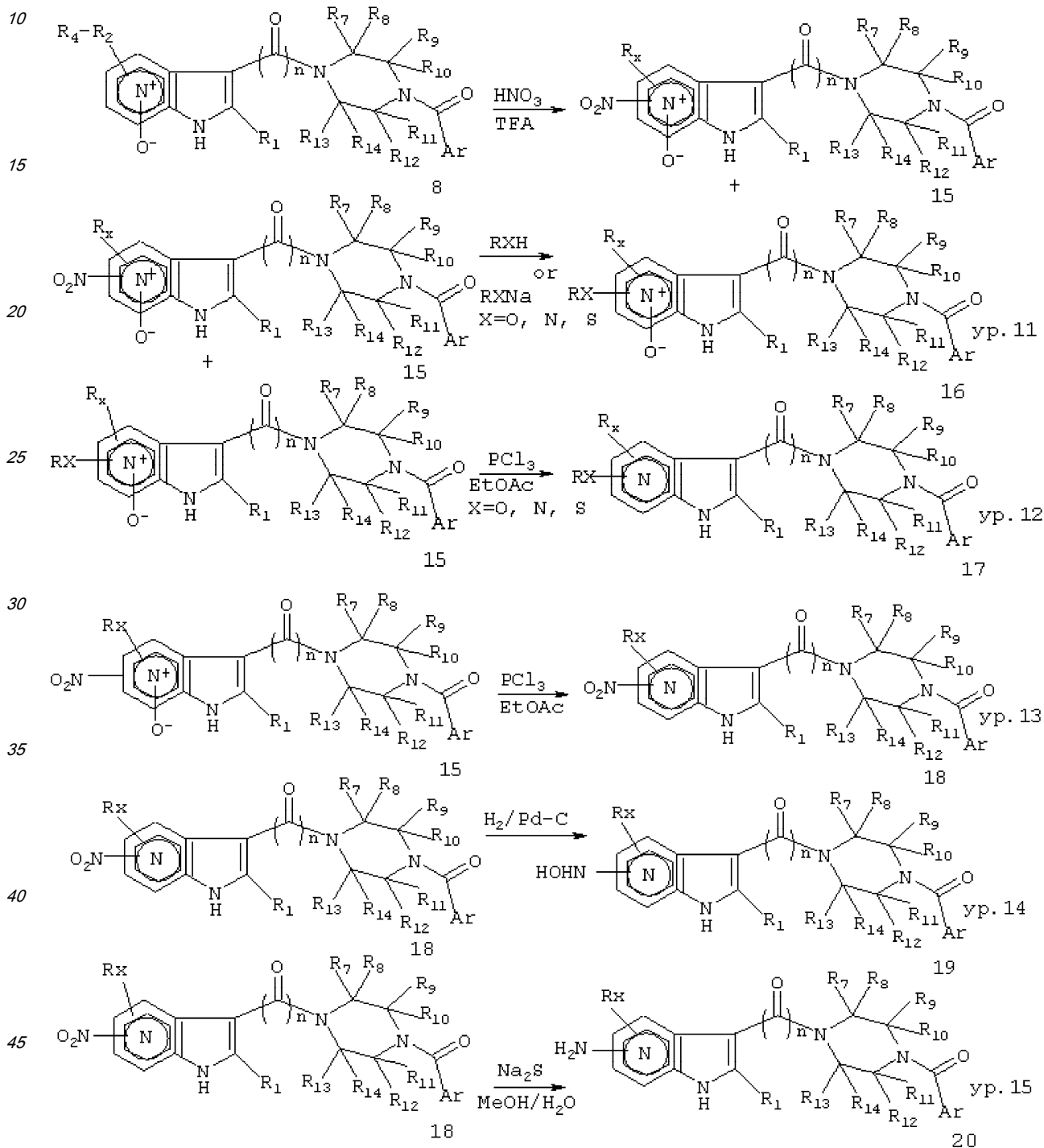
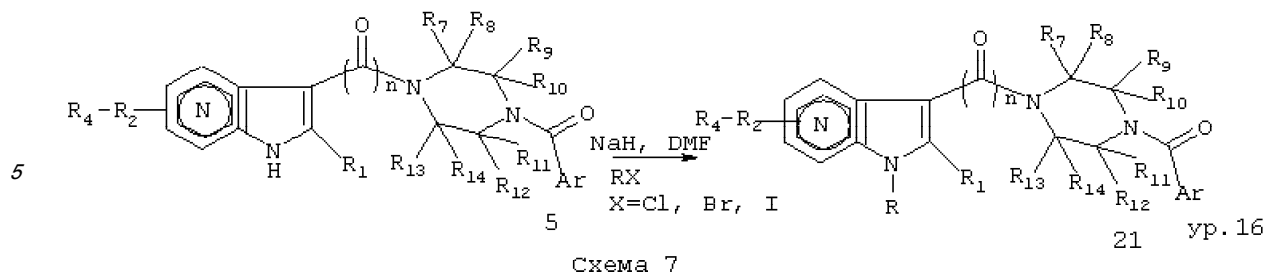


Схема 6

Алкилирование атома азота в позиции 1 производных азаиндола может быть достигнуто,
 используя NaN в качестве основания, ДМФА как растворителя и алоилгалоида или
 сульфоната в качестве алкилирующего агента, согласно процессу, описанному в
 литературе (Mahadevan et al., Ref.45) (ур.16, схема 7).



Галоиды могут быть превращены в разнообразные функциональности, такие как нитрил (ур.17), аминогруппа (ур.18) и/или алкоксигруппа (ур.19) (Схема 8), используя хорошо разработанные методики. Примеры указанных типов превращений, раскрытых в равенстве, приведенном в ур.17, раскрыты в Sakamoto et al. (Ref.46(a)), где цианид меди используют для образования нитрила из галоида, у Halley et al. (Ref.46(b)), который получает нитрилы через цианид меди I в ДМФА, Yamaguchi et al. (Ref.46 (c)), Funhoff et al. (Ref.46(д)), а также используют CuCN в NMP, Shiotani et al. (Ref.37). Обычно реакция CuCN для замещения галогена требует нагревания. Температуры, такие как 145°C в течение 18 часов, как было найдено, являются предпочтительными, но эти условия могут варьироваться. Температура может быть повышена или понижена вплоть до 100°C и время реакции может варьироваться от столь небольшого как 30 минут, до столь

20

длинного как 80 часов в зависимости от температуры реакции и субстрата. Как альтернатива уравнению 17, Klimesova et al. используют в качестве исходного первичный амид (который может быть получен из карбоновой кислоты, как широко описано) и оксихлоридфосфор для образования нитрила (Ref.47) и Katputzky et al. (Ref.48). Как показано в уравнении 18, галоиды могут быть замещены аминами или аммиаком.

25

Некоторые примерные условия описаны в Shiotani et. al. ссылка 37 и в Katputzky et.al. ссылка 48. Например, нагревание галоида 9 в избытке первичного или вторичного амина как растворителя при температуре кипения (или между 20°C и 200°C) приводит к замещению галогена, что обеспечивает амины 27. В случае аммиака или летучих аминов может быть использован автоклав, как описано в Katputzky et al. ссылка 48, чтобы

30

осуществлять реакцию без потери летучего амина при нагревании. Реакции могут быть отслежены с помощью ТСХ или жидкостной хроматографии, при этом температуру реакции поднимают пока осуществляется взаимодействие. Поскольку амин дорог, можно применять диоксаны или пиридины в качестве соразтворителей. Альтернативная методика применяет модифицированный метод палладиевого катализа по Hartwig (Yale) или Buchwald (MIT),

35

чтобы вызвать замещения в мягких условиях. Как показано в ур.19 на схеме 8, алкоксиды могут быть использованы для замещения галогенов в 9, чтобы обеспечить эфиры 26. Обычно указанное превращение лучше осуществлять при добавлении натрия к раствору родственного спирта, чтобы образовать алканоат. В качестве альтернативы можно использовать сильное основание, такое как NaH, или NaN(SiMe₃)₂. Соответствующие литиевые или калийные основания, а также металлы также могут быть использованы. Обычно используют избыток основания относительно галогена, который должен быть замещен. Кроме того, обычно используют от двух до двадцати эквивалентов алканоата при десяти предпочтительных. Реакцию осуществляют при кипении с обратным холодильником или при температуре от 30°C до 200°C. Как правило, приблизительно 80°C являются

45

оптимальными. Реакция протекает в течение от четырех до восьми часов до ее полного завершения, обычно от 12 до 48 часов. Как описано выше в ур.18, реакцию можно отслеживать. Обычные условия для замещения с помощью метилата натрия в метаноле раскрыты в Shiotani et al. ссылка 37, в общей методике, используемой для получения продуктов примеров 5а, 5с и 6 ссылки.

50

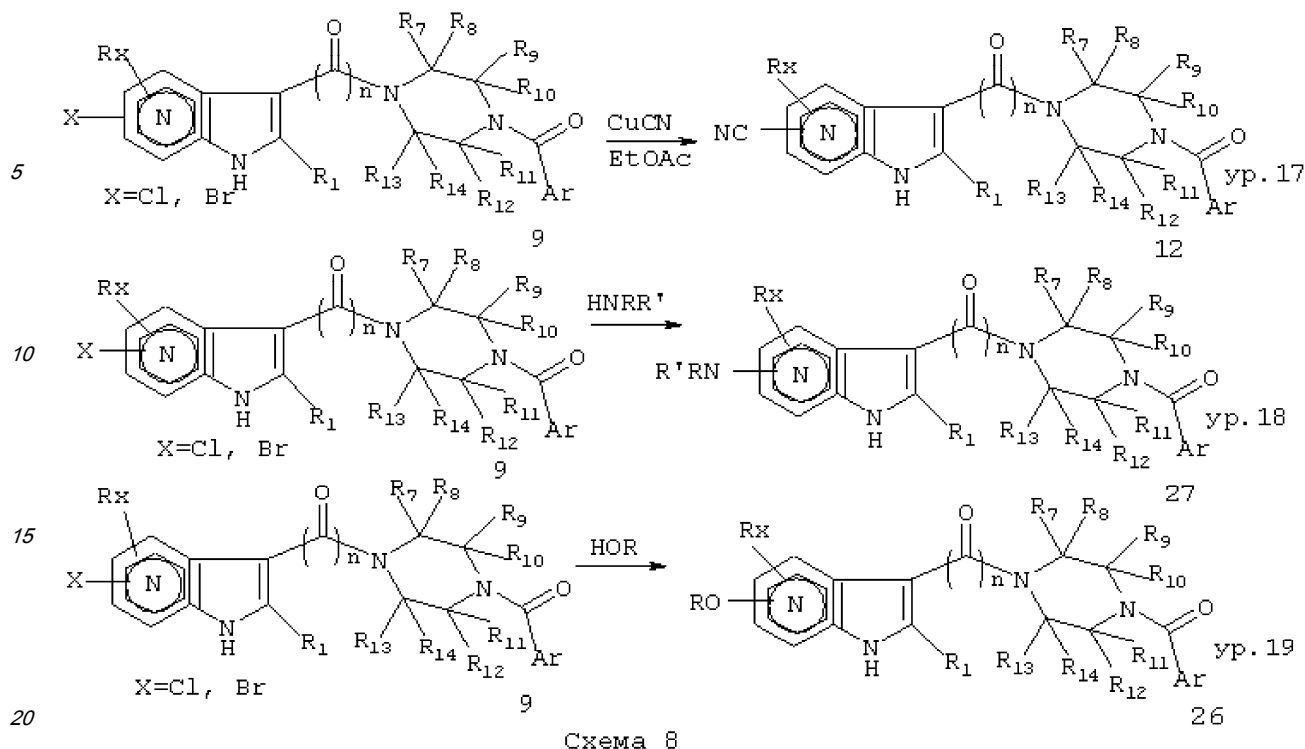


Схема 8

Нитрильная группа может быть превращена в карбоновую кислоту 28 (ур.20) при использовании водного раствора гидроксида натрия в этаноле по Miletin et al., Ref.49(a); или, используя KOH в водном растворе этанола по Shiotani et al., Ref.49(b); или, используя 6N HCl как в El Hadri et al., Ref.49(c). Нитрильная группа может быть превращена в сложный эфир 29 (ур.21), используя метоксид натрия в метаноле по Heitzler et al., Ref.50(a); или, используя HCl в метаноле по Norrby et al., Ref.50(b). Нитрильная группа может быть превращена в амид 30 (ур.22), используя серную кислоту по Sitsun'Van et al., Ref.51(a); или, используя уксусную кислоту, трет-бутанол, серную кислоту и ацетонитрил по Reich et al., 51(b); или, используя MeOS(O)₂F по Salfetnikova et al., 51(c).

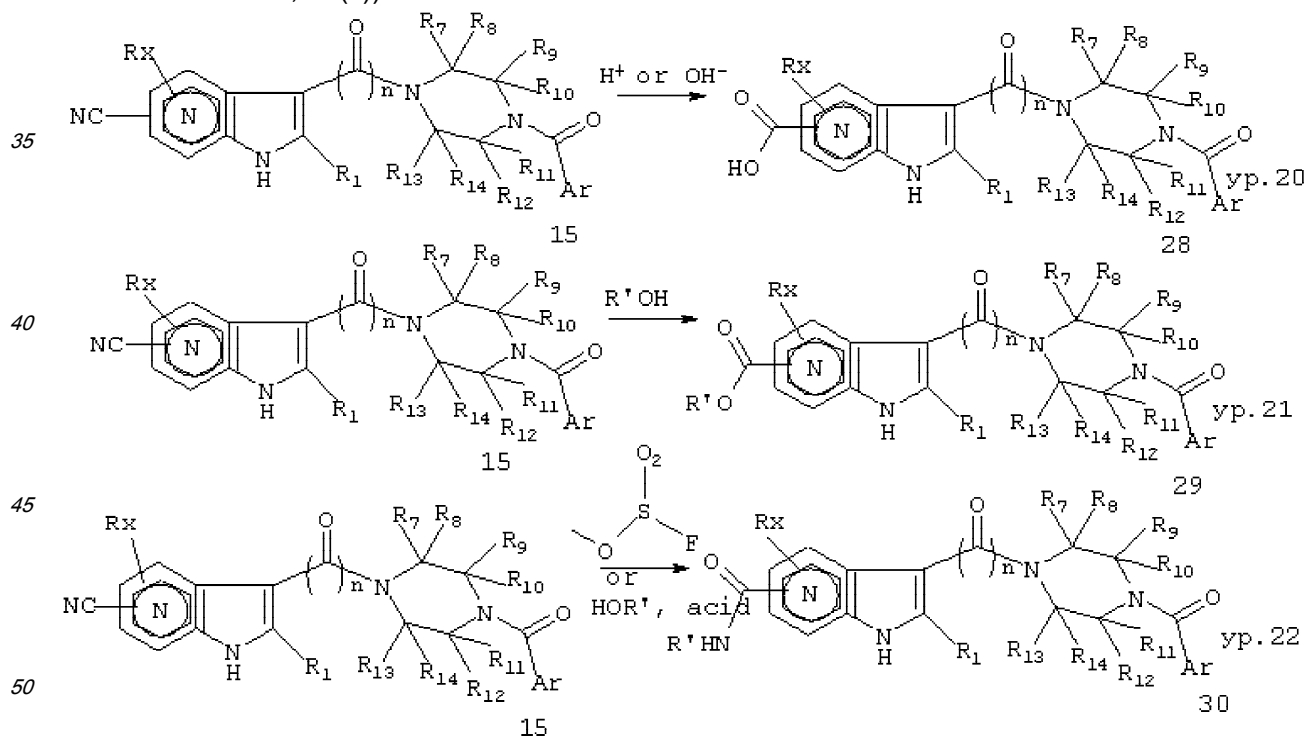
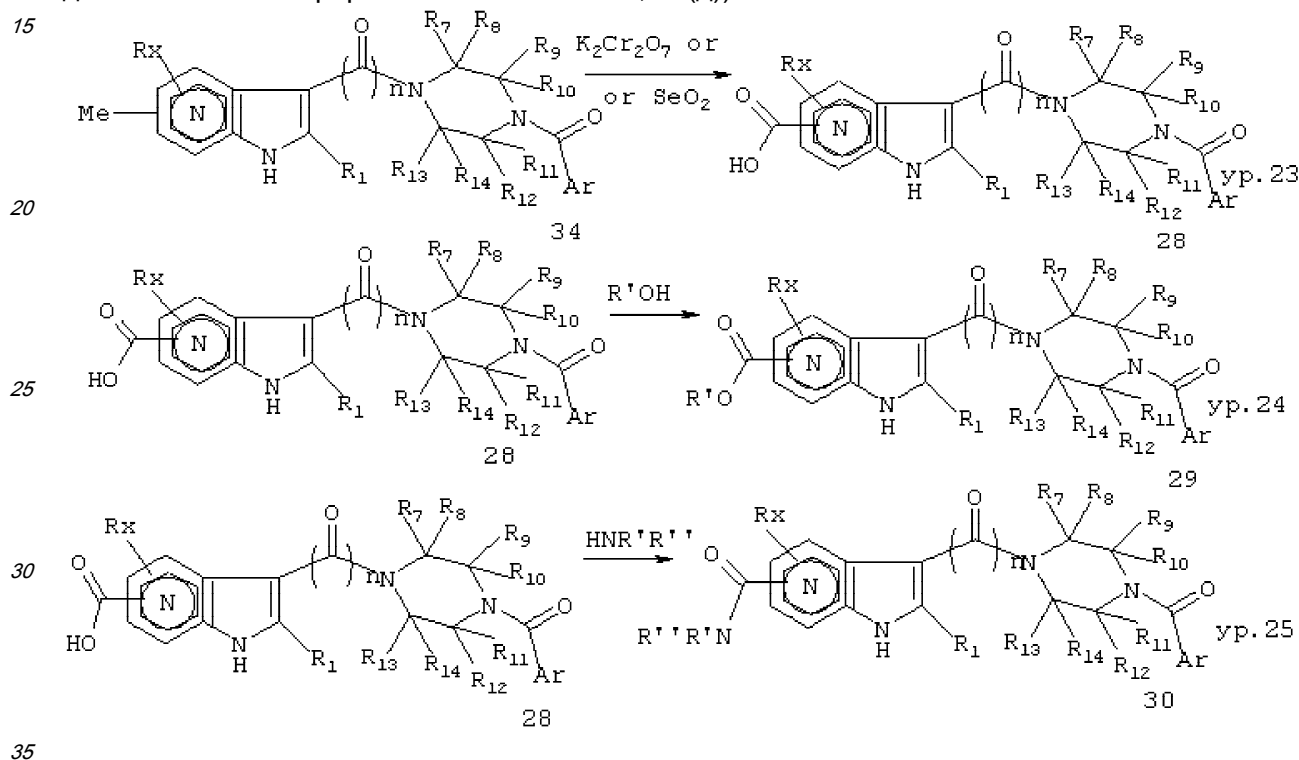


Схема 9

На схема 10 метильная группа на пиридиновом кольце может быть также окислена до карбоновой кислоты 28 при использовании $K_2Cr_2O_7$ в 98% серной кислоте как в уп.23, Oki et al., Ref.52(a); или, используя триоксид хрома в конц. серной кислоте по Garelli et al., Ref.52(b); или, используя диоксид селена в пиридине по Kouyama et al., Ref.52(c)). Карбоновая кислота может быть превращена в сложный эфир 29 при использовании HCl в 10% метаноле как в уп.24, Yasuda et al., Ref.53(a); или, используя тионилхлорида, а затем алкилалкоксид натрия по Levine et al., 53(b); или, используя спирт и PyBOP в NMM, DMAP и ДМФА по Hoemann, 53(c)). Карбоновая кислота может быть превращена в амид 30 при использовании водного раствора KOH с последующим оксалилхлоридом в бензоле, а затем триэтиламин в дихлорметане по (уп.25, Norman et al., Ref.54(a); или с помощью нагревания амина с кислотой по Jursic et al., 54(b); или путем присоединения амина к кислоте с помощью N,N-карбонилдиимдазола Strekowski et al., 54(c); или используя оксалилхлорид в диэтилэтиловом эфире и амин по Shi et al., 54(д)).



Альтернативная стратегия для синтеза соединения, содержащего различные заместители Ar, показана на схеме 11. Бензамидная часть диамида 5 может быть селективно гидролизована, что используют для получения промежуточного 31. Конденсация амина 31 с другими карбоновыми кислотами в присутствии DEBPT и основания при использовании условий, описанных выше, для ранее описанных конденсаций обеспечивает другие новые диамида 5.

45

50

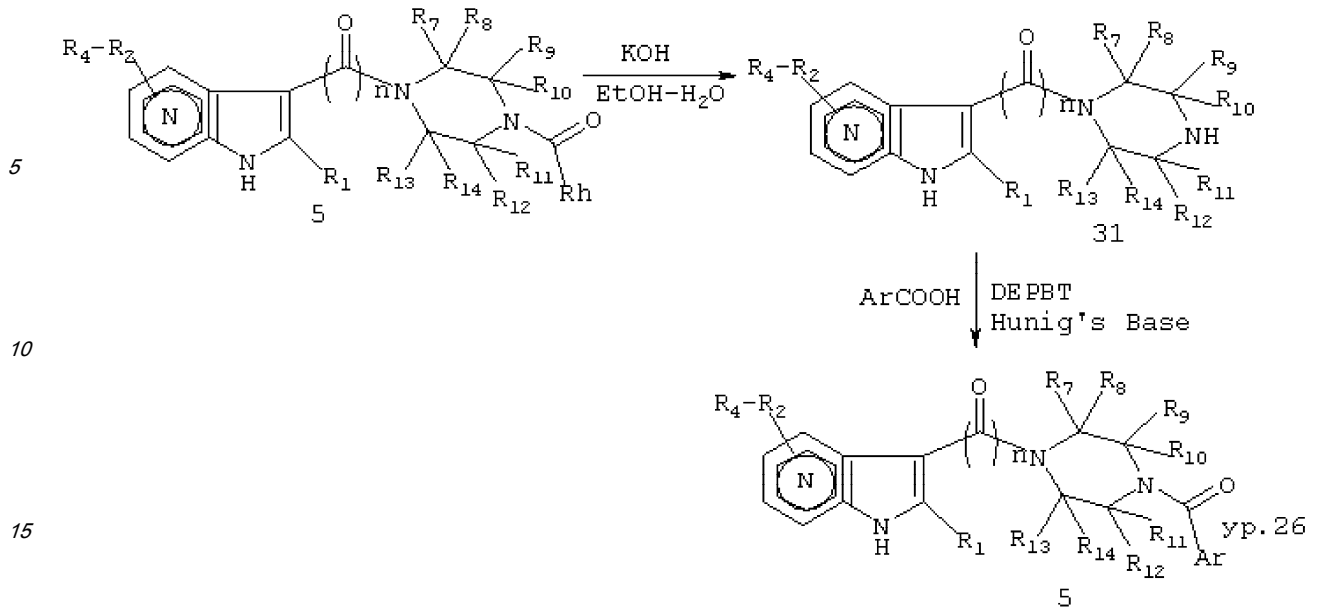


Схема 11

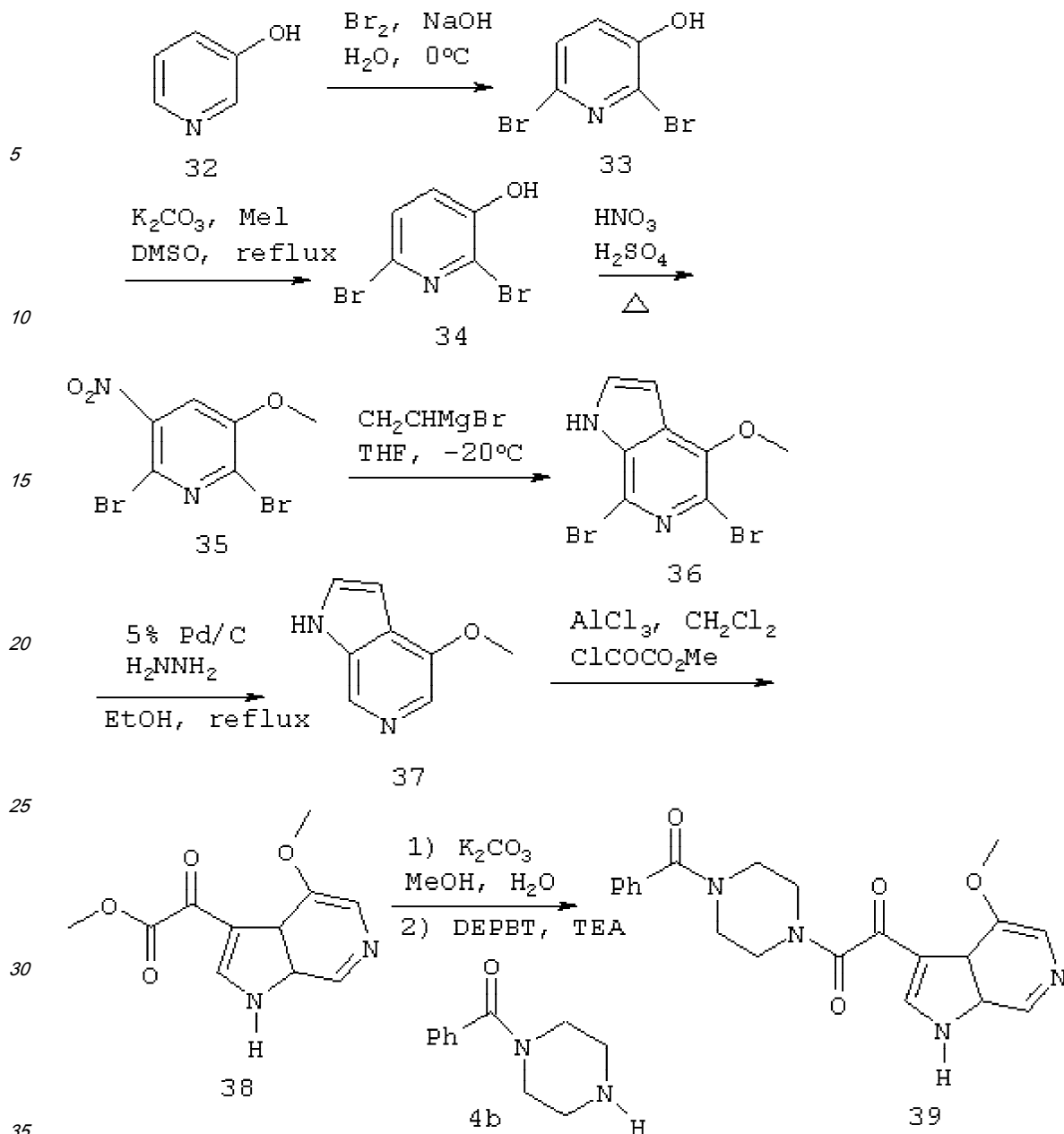


Схема 12

Получение соединения 35, представленное на схеме 12, осуществляют из коммерчески доступного 32, как описано у dark, G. J., ссылка 56. Методика Бартоли, описанная на

40

схеме 1, использована для приготовления 4-метокси-6-азаиндола 36. Восстановление бромидов при использовании трансферного гидрирования обеспечивает желаемый 4-метоксииндол 37. Соединение 36 может быть превращено в разделяемую смесь

45

монобромидов через селективный обмен бромидов лития, используя трет-Були при низких температурах, лежащих между от -100 до -78° , с последующим захолаживанием с помощью хлорида аммония.

Альтернативная методика, описанная на схеме 3 для ацилирования хлорметилосалата в 3-положении, была применена к 37, что обеспечивает промежуточное 38. Затем следует осуществление методики на схеме 3, что обеспечивает соединение 39. Поскольку

50

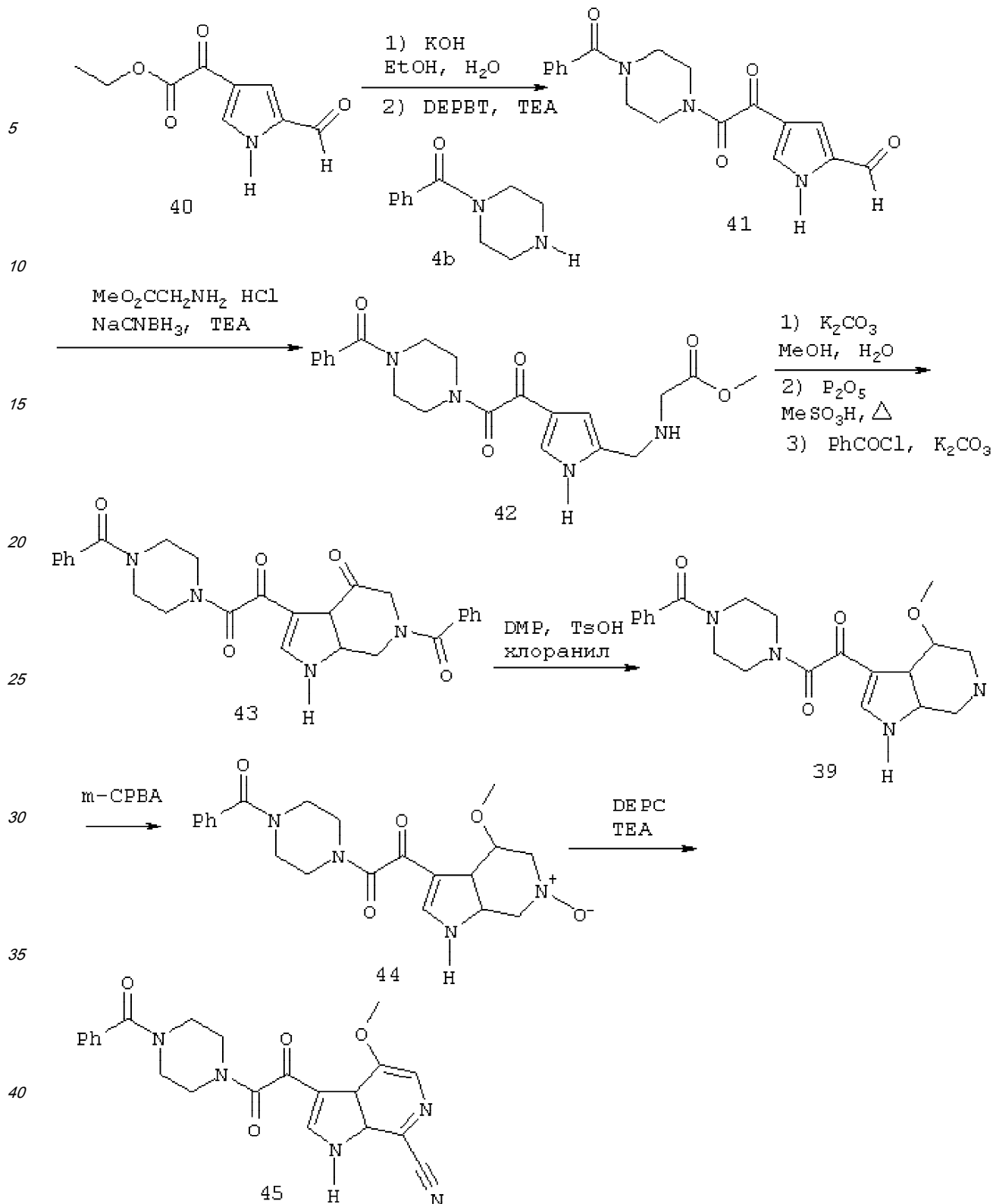
методика, описанная на схеме 12, является предпочтительным путем, по которому получают соединение 39 и другие соединения формулы I, был разработан альтернативный путь, приведенный на схеме 13 для получения таких соединений. Пиррол 40 получают по методике, описанной у Anderson, H. J., ссылка 57; гидролиз эфира 40 осуществляют, используя стандартные условия, такие как гидроксид калия в этаноле при температуре

окружающей среды в течение ~2 часов или пока не завершится образование 2-пирролкарбоксальдегид-4-оксоацетата калия. Раствор указанной карбоксилатной соли, гидрохлорида N-бензоилпиперазина, 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она и триэтиламина в ДМФА перемешивают в течение приблизительно одного дня или пока не завершится реакция, что обеспечивает после выделения и кристаллизации амид 41.

Амид/альдегид 41 перемешивают в виде взвеси в EtOH короткое время от 1 до 60 мин, охлаждают до 0°C (или до температуры между -15 и 20°), а затем перемешивают с гидрохлоридом глицинметилового эфира, триэтиламином (или альтернативно основанием Ханига, 2,6-лутидином или без основания) и цианборгидридом натрия, чтобы получить амин 42. Указанное превращение может быть выполнено, используя альдегид 41, гидрохлорид глицин метилового эфира и триацетоксиборгидрид натрия либо в дихлорметане, тетрагидрофуране или C₁-C₄ спирте как растворителе. Альтернативно свободное основание глицинметилового эфира может быть замещено по другой методике и дегидратирующий агент, такой как молекулярные сита, может быть использован в реакции перед добавлением боргидрида как восстанавливающего агента. Альтернативно указанное превращение может быть выполнено при осуществлении вначале защиты пиррольного азота бензоилом (из бензоилхлорида и третичного амина) или бензильного остатка (бензилбромида, NaN или DBU в ТГФ). Защитные группы могут быть удалены при желании, используя соответственно гидролиз водным раствором основания или гидрирование соответственно. Метилэфир 42 гидролизуют, используя карбонат калия в метаноле, чтобы получить после подкисления с HCl соответствующую карбоновую кислоту. Кислоту помещают в безводную метансульфоновую кислоту, содержащую пентоксид фосфора, который заранее готовят за период от 15 до 40 минут и нагревают приблизительно до 110 ° (обычно между 90 и 150°) в течение короткого времени приблизительно 15 минут, но обычно менее чем час и затем выливают на лед. Ацилирование или бензоилирование продукта при использовании, например, модифицированных условий реакции Шоттен-Баумана (дихлорметан, карбонат калия и бензоилхлорид) обеспечивает кетон 43. Реакция с диметоксипропаном и безводной п-толуолсульфокислотой приводит к промежуточному енолу эфира, который в реакции с хлоранилом обеспечивает соединение 39. Енол эфира может быть альтернативно приготовлен, используя триметилортоацетат и сульфоновую кислоту как катализатор. Азаиндолы, такие как 39, могут быть переведены в нитрилы, которые являются разнообразными промежуточными продуктами, путем окисления до N-оксида, а затем взаимодействием с DEPC и TEA или оксихлоридом фосфора, а затем CuCN в ДМФА. Детали реакций превращения 41 в 43-45 при использовании этих условий на аналогичном субстрате описаны в ссылке 58, Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y., Tetrahedron, 1997, 53(5), 1593-1606. Необходимо отметить, что на схемах 12 и 13 4b может быть замещен любым субстратом, представленным формулой 4 на схеме 4. Также должно быть отмечено, что индолы 37, 39, 44 и 45 могут быть переработаны, используя подходящие химические реакции, которые описаны на схемах 5-11 и которые описывают общую методику функционализации азаиндолов.

45

50



DEPBT=3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он

DMP=2,2-диметоксипропан

DEPC=диэтилцианофосфонат

Схема 13

50 Должно быть отмечено, что 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридин может быть приготовлен с помощью методики в примере 5B в ссылке 59 Marfat et al. Химические процессы на схемах 1 и 3 обеспечивают производное, которое соответствует общей формуле 5 и имеет 6-азакольцо и R₂=F и R₄=Cl. В частности, реакцией 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридина с 3 эквивалентами винилмагнийбромида, используя обычные условия, описанные здесь,

обеспечивают 4-фтор-7-хлор-6-азаиндол с высоким выходом. Добавление указанного соединения к раствору трихлорида алюминия в дихлорметане с последующим перемешиванием при температуре окружающей среды в течение 30 минут с хлорметил или хлорэтилоксалатом обеспечивает эфир. Гидролиз с помощью КОН в стандартных условиях

5 обеспечивает соль кислоты, которая реагирует с пиперазинами 4 (например, 1-бензоилпиперазином) в присутствии DEPBT в стандартных условиях, описанных здесь, что обеспечивает соединение 5, описанное выше. Соединение, содержащее бензоилпиперазин представляет собой N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин и представляет собой соединение 5ав. 7-хлорная часть в 5ав может быть

10 использована в методиках указанного изобретения, что обеспечивает желаемые производные, в котором R₄ замещают согласно формуле изобретения. Например, экспонирование 5ав с метилатом натрия в кипящем метаноле обеспечивает соединение 5ау, в котором 6-азаиндольное кольцо содержит 4-фтор- и 7-метоксизаместитель. Альтернативно 4-фтор-7-хлор-6-азаиндол может быть введен в реакцию с метилатом

15 натрия, а затем проведен через последовательности, как описано выше, чтобы получить N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин, 5ау. 4-Фтор-7-хлор-6-азаиндол может также быть введен в реакцию с CuCN/ДМФА, как описано в ур.17, чтобы получить 7-цианопромежуточное содержание, которое может быть гидролизировано до кислоты, как описано в ур.21 схема 9, используя HCl в CH₃OH при комнатной температуре в

20 течение 12 часов, с последующим нагреванием с обратным холодильником для завершения реакции. Кислота может быть превращена в мягких условиях в метиловый эфир добавлением диазометана в этиловом эфире к перемешиваемому раствору кислоты в диазометане при температуре окружающей среды или при более низкой температуре. Эти условия являются стандартными для использования диазометана, который приемлемо

25 получают в виде раствора в диэтиловом эфире от Diazald®, в соответствии с инструкциями к набору от Aldrich Chemical Co. Метиловый эфир может быть проведен через ацилирование, используя оксалилхлорида, как показано в схема 4, а затем сконденсирован с пиперазином (бензоилпиперазином, например), чтобы получить соответствующий 4-фтор-7-карбометокси-6-азаиндол, который при добавлении к раствору

30 метиламина в воде обеспечивает 5аз, а именно N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-(N-метилкарбоксамидо)-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин. Такие же химические последовательности описанные выше для 4-фтор-7-хлориндола, могут быть выполнены, используя 7-хлор-4-азаиндол и (R)-3-метил-N-бензоилпиперазин 4а, что обеспечивает 5абс, которое представляет собой (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-метокси-4-азаиндол-3-

35 ил)-оксоацетил]-пиперазин или 5abd, который представляет собой (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-(N-метикарбоксамидо)-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин. Исходный 7-хлор-4-азаиндол представляет собой соединение 11 и его приготовление описано, например, в экспериментальной части.

Должно быть понятно, что в дополнение к соединениям 5а-5abd соединения 8, 11-30, 40 39, 44 и 45 являются соединениями формулы I, входят в область изобретения.

Детальное описание многих методик получения аналогов пиперазина для указанного изобретения и условия для проведения их реакций, описаны в PCT WO 00/76521, опубликованного December 21, 2000.

В общих методиках замещения азаиндольного кольца, описанных выше, каждый способ

45 может быть применен несколько раз и допустимы комбинации процессов для получения азаиндолов, содержащих различные заместители. Применение указанных процессов обеспечивает другие соединения формулы I.

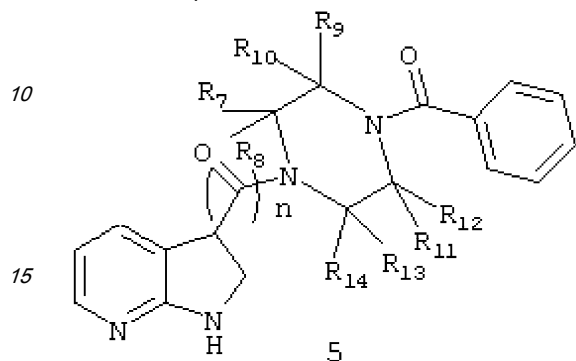
Антивирусная активность

Антивирусная активность соединений была определена на HeLa CD4 CCR5 клетках, инфицированных монофекций, вызываемой ВИЧ-1 репортерным вирусом в присутствии

50 соединения при концентрациях ≤ 10 мкМ. Вирусная инфекция оценивалась в течение 3 дней после заражения путем определения экспрессии люциферазы из интегрированной вирусной ДНК вируса в инфицированных клетках (Chen et al., Ref.55). Процент

ингибирования для каждого соединения высчитывается путем определения уровня экспрессии люциферазы в клетках, инфицированных в присутствии каждого соединения как процент указанных клеток, исследуемых к клеткам, инфицированным в отсутствии соединения и вычитанием таким образом определенной величины из 100. Соединения, которые демонстрируют антивирусную активность без заметной токсичности при концентрации ≤ 10 мкМ, представлены в Таблице 4.

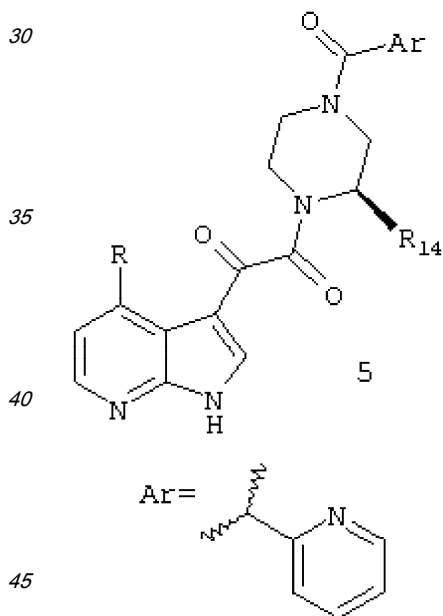
Таблица 4



20

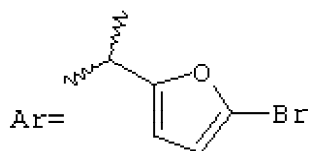
Соединение #	n	R ₇₋₁₄	Средний % ингибирования при или ≤ 10 мкМ
5a	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(R)-Me	>99%
5b	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et	90%
5c	1	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et	80%
5d	2	R ₇₋₁₄ =H	98%
5e	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Me	80%
5f	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(S)-Me	80%
5g	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =Et	70%
5h	2	R ₇₋₁₂ =H, R ₁₃ =R ₁₄ =Me	80%
5i	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₃ =H, R ₉ =R ₁₄ =Me	89%

25



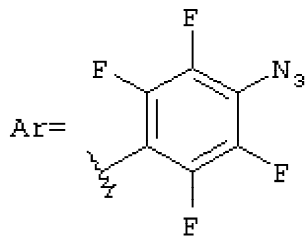
50

Соединение #	R	R ₁₄	Средний % ингибирования при или ≤ 10 мкМ
5j	H	H	90%
5k	H	(R)-Me	>99%



5

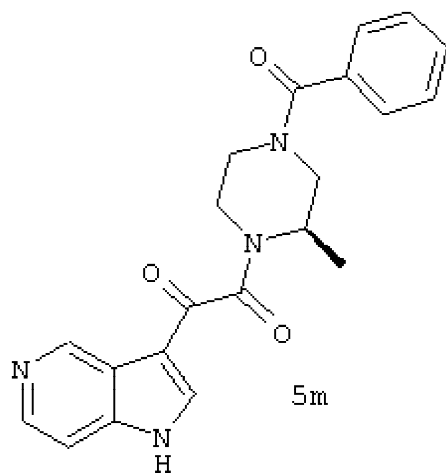
Соединение #	R	R ₁₄	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ
5l	H	(R)-Me	>99%



10

15

Соединение #	R	R ₁₄	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ
5n	H	(R)-Me	93%



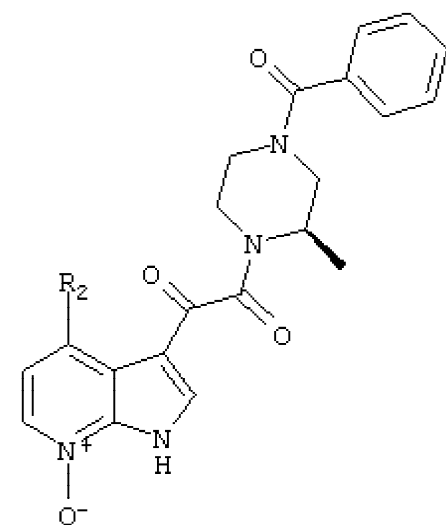
20

25

30

Соединение #	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ
5m	60%

35



40

45

50

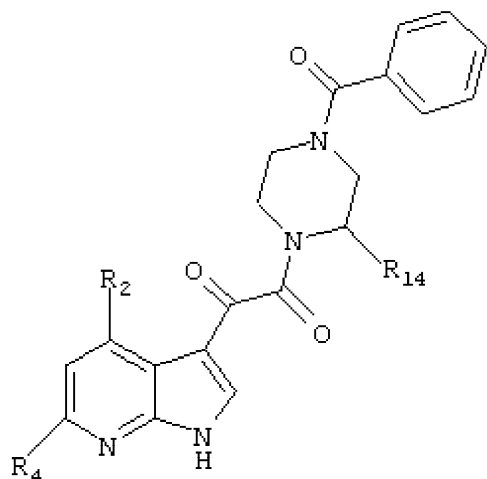
Соединение #	R ₂	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ
8a	H	90%
15a	NO ₂	70%

16a	OMe	>99%
16d	OEt	88%
16e	SPr	50%

5

10

15



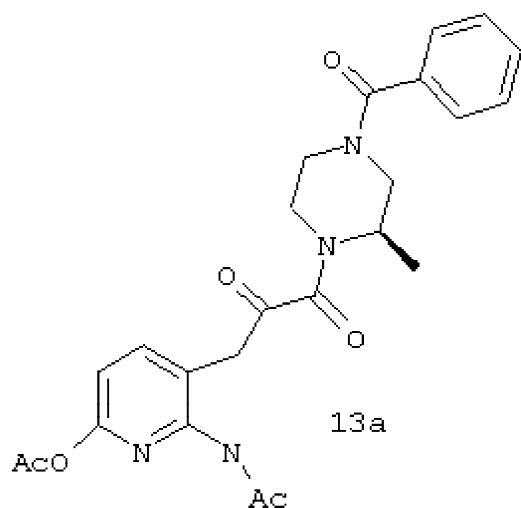
20

Соед. #	R ₂	R ₄	R ₁₄	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ	
9a	Cl	H	(R)-Me	>99%	
9b	H	Cl	(R)-Me	>99%	
10a	NO ₂	F	(R)-Me	>99%	
11a	H (когда R ₄ =Me), Me (когда R ₄ =H)	Me (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =Me)	(R)-Me	99%	
11b	H (когда R ₄ =Ph), Ph (когда R ₄ =H)	Ph (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =Ph)	(R)-Me	85%	
11c	H (когда R ₄ =винил), Винил (когда R ₄ =H)	Винил (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =винил)	(R)-Me	48%	
25	12a	H	CN	(R)-Me	>99%
14a	H	OH	(R)-Me	>99%	
17a	OMe	H	(H)-Me	>99%	
17d	OMe	H	(S)-Me	98%	
17e	OMe	H	Me	94%	
17b	OCH ₂ CF ₃	H	(R)-Me	99%	
30	17c	o-i-P	H	(R)-Me	>99%
18a	NO ₂	H	(R)-Me	80%	
19a	NHOH	H	(R)-Me	98%	
20a	NH ₂	H	(R)-Me	95%	
17f	H	PrS	(R)-Me	>99%	

35

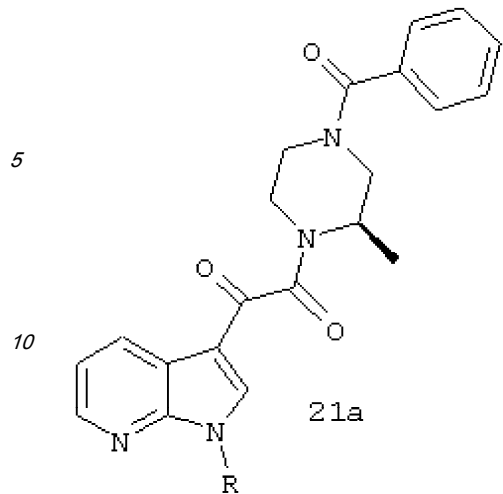
40

45

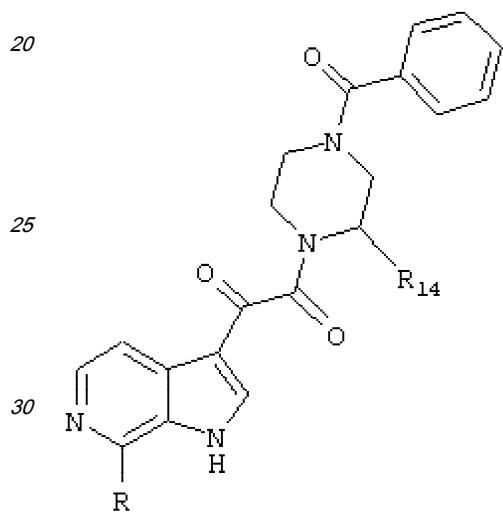


50

Соединение #	Средний % ингибирования при или ≤10 мкМ
13a	>99%



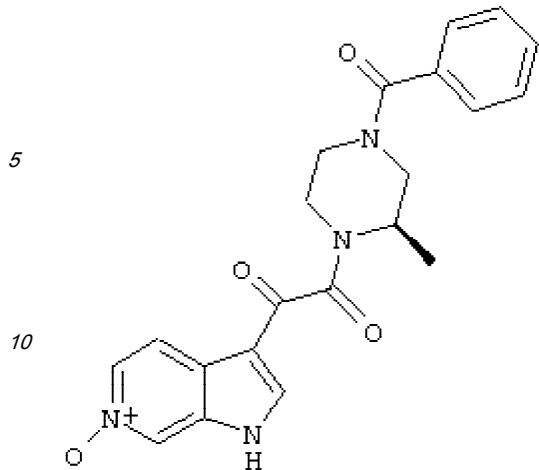
Соединение #	R	Средний % ингибирования при или ≤ 10
21a	Me	70%
21b	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	95%



Соед. #	R	R ₁₄	Средний % ингибирования при или ≤ 10 мкМ
5p	H	H	40%
5r	H	(R)-Me	>99%
5s	H	(S)-Me	56%
5q	H	Me	97%
5t	Cl	H	>99%
5u	Cl	(R)-Me	99%
5v	Ome	(R)-Me	>99%
27c	Nme ₂	(R)-Me	63%

45

50



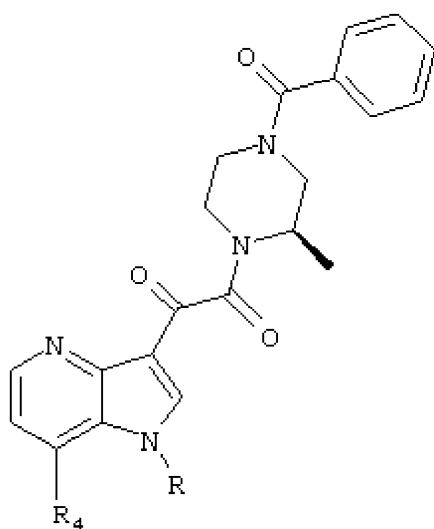
15

Соединение #	Средний % ингибирования при или ≤ 10 мкМ
8b	91%

20

25

30



35

Соединение #	R ₄	R	Средний % ингибирования при или ≤ 10 мкМ
5w	H	H	98%
5x	Me	H	99%
5y	Cl	H	>99%
5z	OMe	Me	97%

Экперементаьные методики

Биология

«μМ» означает микромоль; мкМ

«мл» или «мл» означает миллилитр;

«μl», означает микролитр; мкл

«mg» означает миллиграмм;

«nM» означает наномоль данных, представленных в виде средних значений

«а» имеет отношение к проценту ингибирования, при этом представленные данные означают значение по крайней мере двух экспериментов с дублированием значений для каждого эксперимента.

Материалы и экпериментальные методы используют, чтобы получить результаты переданные в Таблице 4, как описано ниже.

В Таблице 4 и далее применяются следующие определения:

Клетки:

- Получение вируса - клеточная линия эмбриональной почки человека, 293, размноженная в Dulbecco's Modified Eagle среде (Life Technologies, Gaithersburg, MD),

содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

- Вирусная инфекция - эпителиальная клеточная линия человека, HeLa,

экспрессирующая ВИЧ-1 рецепторы CD4 и CCD5, размноженная в Dulbecco's Modified Eagle среде (Life Technologies, Gaithersburg, MD), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, Sigma, St. Louis, MO) с добавлением 0.2 мг/мл генетицина (Life Technologies, Gaithersburg, MD) и 0.4 мг/мл зеоцина (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Вирус - однократный инфекционный вирус-репортер, произведенный сотрансфекцией клеточной линии 293 эмбриональной почки человека с ВИЧ-1 покрытым ДНК вектором экспрессии и провирусной кДНК, содержащей покрытую делеционную мутацию и ген-репортер люциферазы, встроенный вместо ВИЧ-1 nef последовательности (Chen и др., ссылка 55). Трансфекции осуществляют с помощью lipofectAMINE PLUS реагента, как описано производителями (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Эксперименты

1. Соединение добавляют к HeLa CD4 CCR5 клеткам, помещенным на 96-ячеечную подложку при плотности клеток 5×10^4 клеток на ячейку в 100 мкл Dulbecco's Modified Eagle среды, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки в концентрации < 20 мкМ.

2. Затем к клеткам на подложке добавляют 100 мкл однократного инфекционного вируса-репортера в Dulbecco's Modified Eagle среде и соединение при приблизительной численности инфекции (MOI) 0.01, обеспечивая конечный объем 200 мкл на ячейку и конечную концентрацию соединения < 10 мкМ.

3. Образцы собирают через 72 часа после инфицирования.

4. Вирусную инфекцию исследуют, измеряя экспрессию люциферазы из вирусной ДНК в инфицированных клетках с использованием измерительного оборудования для гена-репортера люциферазы (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Супернатанты инфицированных клеток удаляют и добавляют 50 мкл Dulbecco's Modified Eagle среды (без красного фенола) и 50 мкл измерительного реагента для люциферазы, приготовленного как описано производителем (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) на ячейку. Затем определяют активность люциферазы путем измерения люминесцентности, используя Wallac microbeta сцинтилляционный счетчик.

5. Рассчитывают процентное ингибирование для каждого соединения с помощью определения уровня экспрессии люциферазы в клетках, инфицированных в присутствии каждого соединения, к процентному соотношению уровня экспрессии люциферазы, измеренному для клеток, инфицированных при отсутствии соединения, и вычитают определенную величину из 100.

Способ экстраполяции % ингибирования при 10 мкМ

Данные в Таблице 4 получают, используя обычные процедуры, указанные выше, или используя следующие методы. Данные не представлены для всех соединений, так как данные для всех соединений представлены альтернативным способом в Таблице 5.

Процентное ингибирование для каждого соединения рассчитывают определением уровня экспрессии люциферазы в клетках, инфицированных в присутствии каждого соединения, к процентному соотношению уровня экспрессии люциферазы, измеренному для клеток, инфицированных при отсутствии соединения и вычитая определенную величину из 100.

Для соединений, тестируемых при концентрации менее чем 10 мкМ, процентное ингибирование при 10 мкМ определяют экстраполяцией, используя программу XLfit, устанавливающую кривую, Microsoft Excel программного обеспечения. Кривые получают по 10 точкам данных (% ингибирования, определенный при 10 концентрациях соединения), используя четыре параметра базовой модели (XLfit модель 205: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$), где A=минимум y, B=максимум y, C=logEC₅₀, D=фактор наклона и x и y - известные значения данных. Экстраполяции осуществляют с найденными параметрами A и B.

Биологические данные, определенные как EC₅₀

Таблица 5 представляет данные для соединений, сгруппированные по их EC₅₀, которая обеспечивает дополнительный способ для сравнения антивирусной активности соединений по изобретению. Эти величины рассчитывают следующим способом. Эффективная

концентрация пятидесятипроцентного ингибирования (EC₅₀) рассчитывают с помощью Microsoft Excel XLfit, устанавливающую кривую, программного обеспечения. Для каждого соединения кривые получают из процентного ингибирования, рассчитанного при 10 различных концентрациях, используя четыре параметра базовой модели (модель 205).

5

Таблица 5.
Данные биологических испытаний, выраженные через EC₅₀

Соединения* с EC ₅₀ s	Соединения с EC ₅₀ >1 мкМ, но <5 мкМ	Соединения с EC ₅₀ <1 мкМ
>0.4 нМ: 5 ac. >0.5 мкМ: 5m, 5p, 5s, 5ab, 5ad, 5ae, 16b, 16c, 16h, 17f, 17g, 17h,	5h, 11b, 18a,	5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5i, 5j, 5k, 5l, 5n, 5q, 5r, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 5ai, 5ak, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a,
>5 мкМ: 5 af, 5ag, 5ah, 8e, 11c, 16e, 17g,		11a, 12a, 13a, 15a, 16a, 16d, 17a, 17b, 17c, 17d, 17e, 19a, 20a, 21a, 21b, 27c, 39

10

15

20

*Некоторые из приведенных соединений тестируют при более низкой концентрации, чем их EC₅₀, но они показывают некоторую способность вызывать ингибирование и таким образом они должны быть оценены для определения точной EC₅₀ при более высокой концентрации.

25

Была предпринята попытка исключить соединения, которые не проявляют потенциала к ингибированию (к ним относятся те, которые не показывают некоторые возможности для ингибирования (те, которое могут иметь EC₅₀>100 мкМ).

Химия

30

Все данные по жидкостной хроматографии (LC) получают на Shimadzu LC-10AS жидкостном хроматографе, используя SPD-10AV УФ-Vis детектор с масс-спектрометрическими данными (МС), определенными, используя Micromass Platform для LC в виде электроспрея.

LC/MS Метод (например, идентификация соединения)

Колонка А: YMC ODS-A S7 3.0×50 мм колонка

35

Колонка В: PHX-LUNA C18 4.6×30 мм колонка

Градиент: 100% Растворитель А/0% Растворитель В to 0%

Растворитель А/100% Растворитель В

Градиент по времени: 2 минуты

Время выдержки 1 минута

40

Скорость потока: 5 мл/мин

Длина волны детектора: 220 нм

Растворитель А: 10% CH₃ОН/90% H₂O/0.1% трифторуксусной кислоты

Растворитель В: 10% H₂O/90% CH₃ОН/0.1% трифторуксусной кислоты

45

Соединения, очищенные препаративной HPLC, разбавляют в метаноле (1.2 мл) и очищают, используя следующую методику на Shimadzu LC-10A автоматизированной препаративной ВЭЖХ системе.

Методика препаративной ВЭЖХ (например, очистка соединения)

Методика очистки: Начальный градиент (30% В, 70% А) до конечного градиента (100% В, 0% А) в течение более 20 минут, выдержка 3 минуты (100% В, 0% А)

50

Растворитель А: 10% CH₃ОН/90% H₂O/0.1 % трифторуксусной кислоты.

Растворитель В: 10% H₂O/90% CH₃ОН/0.1 % трифторуксусной кислоты.

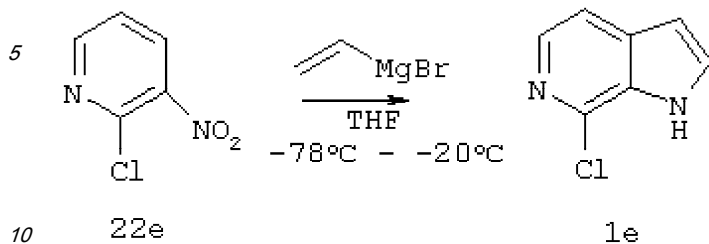
Колонка: YMC C18 S5 20×100 мм колонка

Длина волны детектора: 220 нм

Типичные методики и характеристики отдельных примеров

Типичная методика получения соединения по схеме 1

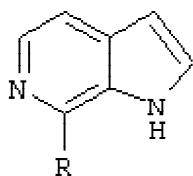
1) Получение Азаиндола 1



Получение азаиндола. Методика А: Получение 7-хлор-6-азаиндола 1e: 2-хлор-3-нитропиридин 22e (5.0 г) растворяют в сухом ТГФ (200 мл). Затем раствор охлаждают до -78°C, добавляют избыток винилмагнийбромид (1.0 М в ТГФ, 100 мл). Затем реакцию оставляют при -20°C на восемь часов перед захолаживанием 20%-ным NH₄Cl (150 мл).

15 Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄. После фильтрации и концентрации сырой продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем, что дает 1.5 г 7-хлор-6-азаиндола 1e с 31% выходом.

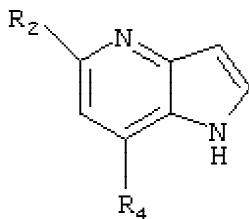
Ниже приведены характеристики соединений структурной формулы 1:



Соединение 1e, R=Cl, 7-хлор-6-азаиндол: ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.84 (д, 1H, J=7.95 Гц), 7.76 (м, 2H), 6.61 (д, 1H, J=5.45 Гц). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₇H₆ClN₂: 153.02; найдено 152.93; HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография - ВЭЖХ) время задержки: 0.51 минут (колонка А).

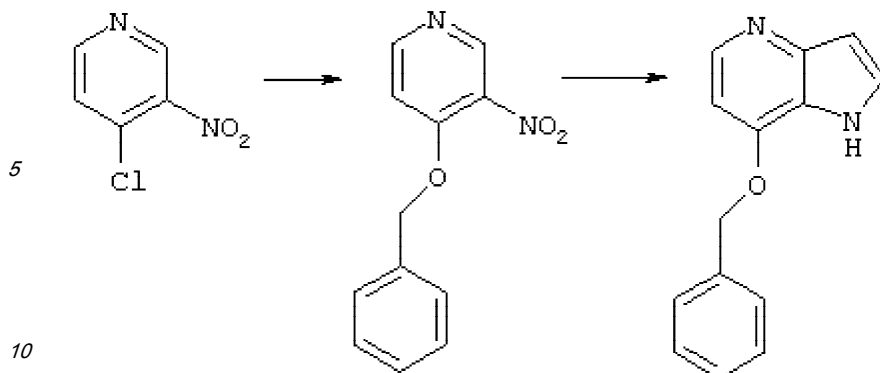
30 Соединение 1f, R=OMe, 7-Метокси-6-азаиндол: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₈H₉SN₂O: 149.07; найдено 149.00. ВЭЖХ время задержки: 0.42 минут (колонка А).

Характеристики соединений 1, имеющих следующую структуру, полученные с помощью методики, описанной выше:



Соединение 1g, R₂=H, R₄=Me, 7-Метил-4-азаиндол: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₈H₉N₂: 133.08; найдено 133.01. ВЭЖХ время задержки: 0.34 минут (колонка А).

Соединение 1ak, R₂=Cl, R₄=Me, 5-Хлор-7-метил-4-азаиндол: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₈H₈ClN₂: 167.04; найдено 166.99. ВЭЖХ время задержки: 1.22 минут (колонка В).



Получение азаиндола, Способ А: Получение 7-Бензилокси-4-азаиндол 1j: К раствору бензилового спирта (16.6 г) в 200 мл ДМФА медленно добавляют NaH (4.8 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, что дает бензоксид натрия, который переносят в раствор гидрохлорида 4-хлор-3-нитропиридина 22j (20 г) в ДМФА (100 мл). Полученную смесь выдерживают при перемешивании в течение 10 часов перед захлаживанием водой. Затем удаляют ДМФА под вакуумом, сырой продукт суспендируют в воде и экстрагируют EtOAc (3×250 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют с образованием остатка, который очищают путем перекристаллизации, что дает 6.1 г 4-бензокси-3-нитропиридина 22j.

Характеристика соединения 22j:

4-Бензилокси-3-нитропиридин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₁₂H₁₁N₂O₃: 231.08; найдено 231.06. ВЭЖХ время задержки: 1.46 минут (колонка А).

Получение соединения 1j, 7-бензокси-4-азаиндол: Общая процедура и условия описаны для реакции по Бартоли, которую используют, чтобы получить соединение 1е, которое приедено ниже.

Характеристика соединения 1j:

Соединение 1j, 7-бензилокси-4-азаиндол: ¹H ЯМР (500 мгц, CDCl₃) δ 8.64 (уширенный, 1H), 8.34 (д, 1H, J=5.35 Гц), 7.40 (м, 6H), 6.72 (д, 1H, J=3.25 Гц), 6.67 (д, 1H, J=5.45 Гц), 5.35 (с.2H); ¹³C ЯМР (125 мгц, CDCl₃) δ 151.1, 147.9, 145.2, 135.8, 128.8, 128.6, 127.9, 126.3, 119.6, 103.9, 99.6, 70.2. MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₁₄H₁₃N₂O: 225.10; найдено 225.03. ВЭЖХ время задержки: 1.11 минут (колонка А).

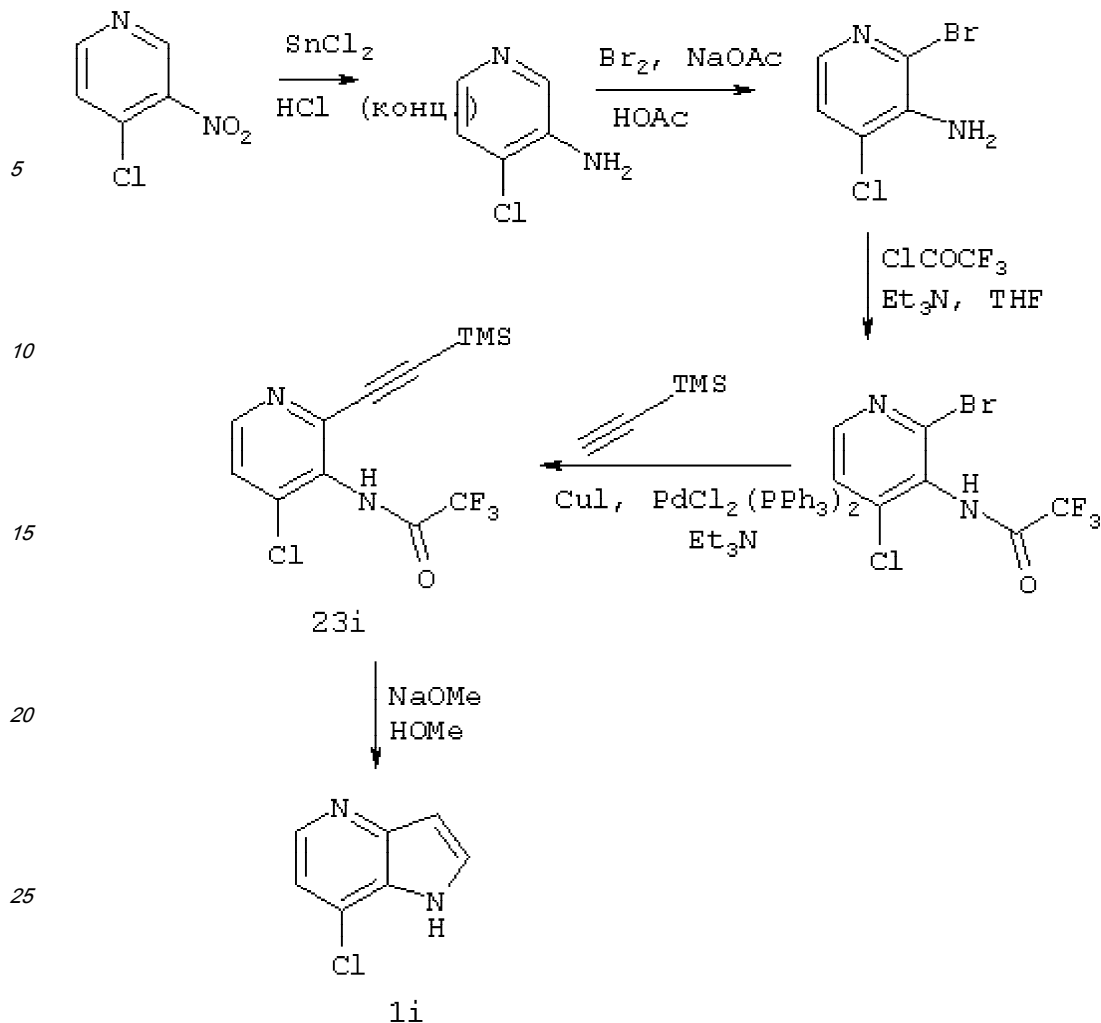
Получение азаиндола, типичный пример способа В: Получение 7-хлор-4-азаиндола 1i:

35

40

45

50



Избыток SnCl_2 (25 г) осторожно добавляют в раствор гидрохлорида 4-хлор-3-нитропиридина (5 г) в концентрированной HCl и реакционную массу перемешивают в течение 12 часов. Концентрирование смеси под давлением приводит к смеси, которую затем нейтрализуют 2N NaOH до pH 6-7. Водную фазу экстрагируют EtOAc (5×100 мл). Органические слои затем объединяют, сушат над безводным раствором MgSO_4 и концентрируют в вакууме, что дает сырой продукт (2.2 г), являющийся 4-хлор-3-нитропиридином, который достаточно чист для непосредственного применения в дальнейшей реакции.

7 г Сырого продукта из предыдущей стадии растворяют в 200 мл ТФК (трифторуксусной кислотой). Затем в перемешиваемый раствор осторожно добавляют 10.7 г NBS. После 8 часов растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 2N NaOH (200 мл) и слой водного раствора экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют, что дает сырой продукт, который затем очищают через перекристаллизацию в гексане, что дает 5 г 3-амино-2-бром-4-хлорпиридина.

Характеристика 3-амино-2-бром-4-хлорпиридина: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrClN}_2$: 206.93; найдено 206.86. ВЭЖХ время задержки: 1.32 минут (колонка В).

К раствору 3-амино-2-бром-4-хлорпиридина в 250 мл этилового эфира добавляют 8.4 г трифторуксусного ангидрида при 0°C . Через 10 минут добавляют 5.3 г Na_2CO_3 и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов, затем реакционную массу захлаживают водой (100 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют с образованием остатка, который очищают на хроматографической колонке с силикагелем, что дает 3.7 г соединения 23i.

Характеристика соединения 23i:

2-Бром-4-хлор-3-трифторацетаминопиридин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₇H₄BrClF₃N₂O: 302.90; найдено 302.91. ВЭЖХ время задержки: 1.48 минут (колонка В).

Смесь соединения 23i (0.9 г), триметилсилацетилена (0.49 г), Pd Cl₂(PPh₃)₂ (0.1 г) и CuI (0.05 г) в Et₃N (1.5 мл) нагревают до 100°C в герметизированной колбе в течение 10 часов. Затем растворитель удаляют под вакуумом. Остаток распределяют между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют под вакуумом, что дает сырой продукт 24i, который используют в дальнейшей реакции без очистки.

Характеристика соединения 24i:

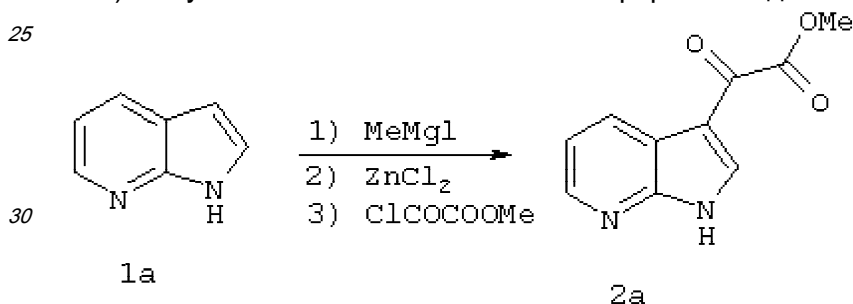
Соединение 24i, 4-Хлор-3-трифторацетамидо-2-(триметилсилэтилэтил)пиридин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₇H₄BrClF₃N₂O: 321.04; найдено 320.99. ВЭЖХ время задержки: 1.79 минут (колонка В).

Смесь соединения 24i (0.28 г) и этилата натрия (0.30 мл) в 20 мл этанола нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 10 часов в атмосфере азота. Затем растворитель удаляют под вакуумом, остаток очищают, используя автоматическую систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 1i (0.1 г).

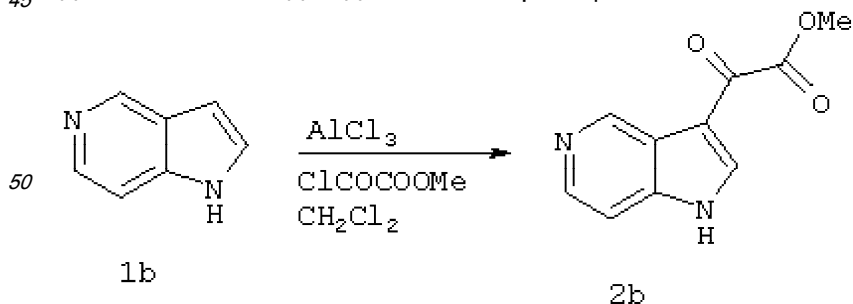
Характеристика соединения 1i:

Соединение 1i, 7-Хлор-4-азаиндол: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.50 (д, 1H, J=6.20 Гц), 8.10 (д, 1H, J=3.20 Гц), 7.71 (д, 1H, J=6.30 Гц), 6.91 (д, 1H, J=3.25 Гц). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₇H₆ClN₂: 153.02; найдено 152.90. ВЭЖХ время задержки: 0.45 минут (колонка А).

1) Получение 3-глиоксилметилового эфира азаиндола 2



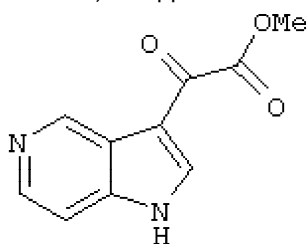
Ацилирование азаиндола, способ А: Получение метил (7-азаиндол-3-ил)-оксоацетата 2a: К раствору 7-азаиндола 1a (20.0 г, 0.169 моль) в сухом CH₂Cl₂ (1000 мл) добавляют 62.1 мл MeMgI (3.0M в Et₂O, 0.186 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают также при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением ZnCl₂ (27.7 г, 0.203 моль). Через час по каплям всprыскивают в раствор метилхлороксоацетат (24.9 г, 0.203 моль). Затем реакционную массу перемешивают в течение 8 часов, захлаживают метанолом, после чего все растворители упаривают, остаток распределяют между этилацетатом (500 мл) и H₂O (300 мл). Водную фазу нейтрализуют насыщенным Na₂CO₃ до pH 6-6.5 и экстрагируют EtOAc (3×500 мл). Затем органические слои объединяют, промывают 0.1 N HCl (3×200 мл), сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют в вакууме, что дает сырой продукт 2a (14.3 г, 41.5%), который достаточно чист для дальнейшей реакции.



Ацилирование азаиндола, способ В: Получение метил(5-азаиндол-3-ил)-оксоацетата 2b: 5-Азаиндол 1b (0.5 г, 4.2 ммоль) добавляют к суспензии $AlCl_3$ (2.8 г, 21.0 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют по каплям метилхлороксоацетат (2.5 г, 21.0 ммоль). Реакционную массу перемешивают в течение 8 часов. Затем осторожно добавляют 20 мл CH_3OH для охлаждения реакционной массы и растворители удаляют под вакуумом. Остаток твердого вещества очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($EtOAc/CH_3OH=10:1$), что дает 0.6 г (70%) ацилированного продукта 2b.

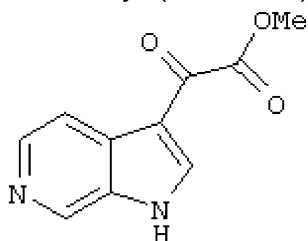
Характеристика соединений 2:

Соединение 2a, Метил (7-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: 1H ЯМР (300 мГц, $DMSO-d_6$) δ 8.60 (с, 1H), 8.47 (д, 1H, $J=7.86$ Гц), 8.40 (д, 1H, $J=4.71$ Гц), 7.34 (дд, 1H, $J=7.86, 4.77$ Гц), 3.99 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, $DMSO-d_6$) δ 178.7, 163.3, 149.0, 145.1, 138.8, 129.7, 119.0, 118.0, 111.2, 52.7. MS м/е: $(M+H)^+$ вычислено для $C_{10}H_9N_2O_3$: 205.06; найдено 205.04. ВЭЖХ время задержки: 0.94 минут (колонка А).



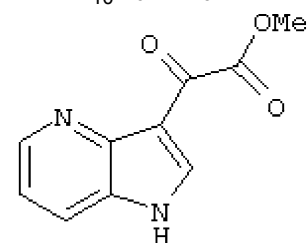
2b

Соединение 2b, Метил(5-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: 1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 9.61 (с, 1H), 9.02 (с, 1H), 8.59 (д, 1H, $J=6.63$ Гц), 8.15 (д, 1H, $J=6.60$ Гц), 4.00 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, CD_3OD) δ 178.9, 163.0, 145.6, 144.2, 138.3, 135.0, 124.7, 116.3, 112.1, 53.8. MS м/е: $(M+H)^+$ вычислено для $C_{10}H_9N_2O_3$: 205.06; найдено 205.04. ВЭЖХ время задержки: 0.32 минут (колонка А).



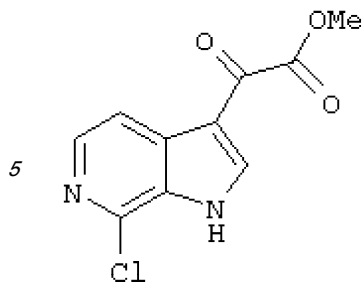
2c

Соединение 2c, Метил (6-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: $(M+H)^+$ вычислено для $C_{10}H_9N_2O_3$: 205.06; найдено 205.14. ВЭЖХ время задержки: 0.61 минут (колонка А).



2d

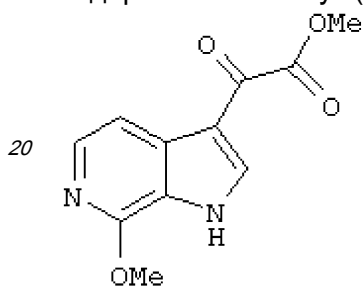
Соединение 2d, Метил (4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: $(M+H)^+$ вычислено для $C_{10}H_9N_2O_3$: 205.06; найдено 204.99. ВЭЖХ время задержки: 0.34 минут (колонка А).



10 2e

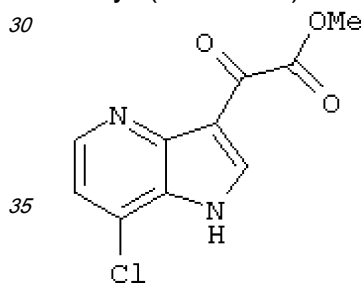
Соединение 2e, Метил (7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетат; ^1H ЯМР (500 мГц, DMSO- d_6) δ 8.66 (с, 1H), 8.17 (д, 1H, $J=5.35$ Гц), 8.05 (д, 1H, $J=5.30$ Гц), 3.91 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, DMSO- d_6) δ 178.4, 162.7, 141.3, 140.9, 134.6, 133.0, 130.1, 115.4, 113.0,

15 52.8. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3$: 239.02; найдено 238.97. ВЭЖХ время задержки: 1.18 минут (колонка А).



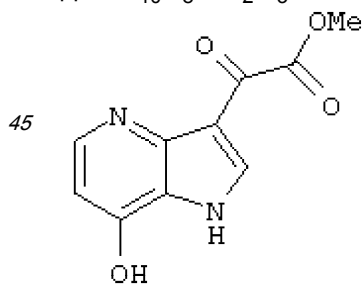
25 2f

Соединение 2f, Метил (7-метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$: 235.07; найдено 234.95. ВЭЖХ время задержки: 0.95 минут (колонка А).



35 2h

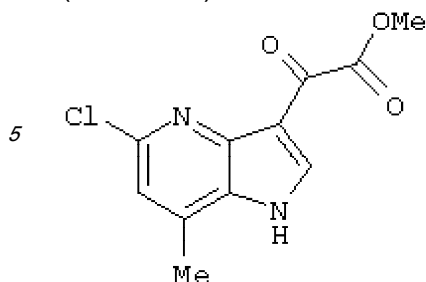
40 Соединение 2h, Метил (7-хлор-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_3$: 239.02; найдено 238.97. ВЭЖХ время задержки: 0.60 минут (колонка А).



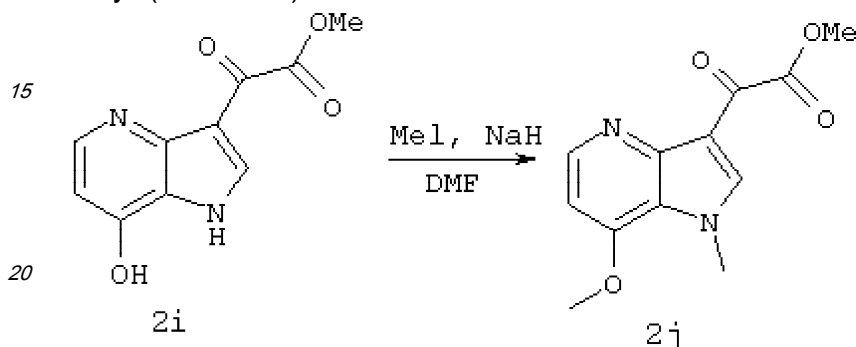
50 2i

Соединение 2i, Метил (7-гидроксил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$: 221.06; найдено 220.96. ВЭЖХ время задержки: 0.76 минут

(колонка А).



10 Соединение 2а, Метил (5-хлор-7-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₁₁H₁₀ClN₂O₃: 253.04; найдено 252.97. ВЭЖХ время задержки: 1.48 минут (колонка В).

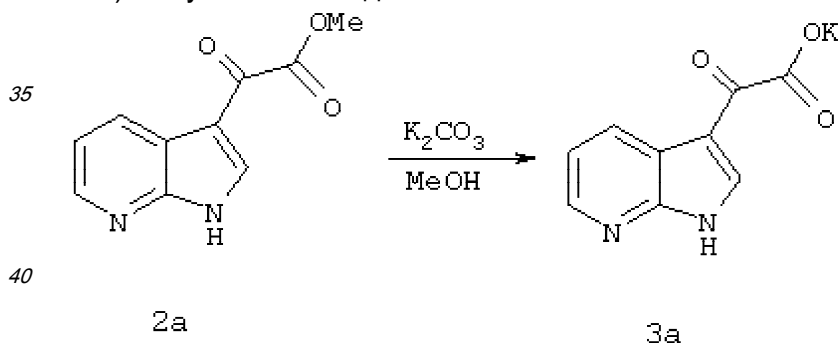


25 Получение соединения 2j, метил (7-метоксил-1-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: К раствору соединения 2i (27 мг) в 10 мл сухого ДМФА добавляют 4.4 мг NaH. Через 1 час добавляют 26 мг MeI и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов. Затем удаляют под вакуумом ДМФА, что дает сырой продукт 2j, который используют в дальнейшей реакции без очистки.

Характеристика соединений 2j:

30 Соединение 2j, Метил (7-метокси-1-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₁₂H₁₃N₂O₄ 249.09; найдено 249.33. ВЭЖХ время задержки: 0.91 минут (колонка А).

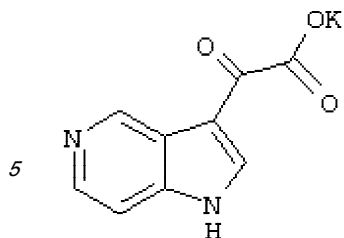
2) Получение азаиндол 3-глиоксилата калия 3



45 Получение (7-Азаиндол-3-ил)-оксоацетата калия 3а: Соединение 2а (43 г, 0.21 моль) и K₂CO₃ (56.9 г, 0.41 моль) растворяют в CH₃OH (200 мл) и H₂O (200 мл). Через 8 часов продукт 3а выпадает из раствора в осадок. Фильтрация дает 43 г соединения 3а в виде белого твердого вещества с 90.4% выходом.

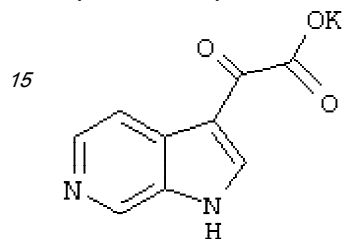
Характеристика соединений 3:

50 Соединение 3а, (7-Азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: ¹H ЯМР (300 мГц, DMSO-d₆) δ 8.42 (д, 1H, J=7.86 Гц), 8.26 (д, 1H, J=4.71 Гц), 8.14 (с, 1H), 7.18 (дд, 1H, J=7.86, 4.71Hz); ¹³C ЯМР (75 мГц, DMSO-d₆) δ 169.4; 148.9, 143.6, 135.1, 129.3, 118.2, 117.5, 112.9. MS м/е: (M+H)⁺ соответствующей кислоты соединения 3а (3а-K+H) вычислено для C₉H₇N₂O₃: 191.05; найдено 190.97. ВЭЖХ время задержки: 0.48 минут (колонка А).



3b

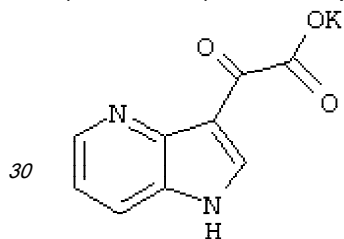
10 Соединение 3b, (5-Азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3b (3b-K+H) вычислено для C₉H₇N₂O₃: 191.05; найдено 191.02. ВЭЖХ время задержки: 0.13 минут (колонка А).



20

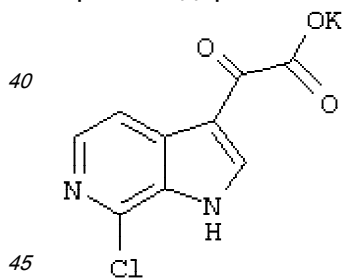
3c

25 Соединение 3c, (6-Азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3c (3c-K+H) вычислено для C₉H₇N₂O₃: 191.05; найдено: 190.99. (колонка А). ВЭЖХ время задержки: 0.23 минут



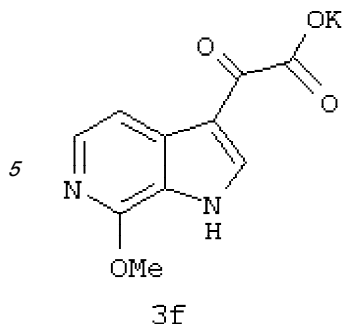
3d

35 Соединение 3d, (4-Азаиндол-3-ил)-оксоацетат калийя: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3d (3d-K+H) вычислено для C₉H₇N₂O₃: 191.05; найдено 190.87. ВЭЖХ время задержки: 0.19 минут (колонка А).

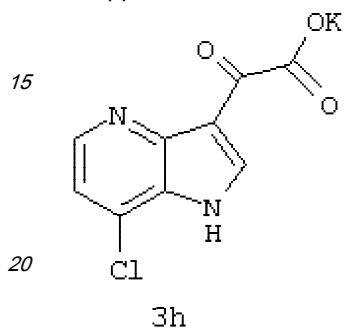


3e

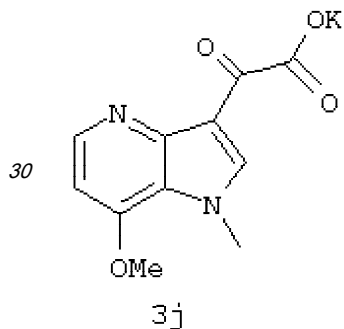
50 Соединение 3e, (7-Хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3e (3e-K+H)⁺ вычислено для C₉H₆ClN₂O₃: 225.01; найдено 224.99. ВЭЖХ время задержки: 0.93 минут (колонка А).



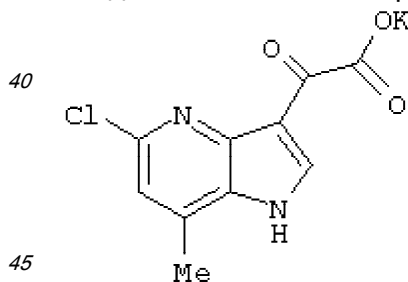
10 Соединение 3f, (7-Метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е; (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3f (3f-K+H)⁺ вычислено для C₁₀H₉N₂O₄: 221.06; найдено 220.97. ВЭЖХ время задержки: 0.45 минут (колонка А).



25 Соединение 3h, (7-Хлор-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3h (3h-K+H)⁺ вычислено для C₉H₆ClN₂O₃: 225.01; найдено 225.27. ВЭЖХ время задержки: 0.33 минут (колонка А).

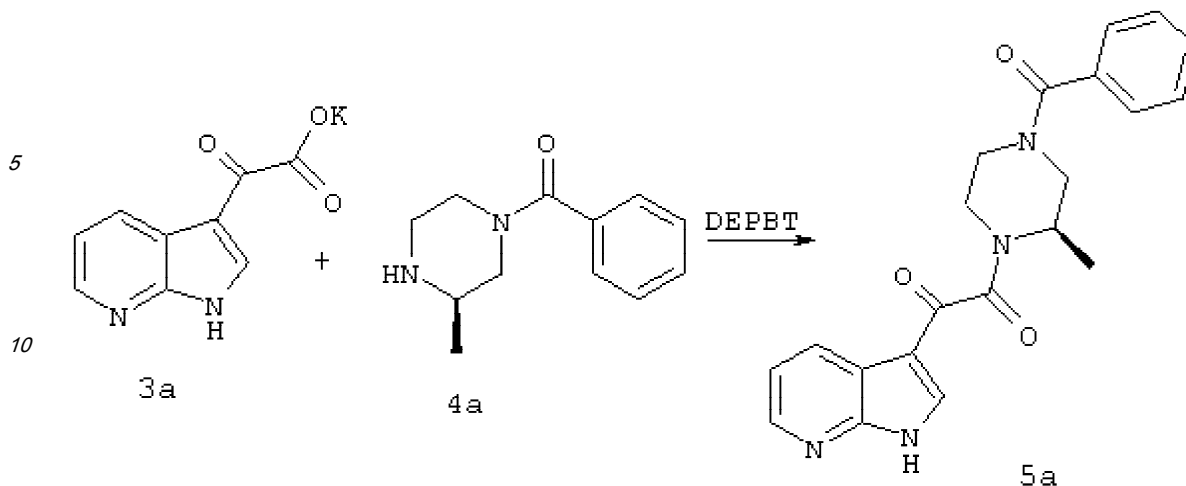


Соединение 3j, (7-Метоксил-1-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3j (3j-K+H)⁺ вычислено для C₁₁H₁₁N₂O₄ 235.07; найдено 235.01. ВЭЖХ время задержки: 0.36 минут (колонка А).



Соединение 3ак, (5-Хлор-7-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетат калия: MS м/е: (M+H)⁺ соответствующая кислота соединения 3ак (3ак-K+H)⁺ вычислено для C₁₀H₈ClN₂O₃: 239.02; найдено 238.94. ВЭЖХ время задержки: 1.24 минут (колонка В).

50 1) Получение азаиндолпиперазиндиамида 5
Типичная процедура получения соединения по схеме 3



15 Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 5a: 7-Азаиндол 3-глиоксилат калия 3a (25.4 г, 0.111 моль), (R)-3-метил-N-бензоилпиперазин 4a (22.7 г, 0.111 моль), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он (DEPBT) (33.3 г, 0.111 моль) и основание Ханига (28.6 г, 0.222 моль) смешивают в 500 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов.

20 ДМФА удаляют путем упаривания при пониженном давлении и остаток распределяют между этилацетатом (2000 мл) и 5% водным раствором Na_2CO_3 (2×400 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×300 мл). Органическую фазу объединяют и сушат над безводным MgSO_4 . Концентрация в вакууме дает сырой продукт, который очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ (50:1), что дает 33 г

25 продукта 5a с 81% выходом.

Типичная процедура получения соединения по схеме 4

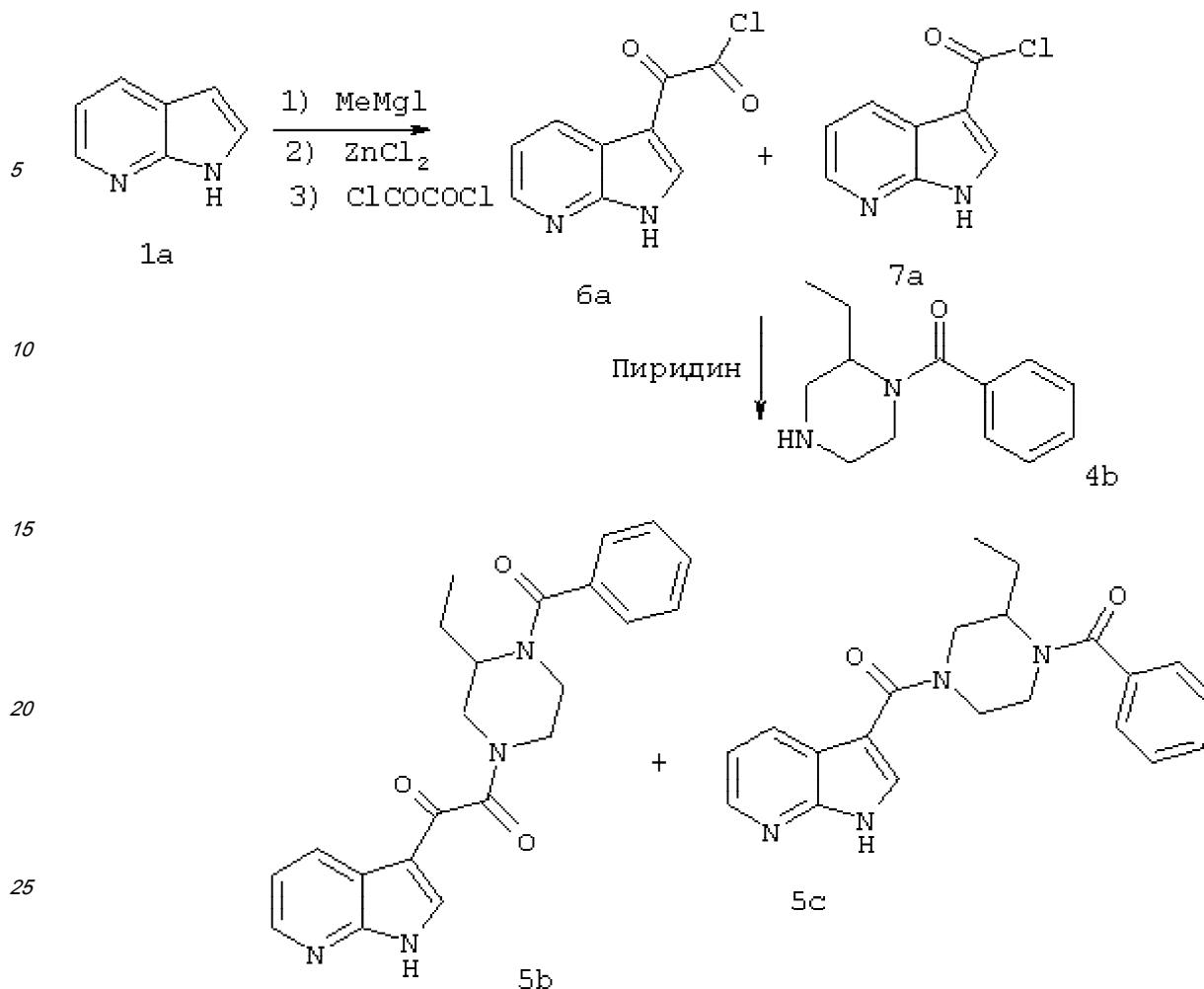
30

35

40

45

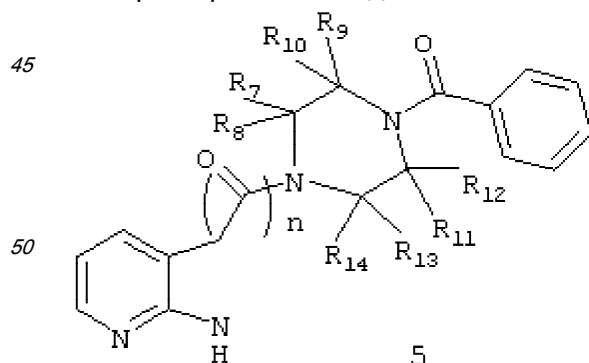
50



Получение N-(бензоил)-2-этил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 5b и N-(бензоил)-2-этил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-карбонил]-пиперазина 5c: К раствору 7-азаиндола 1a (1.0 г, 8.5 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (20 мл) добавляют 3.1 мл MeMgI (3.0M в Et₂O, 9.3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь также перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляют ZnCl₂ (1M в этиловом эфире, 10.2 мл, 10.2 ммоль). Через час осторожно всprыскивают раствор оксалилхлорида (10.7 г, 85 ммоль). Затем реакционную массу перемешивают в течение 8 часов, растворитель и избыток оксалилхлорида удаляют под вакуумом, что дает остаток, содержащий смесь 6a и 7a.

Затем остаток растворяют в сухом CH₃CH (8 мл), после чего последовательно добавляют в раствор монобензоилированный пиперазин 4b (0.25 г, 1.15 ммоль) и пиридин (1 г, 12.7 ммоль). Через час растворители удаляют и остаток очищают, используя Shimadzu автоматизированную систему для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 5b (20 мг, 0.6%) и соединение 5c (16 мг, 0.5%).

Характеристика соединений 5, имеющих следующую общую структуру:



Соединение 5a, n=2, R₇₋₁₃=H, R₁₄=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (300 мГц, CD₃OD) δ 8.57 (д, 1H, J=5.97 Гц), 8.38 (д, 1H, J=4.20 Гц), 8.27 (м, 1H), 7.47 (с, 5H), 7.35 (т, 1H, J=5.13 Гц), 4.75-2.87 (м, 7H), 1.31 (уширенный, 3H); ¹³C ЯМР (75 мГц, CD₃OD) δ 185.6, 172.0, 166.3, 148.9, 144.6, 137.0, 134.8, 130.2, 129.9, 128.4, 126.6, 118.6, 118.0, 112.2, 61.3, 50.3. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃: 377.16; найдено 377.18. ВЭЖХ время задержки: 1.21 минут (колонка А).

Соединение 5ai, n=2, R₇₋₁₃=H, R₁₄=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃: 377.16; найдено 377.05.

Соединение 5b, n=2, R_{7,8}=R_{10,14}=H, R₉=Et, N-(бензоил)-2-этил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.63 (с, 1H), 8.40 (с, 1H), 8.25 (м, 1H), 7.42 (м, 6H), 4.70-2.90 (м, 7H), 1.80-0.60 (м, 5H); ¹³C ЯМР (125 мГц, CD₃OD) δ 186.8, 174.2, 168.3, 149.6, 145.4, 138.8, 136.9, 132.6, 131.3, 130.0, 128.0, 120.2, 117.7, 114.1, 58.4, 52.2, 47.5, 44.8, 23.0, 10.9, 10.7. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₃: 391.18; найдено 391.22. ВЭЖХ время задержки: 1.35 минут (колонка А).

Соединение 5c, n=1, R_{7,8}=R_{10,14}=H, R₉=Et, N-(бензоил)-2-этил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-карбонил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.33(м, 2H), 7.87 (с, 1H), 7.47 (м, 5H), 7.33 (м, 1H), 4.74-2.90 (м, 7H), 1.78-0.75 (м, 5H); ¹³C ЯМР (125 мГц, CD₃OD) δ 168.0, 164.2, 162.8, 147.0, 142.8, 136.9, 133.1, 132.8, 131.3, 130.4, 130.0, 128.6, 118.4, 110.3, 57.0, 53.4, 46.7, 24.0, 10.7. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₃N₄O₂: 363.18; найдено 363.22. ВЭЖХ время задержки: 1.14 минут (колонка А).

Соединение 5d, n=2, R_{7,12}=H, N-(бензоил)-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.62 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 7.46 (с, 5H), 7.29 (м, 1H), 3.97-3.31 (м, 8H). MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₀H₁₉N₄O₃: 363.15; найдено 363.24. ВЭЖХ время задержки: 1.18 минут (колонка А).

Соединение 5e, n=2, R_{7,8}=R_{10,14}=H, R₉=Me, N-(бензоил)-2-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.64 (с, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.28 (м, 1H), 7.42 (м, 6H), 4.48-2.90 (м, 7H), 1.26 (м, 3H); ¹³C ЯМР (125 мГц, CD₃OD) δ 185.3, 171.4, 166.8, 164.0, 147.9, 143.6, 137.3, 135.3, 131.2, 129.8, 128.4, 126.2, 118.6, 112.4, 49.4, 45.9, 45.6, 45.1, 40.8, 40.4, 14.1. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃: 377.16; найдено 377.21, ВЭЖХ время задержки: 1.26 минут (колонка А).

Соединение 5f, n=2, R_{7,13}=H, R₁₄=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.64 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 8.26 (м, 1H), 7.44 (м, 6H), 4.71-3.79 (м, 7H), 1.26 (м, 3H); ¹³C ЯМР (125 мГц, CD₃OD) δ 185.5, 171.9, 166.0, 158.4, 147.6, 143.5, 137.2, 134.8, 131.3, 129.8, 128.3, 126.6, 118.6, 112.4, 50.3, 45.1, 41.2, 40.3, 14.9, 13.7. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃: 377.16; найдено 377.21. ВЭЖХ время задержки: 1.25 минут (колонка А).

Соединение 5g, n=2, R_{7,13}=H, R₁₄=Et, N-(бензоил)-3-этил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.65 (уширенный, 1H), 8.40 (с, 1H), 8.27 (м, 1H), 7.46 (м, 6H), 4.73-3.00 (м, 7H), 1.80-0.58 (м, 5H); ¹³C ЯМР (125 мГц, CD₃OD) δ 187.1, 173.0, 168.0, 149.2, 145.0, 138.8, 136.4, 133.0, 131.4, 129.9, 128.2, 120.2, 114.1, 57.5, 46.0, 43.0, 37.5, 23.0, 10.7. MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₃: 391.18; найдено 391.20. ВЭЖХ время задержки: 1.33 минут (колонка А).

Соединение 5h, n=2, R_{7,12}=H, R₁₃=R₁₄=Me, N-(бензоил)-3,3-диметил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS m/e: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₃: 391.18; найдено 390.98. ВЭЖХ время задержки: 1.22 минут (колонка А).

Соединение 5i, n=2, R_{7,8}=R_{10,13}=H, R₉=R₁₄=Me, транс-N-(бензоил)-2,5-диметил-N'-[(7-

азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.58 (м, 1H), 8.37 (д, 1H, $J=15.7$ Гц), 8.25 (м, 1H), 7.77 (м, 1H), 7.46 (м, 5H), 5.09-3.16 (м, 6H), 1.30 (м, 6H). MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 391.18; найдено 391.11. ВЭЖХ время задержки: 1.22 минут;(колонка А).

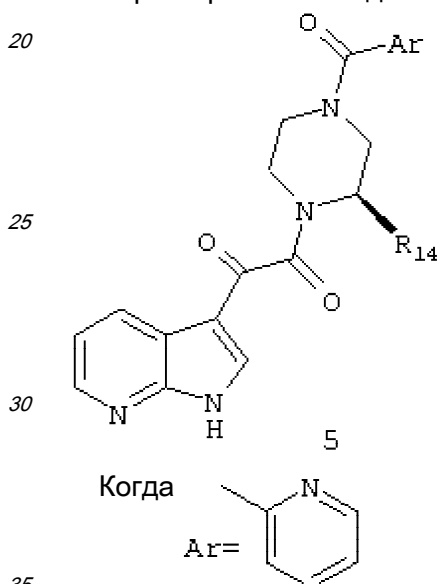
5 Соединение 5ab, $n=2$, $\text{R}_{7,9}=\text{R}_{10,13}=\text{H}$, $\text{R}_{14}=\text{i-Pr}$, N-(бензоил)-3-изопропил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 405.19; найдено 405.22. ВЭЖХ время задержки: 1.52 минут (колонка А).

Соединение 5ac, $n=2$, $\text{R}_{7,8}=\text{R}_{10,14}=\text{H}$, $\text{R}_9=\text{i-Pr}$, N-(бензоил)-2-изопропил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 405.19; найдено 405.25. ВЭЖХ время задержки: 1.53 минут (колонка А).

Соединение 5ad, $n=1$, $\text{R}_{7,8}=\text{R}_{10,14}=\text{H}$, $\text{R}_9=\text{i-Pr}$, N-(бензоил)-2-изопропил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-карбонил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$: 377.20; найдено 377.23. ВЭЖХ время задержки: 1.34 минут (колонка А).

15 Соединение 5ae, $n=2$, $\text{R}_{7,8}=\text{R}_{10,14}=\text{H}$, $\text{R}_9=\text{пентил}$, транс-N-(бензоил)-2-пентил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$: 433.22; найдено 433.42. ВЭЖХ время задержки: 1.74 минут (колонка А).

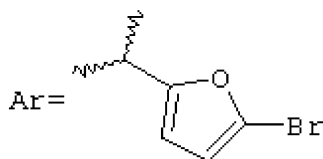
Характеристика соединения 5, имеющего следующую общую структуру:



Соединение 5j, $\text{R}_{14}=\text{H}$, N-(пиридин-2-ил)-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.65-7.30 (м, 8H), 4.00-3.33 (м, 8H). MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$: 364.14; найдено 364.08. ВЭЖХ время задержки: 0.97 минут (колонка А).

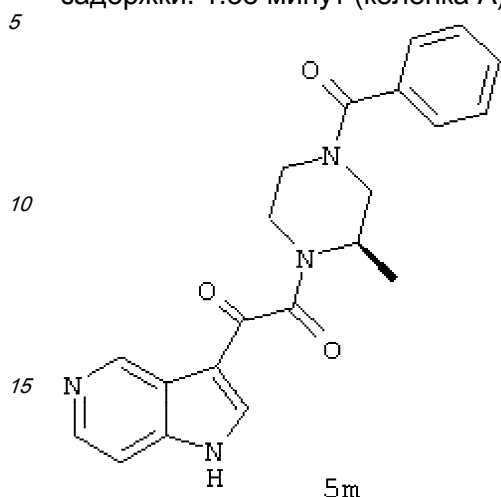
40 Соединение 5k, $\text{R}_{14}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(пиридин-2-ил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (300 мГц, CD_3OD) δ 8.67-7.38 (м, 8H), 4.76-3.00 (м, 7H), 1.35 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, CD_3OD) δ 186.0, 168.9, 166.6, 152.9, 148.5, 144.0, 138.7, 137.8, 131.8, 125.6, 124.0, 119.0, 112.9, 51.3, 50.9, 50.7, 46.7, 46.2, 45.7, 42.6, 42.0, 41.8, 40.8, 36.6, 35.7, 15.5, 14.2. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$: 378.16; найдено 378.14. ВЭЖХ время задержки: 1.02 минут (колонка А).

45 Когда



Соединение 5l, $\text{R}_{14}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(5-бромфуран-2-ил)-3-метил-N'-[(7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.59 (д, 1H, $J=9.4$ гц), 8.37 (с, 1H), 8.26 (м, 1H), 7.34 (д, 1H, $J=10.1$ Hz), 7.06 (с, 1H), 6.59 (с, 1H), 4.56-3.16 (м,

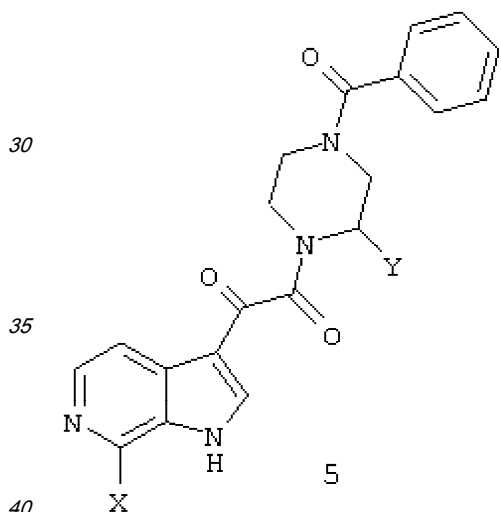
7H), 1.30 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, CD_3OD) δ 187.2, 167.8, 161.0, 150.1, 149.8, 145.8, 138.7, 132.1, 127.0, 120.5, 120.2, 119.8, 114.8, 113.9, 51.8, 47.0, 42.0, 37.0, 16.6, 15.4. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 445.05; найдено 445.18. ВЭЖХ время задержки: 1.35 минут (колонка А).



Характеристика соединения 5m

20 Соединение 5m, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(5-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 9.62 (уширенный, 1H), 8.72 (м, 1H), 8.61 (д, 1H, $J=4.5$ Гц), 8.16 (д, 1H, $J=5.8$ Гц), 7.51 (уширенный, 6H), 4.90-3.10 (м, 7H), 1.35 (уширенный, 3H). MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 377.16, найдено 377.15. ВЭЖХ время задержки: 0.89 минут (колонка А).

25 Характеристика соединений 5, имеющих следующую общую структуру:



40 Соединение 5p, X=H, Y=H, N-(бензоил)-N'-[(6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ 363.15, найдено 363.09. ВЭЖХ время задержки: 0.96 минут (колонка А).

45 Соединение 5q, X=H, Y=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 377,16, найдено 377.11. ВЭЖХ время задержки: 0.99 минут (колонка А).

Соединение 5g, X=H, Y=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 377.16, найдено 377.10. ВЭЖХ время задержки: 0.99 минут (колонка А).

50 Соединение 5s, X=H, Y=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 377.16, найдено 377.10. ВЭЖХ время задержки: 1.00 минут (колонка А).

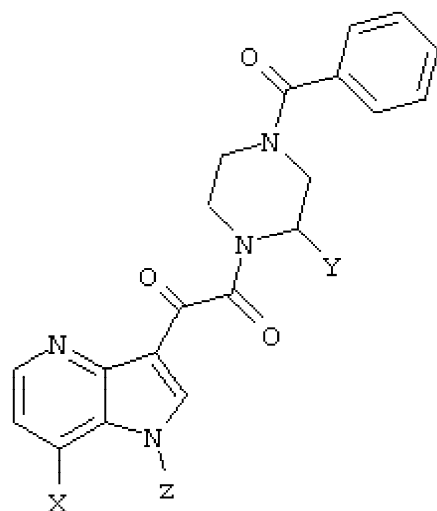
Соединение 5t, X=Cl, Y=H, N-(бензоил)-N'-[(7-Хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-

пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₀H₁₈ClN₄O₃ 397.11, найдено 397.26. ВЭЖХ время задержки: 1.60 минут (колонка В).

Соединение 5u, X=Cl, Y=(R)-Me, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(7-Хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀ClN₄O₃ 411.12, найдено 411.16. ВЭЖХ время задержки: 1.43 минут (колонка А).

Соединение 5v, X=OMe, Y=(R)-Me, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(7-метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀ClN₄O₃ 407.17, найдено 407.13. ВЭЖХ время задержки: 1.31 минут (колонка А).

Характеристика соединений 5, имеющих следующую общую структуру:

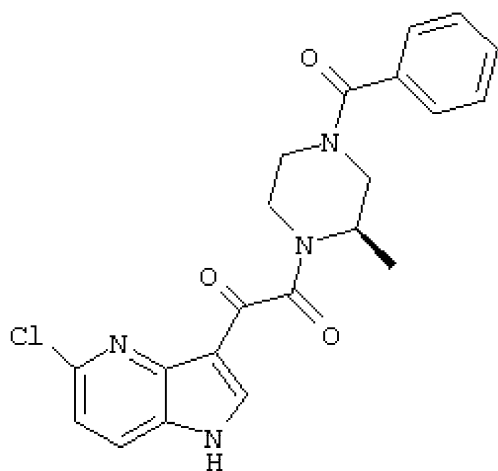


Соединение 5w, X=H, Y=(R)-Me, Z=H, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃ 377.16, найдено 377.14. ВЭЖХ время задержки: 0.96 минут (колонка А).

Соединение 5x, X=CH₃, Y=(R)-Me, Z=H, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(7-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₃ 391.18, найдено 391.15. ВЭЖХ время задержки: 1.15 минут (колонка А).

Соединение 5y, X=Cl, Y=(R)-Me, Z=H, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(7-Хлор-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁C₂₀ClN₄O₃ 411.12, найдено 411.04. ВЭЖХ время задержки: 1.10 минут (колонка А).

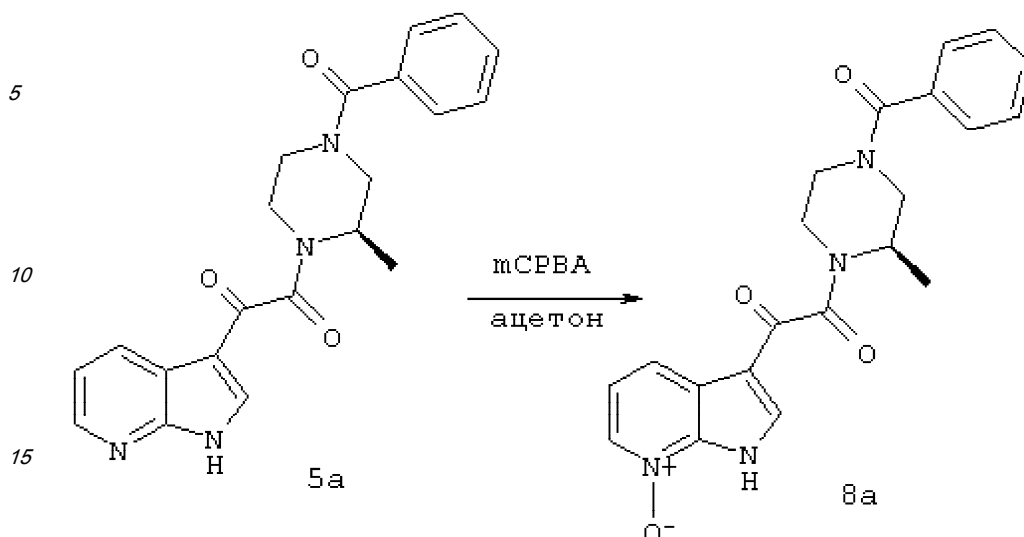
Соединение 5z, X=OMe, Y=(R)-Me, Z=Me, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(7-метокси-1-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₃H₂₅N₄O₄: 421.19, найдено 421.05. ВЭЖХ время задержки: 1.06 минут (колонка А).



5ak

Соединение 5ak, (R)-N-(Бензоил)-3-метил-N'-[(5-хлор-7-метил-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₂ClN₄O₃ 425.24, найдено 425.04. ВЭЖХ время задержки: 1.72 минут (колонка В).

Типичная процедура для получения соединений по схемам 5, 6 и 7
1) N-оксид образованием (уравнение 1, Схема 5)

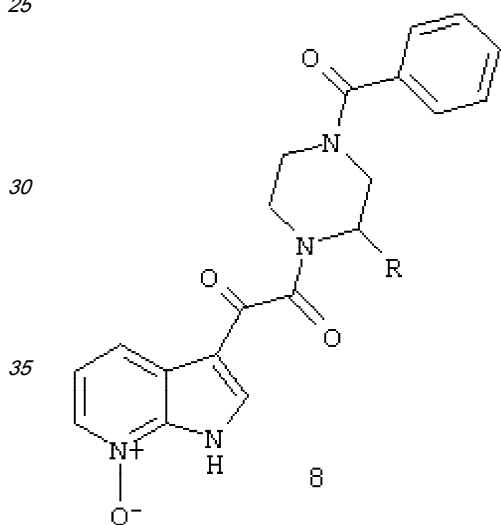


20

Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 8a: 10 г 7-азаиндолпиперазиндиамида 5a (26.6 ммоль) растворяют в 250 мл ацетона. Затем добавляют в раствор 9.17 г mCPBA (53.1 ммоль). Продукт 8a выпадает в осадок из раствора в виде белого твердого вещества через 8 часов, после чего его собирают фильтрованием. После высушивания в вакууме получают 9.5 г соединения 8a с 91% выходом. Дальнейшая очистка не требуется.

25

Характеристика соединений 8, имеющих следующую общую структуру:



45

Соединение 8a, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (300 мГц, DMSO- d_6) δ 8.30 (д, 1H, J=12.2 Гц), 8.26 (д, 1H, J=10.1 Гц), 8.00 (д, 1H, J=7.41 Гц), 7.41 (с, 5H), 7.29 (м, 1H), 4.57-2.80 (м, 7H), 1.19 (уширенный, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, DMSO- d_6) δ 186.2, 170.0, 165.0, 139.5, 136.9, 136.7, 135.5, 133.5, 129.7, 128.5, 126.9, 121.6, 119.9, 113.6, 49.4, 44.3, 15.9, 14.8. MS м/в: (M+H) $^+$ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄: 393.16; найдено 393.16. ВЭЖХ время задержки: 1.05 минут (колонка А).

50

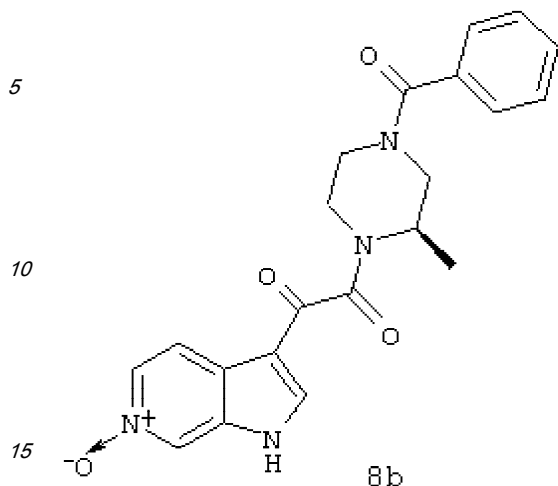
Соединение 8e, R=H, N-(бензоил)-N'-[(7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H) $^+$ вычислено для C₂₀H₁₉N₄O₄: 379.14; найдено 379.02. ВЭЖХ время задержки: 1.15 минут (колонка А).

Соединение 8с, R=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин. MS м/е: (M+H) $^+$ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄: 393.16; найдено 393.05.

Соединение 8d, R=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-

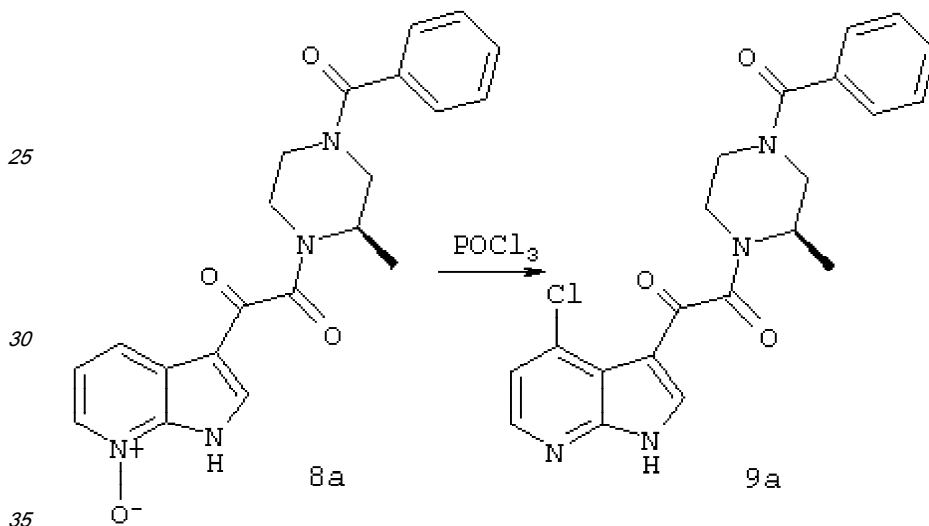
пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄: 393.16; найдено 393.05.

Характеристика соединения 8b



Соединение 8b, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-оксид-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄: 393.16; найдено 393.08. ВЭЖХ время задержки: 1.06 минут (колонка А).

20 Хлорирование (уравнение 2, Схема 5)



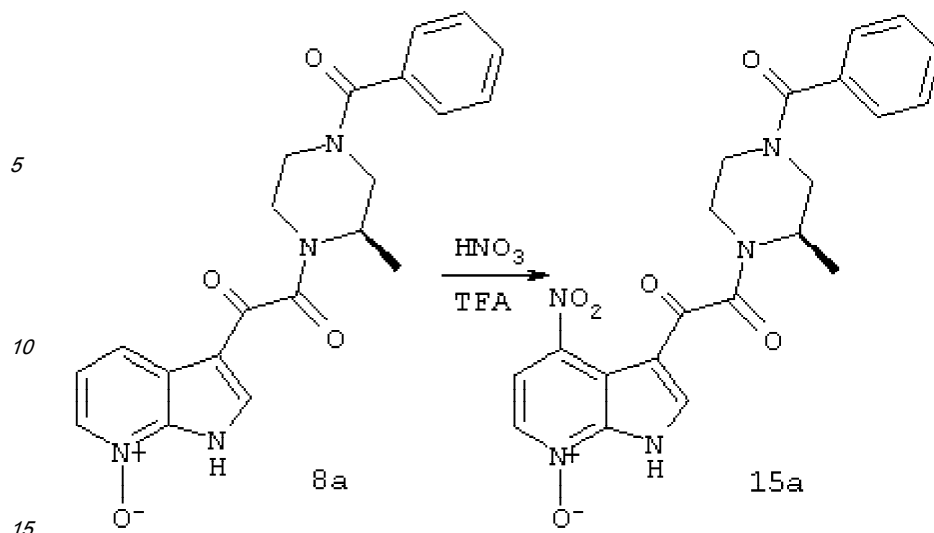
Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-хлор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 9a: 55 мг N-оксида 7-азаиндолпиперазиндиамида (0.14 ммоль) 8a растворяют в 5 мл POCl₃. Реакционную смесь нагревают до 60°C в течение 4 часов. После охлаждения смесь выливают на охлажденный льдом насыщенный раствор NaHCO₃ и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 9a (15 мг, 26%).

Характеристика соединения 9a:

45 Соединение 9a, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-хлор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) 5 13.27 (уширенный, 1H), 8.46 (м, 2H), 7.43 (м, 6H), 5.00-2.80 (м, 7H), 1.23 (уширенный, 3H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411.12; найдено: 411.09. ВЭЖХ время задержки: 1.32 минут (колонка А).

Нитрование N-оксида (уравнение 10, Схема 6)

50

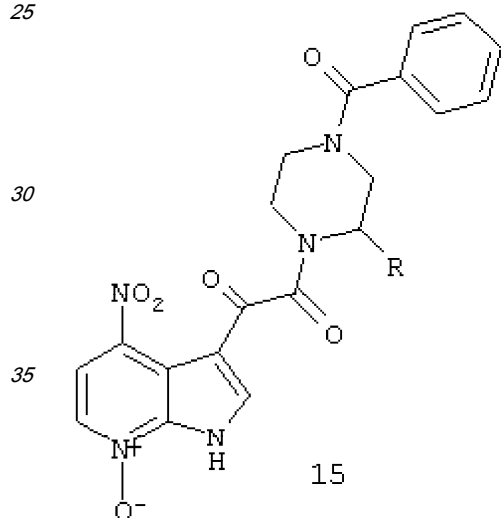


Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 15a: N-оксид 8a (10.8 г, 27.6 ммоль) растворяют в 200 мл трифторуксусной кислоты и 20 мл дымящейся азотной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов и захлаживают метанолом, затем фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме, что дает сырой продукт 15a в виде коричневого твердого вещества, которое переносят на следующую стадию без дальнейшей очистки. Небольшое количество сырого продукта очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 3 мг вещества 15a.

20

Характеристика соединений 15, имеющих следующую общую структуру:

25



Соединение 15a, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀N₅O₆: 438.14; найдено 438.07. ВЭЖХ время задержки: 1.18 минут (колонка А).

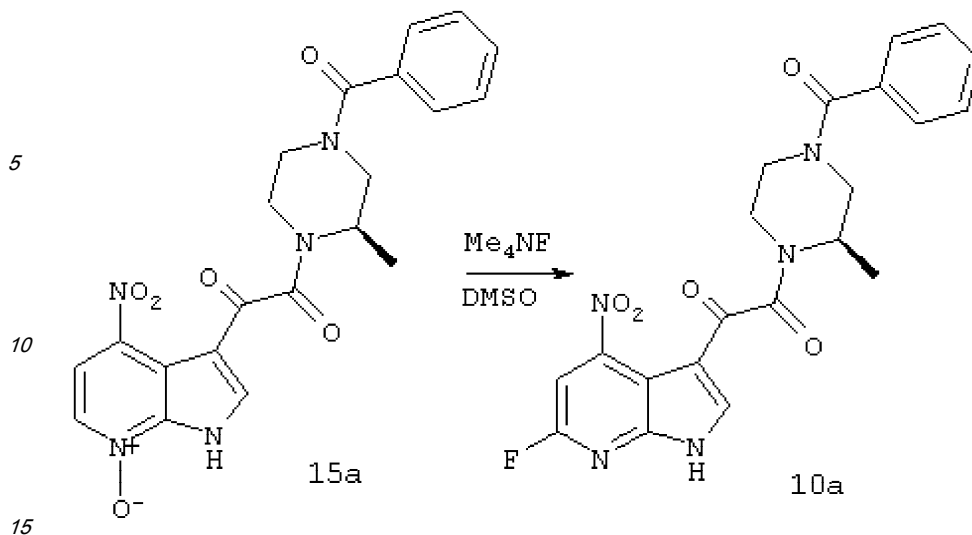
Соединение 15b, R=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀N₅O₆: 438.14; найдено 438.02. ВЭЖХ время задержки: 1.18 минут (колонка А).

45

Соединение 15c, R=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀N₅O₆: 438.14; найдено 438.02. ВЭЖХ время задержки: 1.18 минут (колонка А).

4) Фторирование (уравнение 5, Схема 3)

50



20

Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-6-фтор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 10a: 20 мг сырого продукта N-оксида 4-нитро-7-азаиндол пиперазиндиамида 15a и избыток Me₄NF (300 мг) растворяют в 5 мл DMSO-d₆. Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 8 часов. После охлаждения DMSO-d₆ удаляют с помощью продувания азотом. Остаток распределяют между этилацетатом (10 мл) и 2N NaOH раствором (10 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Органические слои объединяют и концентрируют в вакууме, что дает остаток, который в дальнейшем очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 10a (8.3 мг).

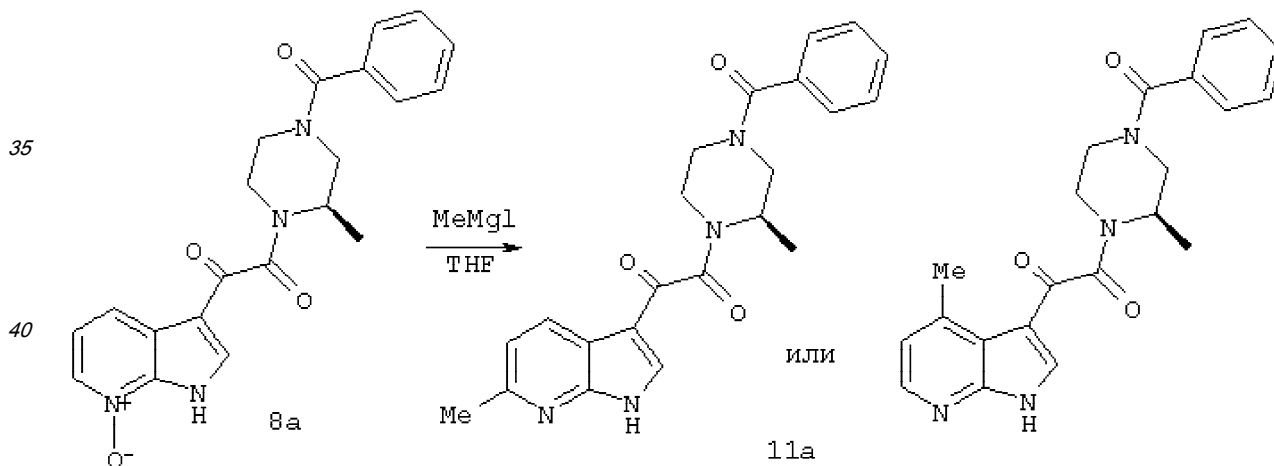
25

Характеристика соединения 10a:

Соединение 10a: (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-6-фтор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-d₆) δ 8.44 (д, 1H, J=8.24 Гц), 7.47 (с, 6H), 4.80-3.00 (м, 7H), 1.29 (уширенный, 3H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₁₉FN₅O₅: 440.14; найдено 440.14. ВЭЖХ время задержки: 1.40 минут (колонка В).

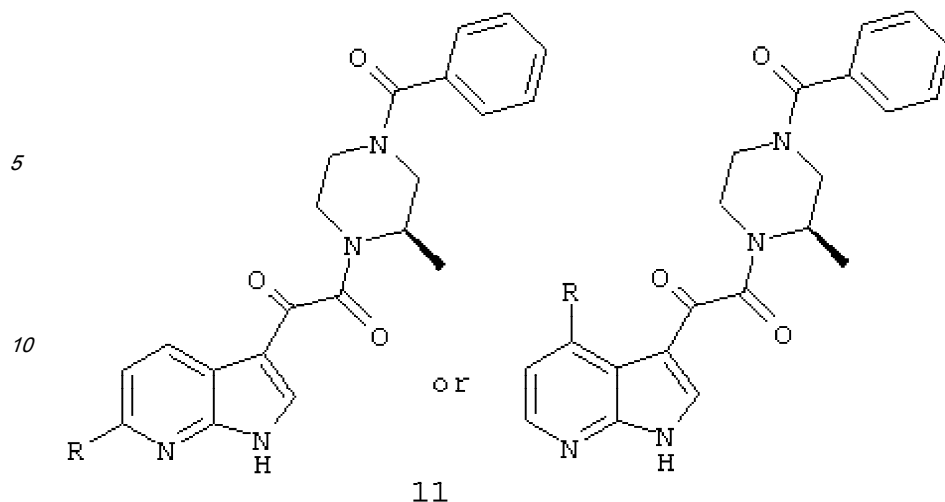
30

5) Алкилирование и арилирование (уравнение 4, Схема 5)



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4 или 6)-метил-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 11a: Избыток MeMgI (3M в ТГФ, 0.21 мл, 0.63 ммоль) добавляют в раствор N-оксид 7-азаиндолпиперазиндиамида 8a (25 мг, 0.064 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и затем захлаживают метанолом. Растворители удаляют в вакууме, остаток разбавляют метанолом и очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 11a (6.7 мг, 27%).

Характеристика соединений 11, имеющих следующую общую структуру:

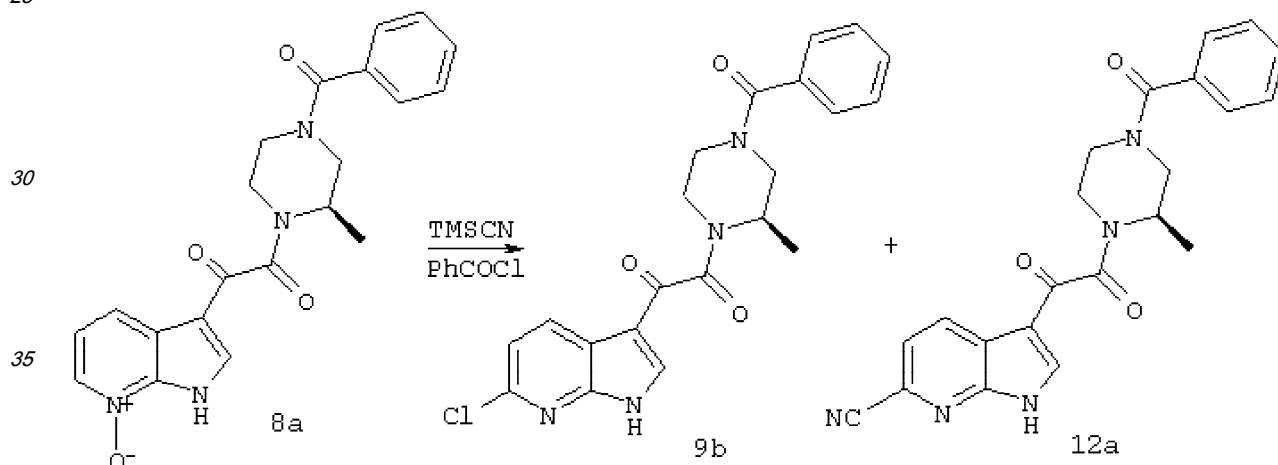


15 Соединение 11a: R=Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4 или 6)-метил-7-азаиндол-3-ил]-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₃: 391.18; найдено 391.17. ВЭЖХ время задержки: 1.35 минут (колонка B).

20 Соединение 11b: R=Ph, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4 или 6)-фенил-7-азаиндол-3-ил]-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₇H₂₅N₄O₃: 453.19; найдено 454.20. ВЭЖХ время задержки: 1.46 минут (колонка B).

Соединение 11с, R=CH=CH₂, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4 или 6)-винил-7-азаиндол-3-ил]-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+Na)⁺ вычислено для C₂₃H₂₂N₄NaO₃: 425.16; найдено 425.23. ВЭЖХ время задержки: 1.12 минут (колонка A).

25 б) Нитрильное замещение и хлорирование (уравнение 5, Схема 5).



40 Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-хлор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 9b и (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-циано-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 12a: N-оксид 8a (0.20 г, 0.51 ммоль) суспендируют в 20 мл сухого ТГФ, к которому добавляют TMSCN (0.3 г, 3.0 ммоль) и PhCOCl (0.28 г, 2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов. После охлаждения смесь наливают

45 в 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу объединяют и концентрируют в вакууме с образованием остатка, который разбавляют метанолом и очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 12a (42 мг, 20%) и соединение 9b (23 мг, 11%).

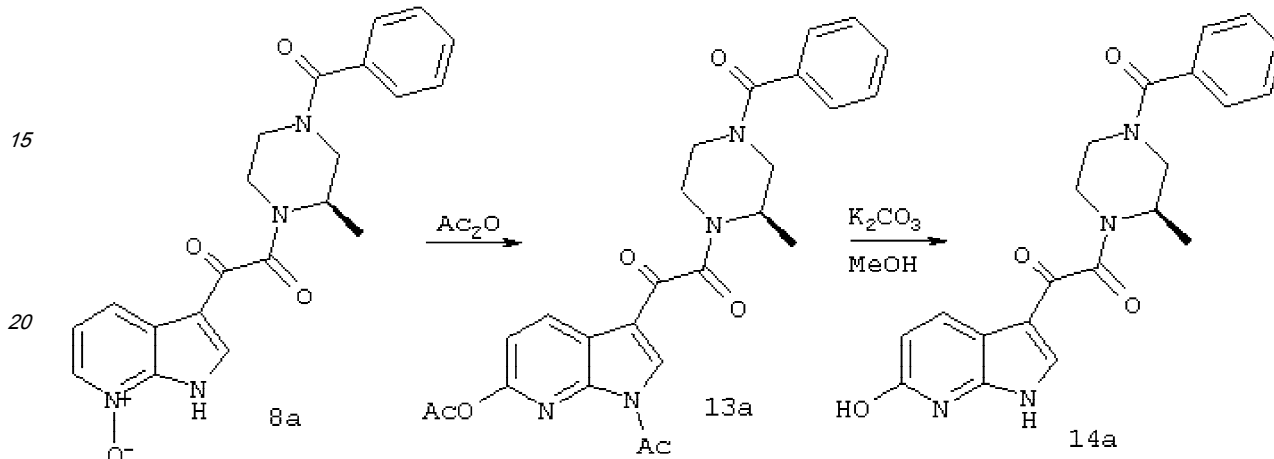
50 Характеристика соединений 9b и 12a:

Соединение 9b, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-хлор-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.39 (м, 2H), 7.42 (м, 6H), 5.00-2.80 (м, 7H), 1.19 (уширенный, 3H); ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆) δ 185.8, 170.0, 165.1, 147.9,

145.1, 137.4, 135.4, 132.2, 129.5, 128.3, 126.8, 118.6, 116.1, 111.8, 49.3, 47.2, 44.2, 15.6, 14.5. MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411.12; найдено 411.09. ВЭЖХ время задержки: 1.43 минут (колонка А).

Соединение 12а, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-циано-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, DMSO-d₆) δ 8.67 (м, 2H), 7.86 (с, 1H), 7.42 (м, 5H), 4.80-2.80 (м, 7H), 1.22 (уширенный, 3H); ¹³C ЯМР (125 мГц, DMSO-d₆) δ 185.7, 170.0, 164.8, 148.5, 140.9, 135.3, 130.3, 129.5, 128.3, 126.8, 126.2, 123.0, 120.4, 118.0, 111.8, 49.4, 47.3, 44.2, 15.6, 14.5. MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₀N₅O₃: 402.16; найдено 402.13. ВЭЖХ время задержки: 1.29 минут (колонка А).

7) Гидроксилирование (уравнение 6. Схема 5)



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(1-ацетил-6-ацетокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 13а: 20 мг N-оксида 7-азаиндолпиперазиндиамида 8а растворяют в 5 мл уксусного ангидрида (Ac₂O). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 8 часов. После охлаждения растворители удаляют в вакууме, что дает продукт 13а, который достаточно чист для дальнейшей реакции.

Характеристика соединения 13а:

Соединение 13а, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(1-ацетил-6-ацетокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (300 мГц, ацетон-d₆) δ 8.67 (м, 2H), 7.47 (с, 5H), 7.27 (д, 1H, J=8.34 Гц), 4.90-2.80 (м, 7H), 2.09 (с, 6H), 1.30 (уширенный, 3H); ¹³C ЯМР (75 мГц, ацетон-d₆) δ 187.0, 170.8, 169.0, 168.6, 164.9, 155.3, 136.5, 134.7, 134.2, 133.2, 130.0, 129.8, 127.5, 118.9, 115.4, 113.8, 50.3, 45.4, 41.3, 36.3, 25.5, 20.5, 16.0, 14.8. MS м/е: (M+Na)⁺ вычислено для C₂₅H₂₄N₄O₆Na: 499.16; найдено 499.15. ВЭЖХ время задержки: 1.46 минут (колонка В).

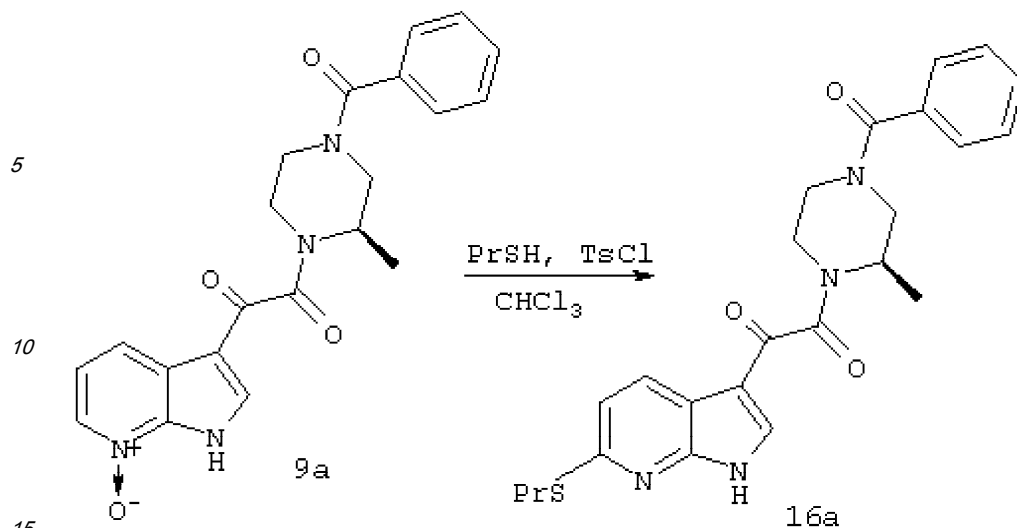
Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-гидрокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 14а: Сырой продукт 13а и избыток K₂CO₃ (100 мг) смешивают с CH₃OH и H₂O (1:1). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов. CH₃OH удаляют в вакууме, водную фазу экстрагируют EtOAc (3×10 мл) и органические слои объединяют и концентрируют. Полученный продукт очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 1 мг соединения 14а (5% из соединения 8а).

Характеристика соединения 14а:

Соединение 14а, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-гидрокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄: 393.16; найдено 393.12. ВЭЖХ время задержки: 1.13 минут (колонка А).

8) Образование тиола (уравнение 7, Схема 5)

50

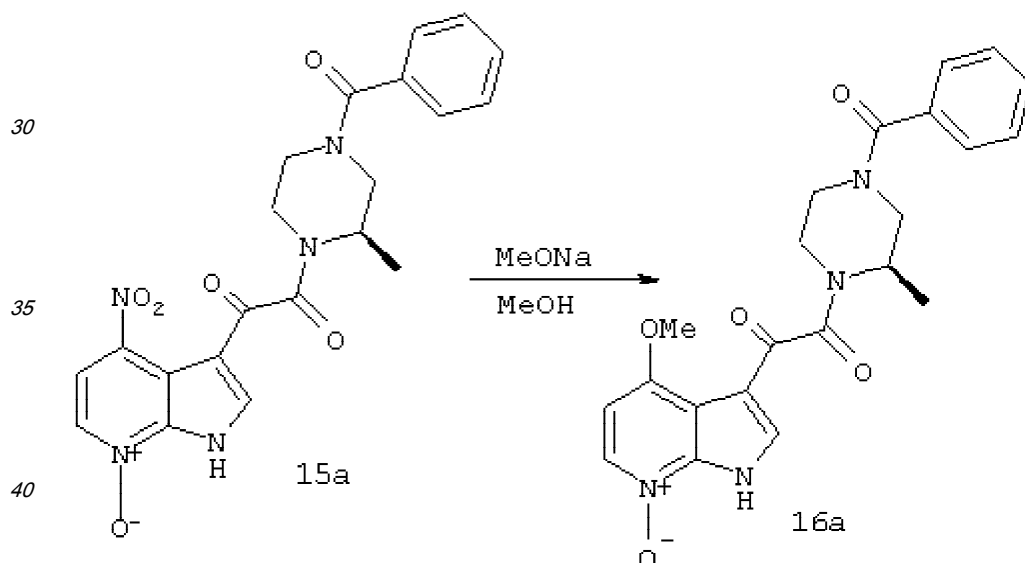


Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-пропилтио-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 17f. К 100 мг раствора соединения 9a в 10 мл CHCl_3 добавляют TsCl (63 мг) и раствор перемешивают в течение 5 минут. Затем добавляют 2 мл пропилтиола и реакционную смесь еще перемешивают в течение 8 часов. После концентрации сырой продукт очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 1,4 мг соединения 17f.

Характеристика соединения 17f:

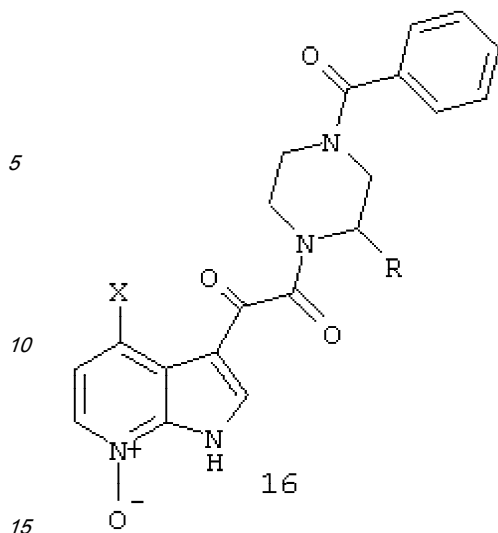
Соединение 17f, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(6-пропилтио-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{H}_4\text{O}_3\text{S}$: 451.18; найдено 451.09. ВЭЖХ время задержки: 1.45 минут (колонка А).

9) Замещение нитрогруппы (уравнение 11, Схема 6)



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 16a: 100 мг сырого соединения 15a из предыдущей стадии растворяют в 6 мл 0.5M MeONa в CH_3OH . Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 8 часов и растворитель удаляют под вакуумом, что дает смесь, содержащую продукт 16a и другие неорганические соли. Указанную смесь используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Небольшую порцию смеси сырых продуктов очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 5 мг соединения 16a.

Характеристика соединения 16, имеющего следующую общую структуру:



Соединение 16а, X=OMe, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₅ 423.17, найдено 423.04. ВЭЖХ время задержки: 0.97 минут (колонка А).

Соединение 16f, X=OMe, R=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₅ 423.17, найдено 423.02.

Соединение 16g, X=OMe, R=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₅ 423.17, найдено 423.03.

Соединение 16b, X=OCH₂CF₃, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-(2,2,2-трифторэтокси)-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.44 (уширенный, 1H), 8.30 (м, 1H), 7.50 (уширенный, 5H), 7.14 (уширенный, 1H), 4.90-3.10 (м, 9H), 1.30 (м, 3H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₃H₂₂F₃N₄O₅: 491.15; найдено 491.16. ВЭЖХ время задержки: 1.17 минут (колонка А).

Соединение 16с, X=OCH(CH₃)₂, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-(1-метилэтокси)-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.48 (с, 1H), 8.24 (м, 1H), 7.46 (м, 5H), 7.13 (с, 1H), 5.03-3.00 (м, 8H), 1.49-1.15 (м, 9H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₄H₂₇N₄O₅: 451.20; найдено 451.21. ВЭЖХ время задержки: 1.14 минут (колонка А).

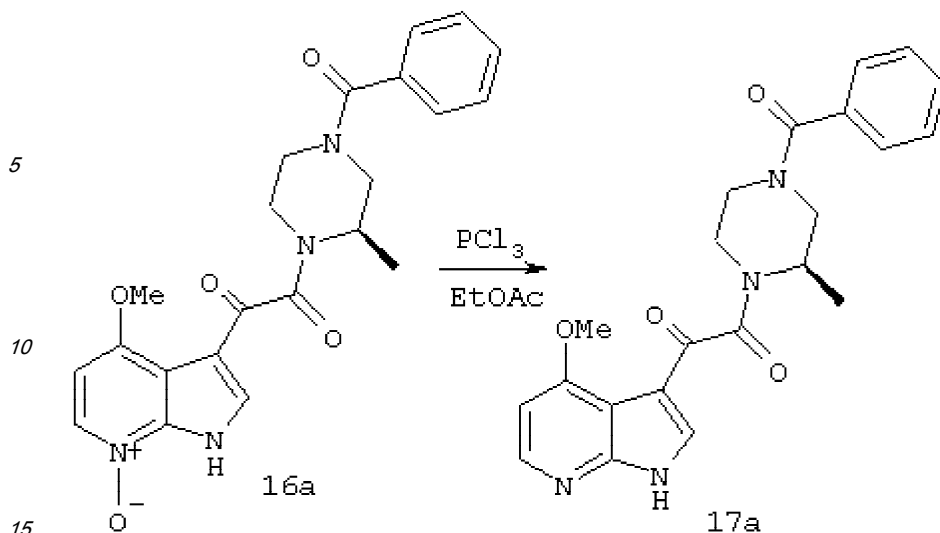
Соединение 16d, X=OCH₂CH₃, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-этокси-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₃H₂₅N₄O₅: 437.18; найдено 437.13. ВЭЖХ время задержки: 1.08 минут (колонка А).

Соединение 16е X=SCH₂CH₂CH₃, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-пропилтио-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.24 (м, 2H), 7.45 (м, 5H), 7.25 (с, 1H), 4.90-3.00 (м, 9H), 1.81 (уширенный, 2H), 1.30 (м, 6H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₄H₂₇N₄O₄S: 467.18; найдено 467.14. ВЭЖХ время задержки: 1.30 минут (колонка А).

Соединение 16h, X=NHMe, R=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метиламино-7-оксид-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₄N₅O₄: 422.18; найдено 422,09. ВЭЖХ время задержки: 1.19 минут (колонка А).

10) Восстановление N-оксида (уравнение 12, Схема 6)

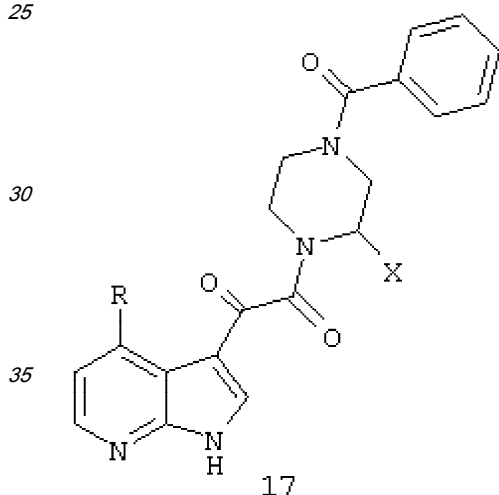
50



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 17a: 48 мг сырого продукта 16a суспендируют в 30 мл этилацетата при комнатной температуре. Добавляют 1 мл PCl_3 и реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов. Затем ее осторожно выливают на лед, захлаживая раствор 2N NaOH.

20 После выделения органического слоя водную фазу экстрагируют EtOAc (6x80 мл). Органические слои объединяют и концентрируют в вакууме, что дает остаток, который очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 38 мг соединения 17a.

25 Характеристика соединений 17, имеющих следующую общую структуру:



40 Соединение 17a, R=Ome, X=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (300 мГц, CD_3OD) δ 8.24 (д, 1H, J=5.7 Гц), 8.21 (м, 1H), 7.47 (с, 5H), 6.90 (д, 1H, J=5.7 Гц), 4.71-3.13 (м, 10H), 1.26 (уширенный, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, CD_3OD) δ 185.3, 172.0, 167.2, 161.2, 150.7, 146.6, 135.5, 134.8, 129.9, 128.3, 126.7, 112.8, 106.9, 100.6, 54.9, 50.2, 48.1, 45.1, 14.5, 13.8. MS м/е: (M+H) $^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407.17; найдено 407.19. ВЭЖХ время задержки: 1.00 минут (колонка А).

45 Соединение 17d, R=Ome, X=(S)-Me, (S)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H) $^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407.17; найдено 407.03.

50 Соединение 17e, R=Ome, X=Me, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H) $^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407.17; найдено 407.03.

Соединение 17b, R= OCH_2CF_3 , X=(R)-Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-(2,2,2-трифторэтоксид)-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.33 (с, 1H), 8.19 (м, 1H), 7.45 (м, 5H), 7.05 (с, 1H), 4.90-3.00 (м, 9H),

1.29 (уширенный, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, CD_3OD) δ 185.7, 174.0, 168.3, 162.0, 151.0, 146.1, 138.5, 136.4, 131.4, 130.0, 128.2, 114.8, 109.5, 103.6, 67.2, 66.9, 52.0, 47.0, 16.4, 15.3. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 475.16; найдено 475.23. ВЭЖХ время задержки: 1.22 минут (колонка А).

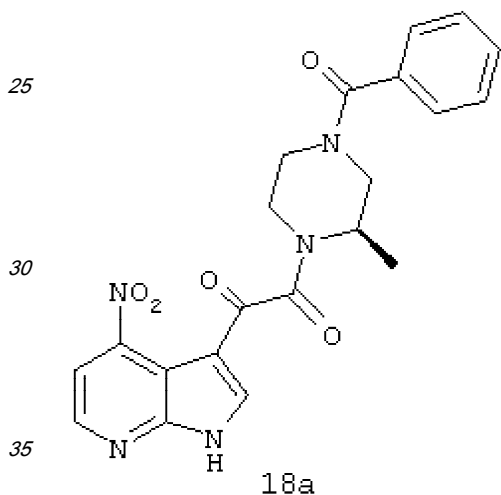
5 Соединение 17с, $\text{R}=\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{X}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-(1-метилэтокси)-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.42 (с, 1H), 8.24 (м, 1H), 7.47 (м, 5H), 7.21 (с, 1H), 5.20-3.00 (м, 8H), 1.51 (уширенный, 6H), 1.22 (уширенный, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, CD_3OD) δ 185.4, 173.6, 167.9, 166.1, 145.3, 141.4, 138.2, 136.4, 131.5, 129.7, 128.2, 113.9, 111.4, 104.0, 75.5, 54.4, 53.7, 51.8, 46.9, 22.1, 16.4, 15.3. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$: 435.20; найдено 435.20. ВЭЖХ время задержки: 1.15 минут (колонка А).

10 Соединение 17м, $\text{R}=\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{X}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-этокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$: 421.19; найдено 421.13. ВЭЖХ время задержки: 1.13 минут (колонка А).

15 Соединение 17г, $\text{R}=\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{X}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-пропилтио-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 451.18; найдено 451.13. ВЭЖХ время задержки: 1.50 минут (колонка А).

20 Соединение 17h, $\text{R}=\text{NHMe}$, $\text{X}=(\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метиламино-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$: 406.19; найдено 406.03. ВЭЖХ время задержки: 1.19 минут (колонка А).

Характеристика соединения 18а

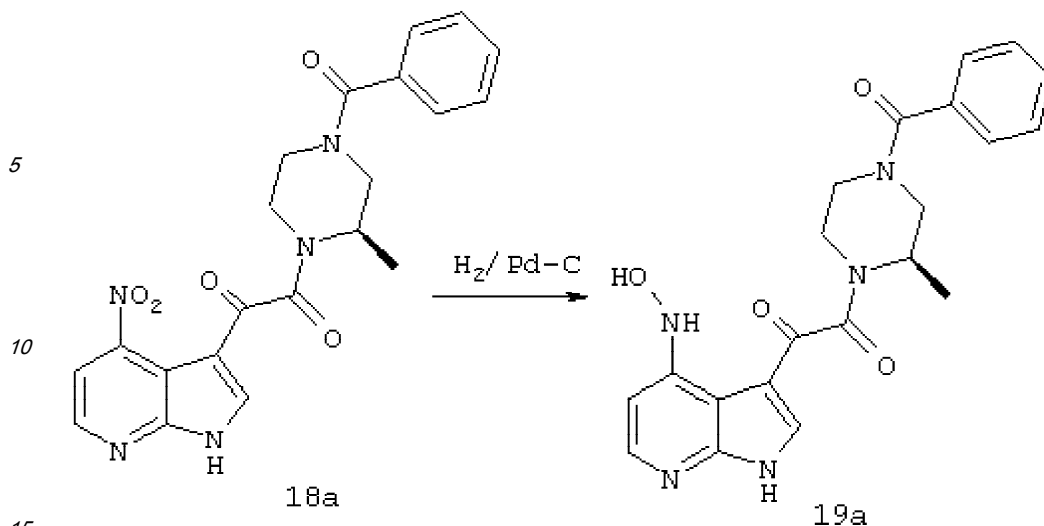


40 Соединение 18а, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-нитро-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина: ^1H ЯМР (300 мГц, CD_3OD) δ 8.58 (с, 1H), 8.53 (м, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.47 (с, 5H), 4.90-3.00 (м, 7H), 1.30 (уширенный, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, CD_3OD) δ 184.1, 172.1, 165.6, 151.9, 149.6, 145.5, 139.4, 134.8, 129.7, 128.4, 126.7, 111.6, 111.2, 107.4, 53.7, 48.4, 45.9, 15.0, 13.7. MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5$: 422.15; найдено 422.09. ВЭЖХ время задержки: 1.49 минут (колонка В).

45 11) Восстановление нитрогруппы до гидроксиамина (уравнение 14, Схема 6)

45

50



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-гидроксиламино-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 19a: 10 мг Pd (10% активированного углерода) добавляют к раствору соединения 18a (48 мг, 0.11 ммоль) в метаноле (10 мл) в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при комнатной температуре. После

20

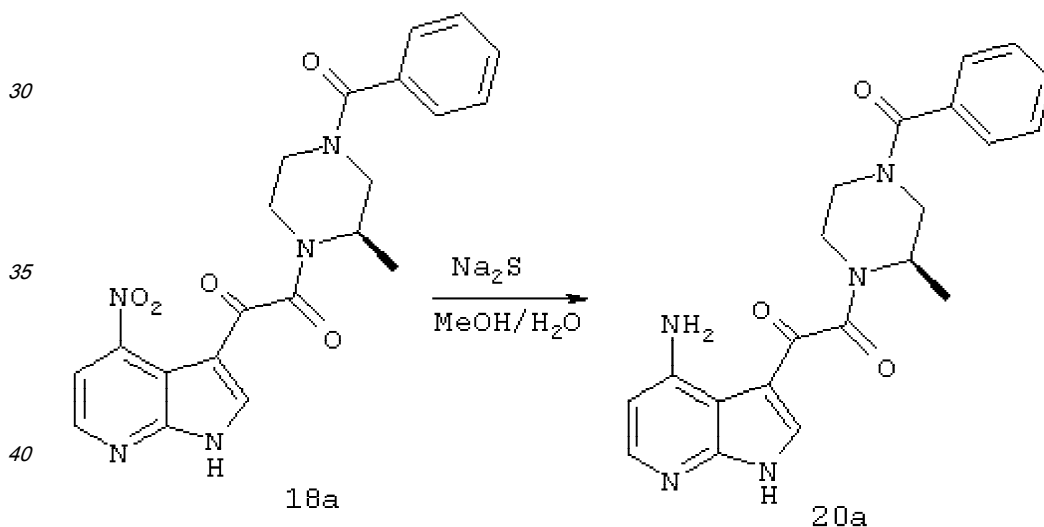
фильтрования фильтрат концентрируют в вакууме с образованием остатка, который очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 19a (7.9 мг, 17%).

Характеристика соединения 19a:

Соединение 19a, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-гидроксиламино-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е.: (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₂N₅O₄: 408.17; найдено 408.21. ВЭЖХ время задержки: 1.03 минут (колонка A).

25

12) Восстановление нитрогруппы до аминогруппы (уравнение 15, Схема 6)



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-амино-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 20a: 114 мг Na₂S·2H₂O (1 ммоль) добавляют к раствору соединения 18a (20 мг, 0.048 ммоль) в CH₃OH (5 мл) и H₂O (5 мл). Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 8 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрируют в вакууме с образованием остатка, который очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает 4 мг

45

соединения 20a (21.3%).

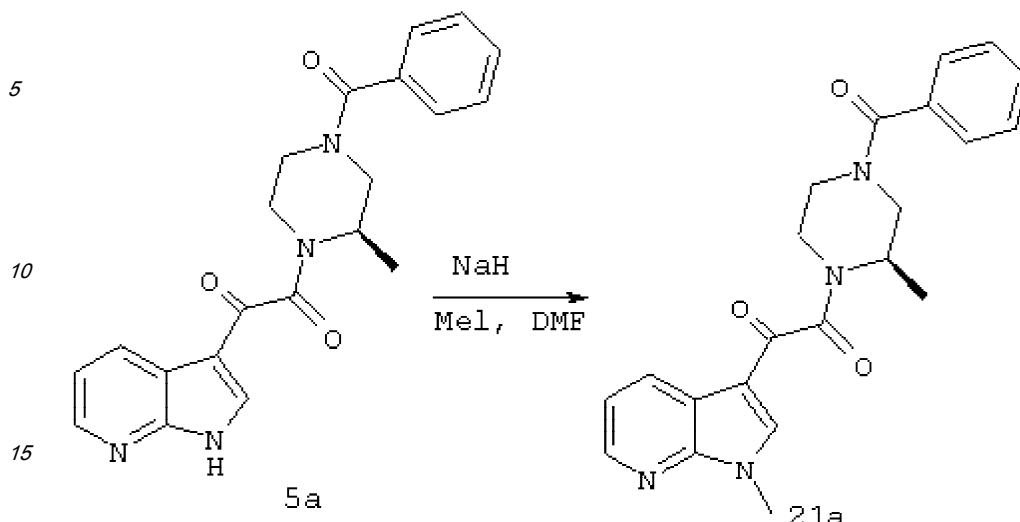
Характеристика соединения 20a:

Соединение 20a, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-амино-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) δ 8.16 (м, 1H), 8.01(д, 1H, J=8.1 Гц), 7.47 (м, 5H). 6.66 (с, 1H), 4.90-3.00 (м, 7H), 1.30 (уширенный, 3H). MS м/е: (M+H)⁺ вычислено

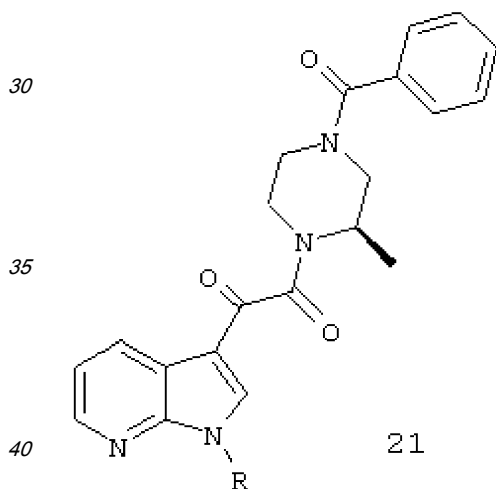
50

для $C_{21}H_{22}N_4O_3$: 392.17; найдено 392.14. ВЭЖХ время задержки: 0.96 минут (колонка А).

13) Алкилирование атома азота в положении 1 (уравнение 16, Схема 7)



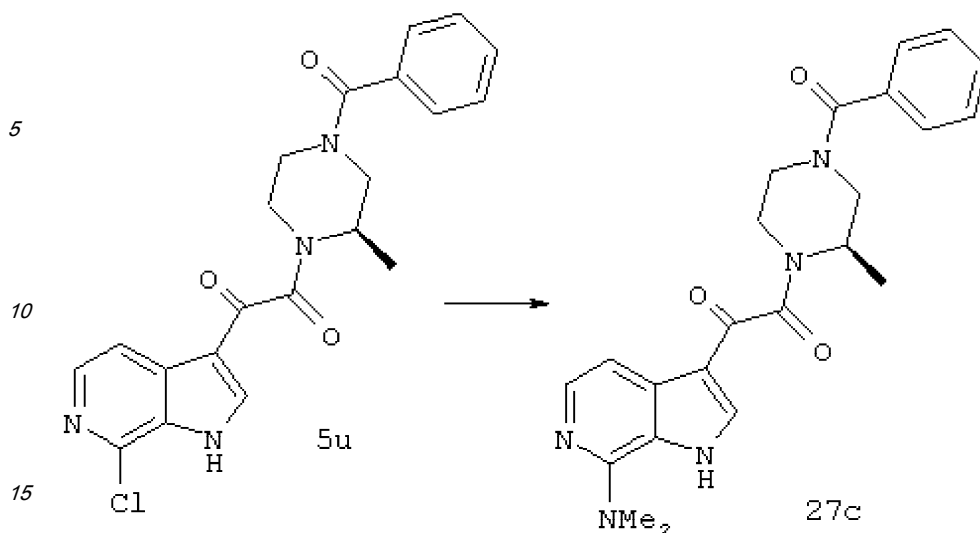
Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(1-метил-7-азаиндол-3-ил)-
 пиперазина 21 а: NaH (2 мг, 60% чистый, 0.05 ммоль) добавляют к раствору соединения
 20 5а (10 мг, 0.027 ммоль) в ДМФА. Через 30 минут всprыскивают MeI (5 мг, 0.035 ммоль) в
 смесь с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при
 комнатной температуре и захлаживают метанолом. Смесь распределяют между
 этилацетатом (2 мл) и H_2O (2 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×2 мл).
 25 Органические слои объединяют, сушат над безводным $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме,
 что дает сырой продукт, который очищают, используя автоматизированную систему
 Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 21а (2.5 мг, 24%).
 Характеристика соединений 21, имеющих следующую общую структуру:



Соединение 21а, R=Me, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(1-метил-7-азаиндол-3-ил)-
 оксоацетил]-пиперазин: 1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.56 (уширенный, 1H), 8.42 (с, 1H),
 8.30 (м, 1H), 7.47 (м, 6H), 4.90-3.00 (м, 7H), 3.96 (с, 3H), 1.28 (уширенный, 3H). MS
 45 м/е: $(M+Na)^+$ вычислено для $C_{22}H_{22}N_4O_3Na$: 413.16; найдено 413.15. ВЭЖХ время задержки:
 1.47 минут (колонка В).

Соединение 21b, R= $CH_2-CH=CH_2$, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(1-аллил-7-азаиндол-3-
 ил)-оксоацетил]-пиперазин: 1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD) δ 8.37 (м, 3H), 7.44 (м, 6H), 6.08
 50 (м, 1H), 5.22-3.06 (м, 11H), 1.27 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (75 мГц, CD_3OD) δ 184.2, 184.1, 170.8,
 165.0, 146.7, 143.5, 137.9, 133.8, 131.4, 129.2, 128.8, 127.3, 125.6, 117.9, 117.4,
 116.3, 110.3, 50.4, 49.7, 49.1, 45.7, 44.0, 41.0, 39.6, 34.8, 14.0, 12.8. MS м/е: $(M+$
 H) $^+$ вычислено для $C_{24}H_{25}N_4O_3$: 417.19; найдено 417.11. ВЭЖХ время задержки: 1.43
 минут (колонка А).

14) Реакции замещения галогена (уравнение 18, Схема 8)

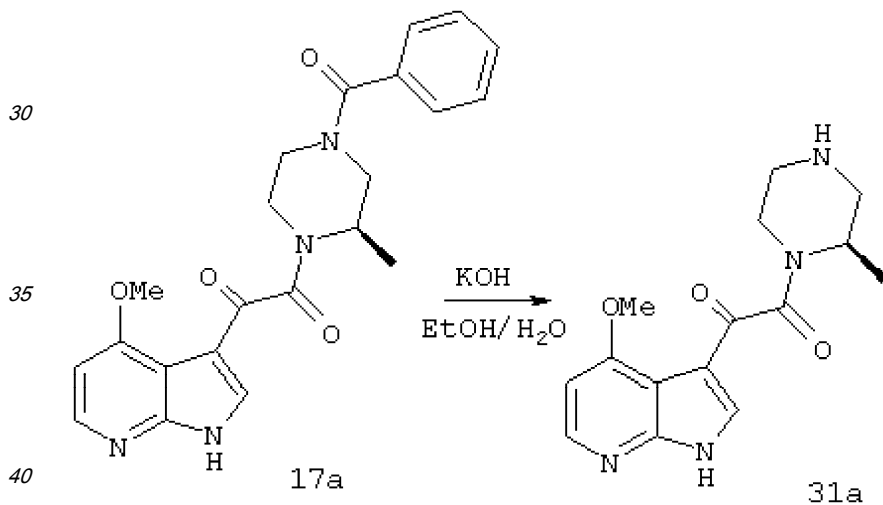


Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-диметиламино-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 27с: Смесь соединения 5u (50 мг) и 4 мл диметиламина (40% в воде) нагревают до 150°C в герметизированной колбе в течение 18 часов. Затем растворители удаляют под вакуумом и остаток очищают, используя Shimadzu автоматизированную систему для препаративной ВЭЖХ, что дает 10 мг соединения 27с.

Характеристика соединения 27с:

Соединение 27с, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-диметиламино-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₃H₂₆N₅O₃ 420.20, найдено 420.16. ВЭЖХ время задержки: 1.13 минут (колонка А).

15) Модификация бензоильного остатка (уравнение 26, Схема 11)

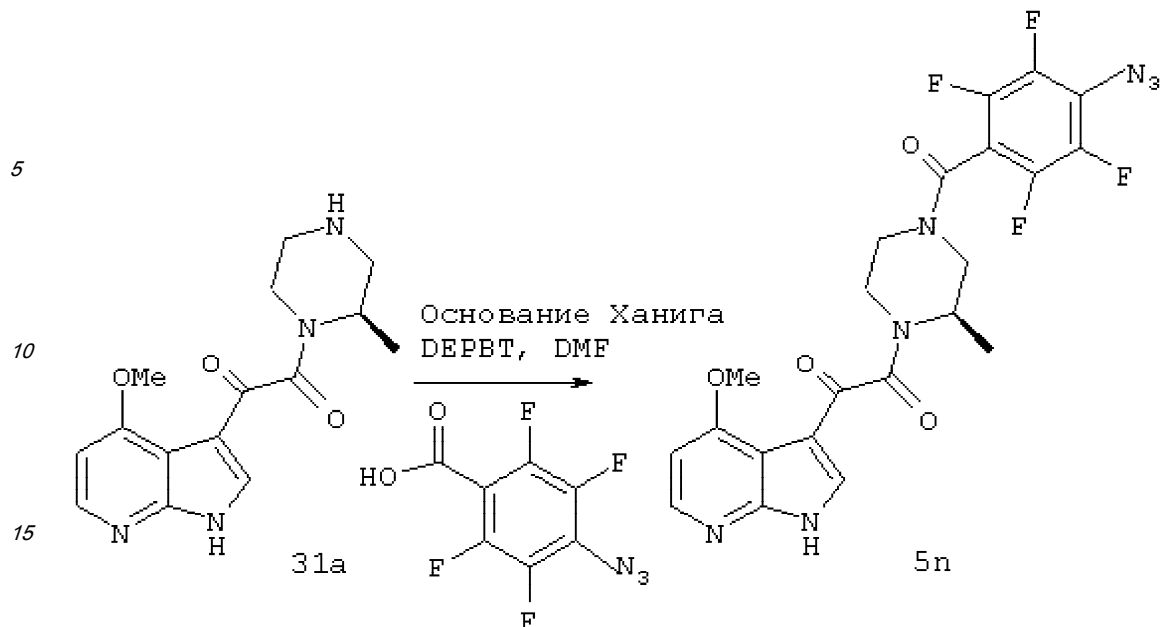


Гидролиз бензоиламида; получение (R)-2-метил-N-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 31а: Соединение 17а (0.9 г) и KOH (2.0 г) перемешивают в растворе EtOH (15 мл) и воды (15 мл). Реакционную массу нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 48 часов. Растворители удаляют под вакуумом и полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/Et₃N=от 100:1 до 3:1), что дает 0.6 г соединения 31 а.

Характеристика соединения 31а:

Соединение 31 а, (R)-2-метил-N-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин:

MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₁₅H₁₉N₄O₃ 303.15, найдено 303.09. ВЭЖХ время задержки: 0.29 минут (колонка А).



20

25

Образование диамида: Получение (R)-N-(4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 5n: Амин 31a (0.15 г), 4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензойную кислоту (0.12 г), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3Н)-он (DEPBT) (0.15 г) и основание Ханига (0.5 мл) смешивают в 5 мл ДМФА. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 часов. После этого растворители удаляют под вакуумом и остаток очищают, используя Shimadzu

25

Характеристика соединения 5n:

Соединение 5n, (R)-N-(4-азидо-2,3,5,6-тетрафторбензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₁₈F₄N₇O₄ 520.14, найдено 520.05. ВЭЖХ время задержки: 1.42 минут (колонка А).

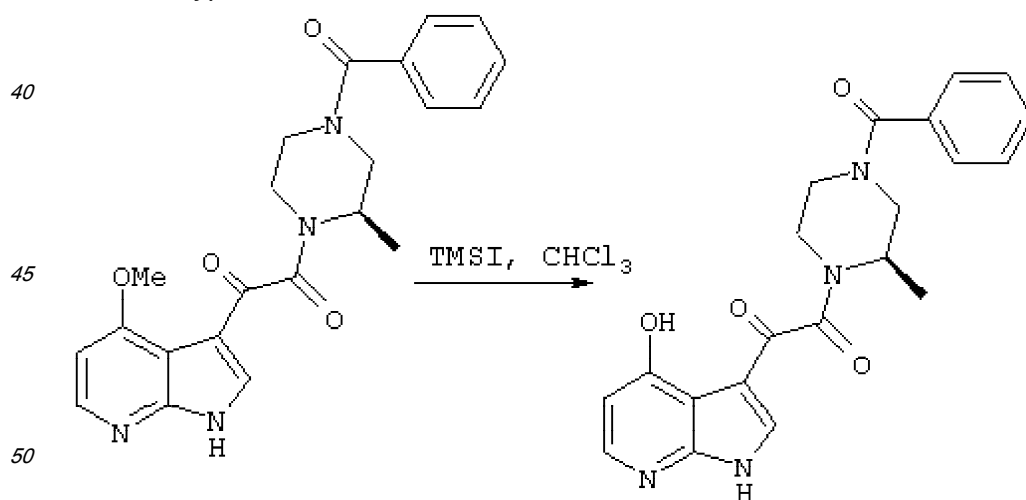
30

Соединение 5af, Ar=4,5-дибромфенил, (R)-N-(3,5-дибромбензил)-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₂₁Br₂N₄O₄ 562.99, найдено 562.99. ВЭЖХ время задержки: 1.54 минут (колонка А).

35

Соединение 5ag, Ar=4-[3-(трифторметил)-3Н-диазиридин-3-ил]фенил, (R)-N-[4-(3-(трифторметил)-3Н-диазиридин-3-ил)бензил]-3-метил-N'-[(4-метокси-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: (M+H)⁺ вычислено для C₂₄H₂₂F₃N₆O₄ 515.17, найдено 515.02. ВЭЖХ время задержки: 1.55 минут (колонка А).

Новое уравнение:



Получение (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-гидроксил-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазина 5ah: Сырой продукт соединения 17a (100 мг) и избыток TMSI (0.25 мл)

перемешивают в CHCl_3 . Затем реакционную смесь перемешивают в течение 6 дней. Растворитель удаляют в вакууме, сырой продукт очищают, используя автоматизированную систему Shimadzu для препаративной ВЭЖХ, что дает соединение 4.4 мг структуры 5аh.

Характеристика соединения 5аh:

5 Соединение 5аh, (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-гидроксил-7-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин: MS м/е: $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393.16; найдено 393.11. ВЭЖХ время задержки: 1.46 минут (колонка В).

Альтернативные методики, пригодные для синтеза соединения 39

10 Получение 5,7-дибром-4-метокси-7-азаиндола 36: Винилмагнийбромид (0.85 М в ТГФ, 97.7 мл, 83.0 ммоль) добавляют в течение более 30 минут к перемешиваемому раствору 2,6-дибром-3-метокси-5-нитропиридина (7.4 г, 23.7 ммоль) в ТГФ (160 мл) при -75°C . Раствор перемешивают один час при -75°C и в течение ночи при -20°C , повторно охлаждают до -75°C и захлаживают насыщенным водным раствором NH_4Cl (-100 мл). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, промывают рассолом (-100
15 мл) и экстрагируют Et_2O (150 мл) и CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенную органику сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью флэш-колоночной хроматографии (SiO_2 , 3:1 гексаны/ EtOAc) с выходом 5,7-дибром-4-метокси-7-азаиндола 36 (1.10 г, 3.60 ммоль, 15%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

20 Характеристика 36: ^1H ЯМР (500 мГц, CDCl_3) 8.73 (уширенный с, 1H), 7.41 (дд, J=3.1, 2.8 Гц, 1H), 6.69 (д, J=3.1, 2.2 Гц, 1H), 4.13 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 мГц, CDCl_3) 146.6, 133.7, 128.8, 127.5, 120.2, 115.6, 101.9, 60.7. MS м/е $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_8\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$: 304.88; найдено 304.88. ВЭЖХ время задержки: 1.31 минут (колонка А).

25 Получение 4-метокси-7-азаиндол 37: Раствор 5,7-дибром-4-метокси-7-азаиндола 36 (680 мг, 2.22 ммоль), 5% Pd/C (350 мг, 0.17 ммоль) и гидразина (2.5 мл, 80 ммоль) в EtOH нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры, фильтруют через целит и фильтрат концентрируют. Водный раствор NH_4OH (11% в H_2O , 45 мл) добавляют к остатку и раствор экстрагируют CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенную органику сушат (MgSO_4),
30 фильтруют и концентрируют с выходом 4-метокси-7-азаиндола 37 (290 мг, 1.95 ммоль, 88%) в виде оранжевого твердого вещества.

35 Характеристика 37: ^1H ЯМР (500 мГц, CDCl_3) 8.61 (уширенный с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.30 (д, J=2.9 Гц, 1H), 6.69 (д, J=2.9 Гц, 1H), 4.03 (с, 3H). MS м/е $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 149.06; найдено 148.99. ВЭЖХ время задержки: 0.61 минут (колонка А).

40 Получение 38: Треххлористый алюминий (67 мг, 0.50 ммоль) добавляют к раствору 4-метокси-6-азаиндола (15 мг, 0.10 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют метилхлорацетат (0.020 мл, 0.21 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Затем реакционную массу захлаживают CH_3OH (0.20 мл), перемешивают 5 часов, и после чего фильтруют (промывая CH_2Cl_2). Затем фильтрат промывают насыщенным водным раствором NH_4OAc (2×10 мл) и H_2O (10 мл) и концентрируют с получением 38 (5 мг) в виде желтого твердого вещества.

45 Характеристика 38: ^1H ЯМР (500 мГц, CDCl_3) 8.65 (с, 1H), 8.36 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 4.03 (с, 3H), 3.96 (с, 3H). MS м/е $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 235.06; найдено 234.96. ВЭЖХ время задержки: 0.63 минут (колонка А).

50 Получение N-бензоил-N'-[(2-карбоксальдегидпиррол-4-ил)-оксоацетил]-пиперазина 41: Раствор этил 4-оксоацетил-2-пирролкарбоксальдегида 40 (17.0 г, 87.1 ммоль) перемешивают два часа в 25 мл KOH (3.56 М в H_2O , 88.8 ммоль) и EtOH (400 мл). Образовавшийся белый осадок собирают с помощью фильтрования, промывают EtOH (-30 мл) и Et_2O (~30 мл) и сушат под высоким вакуумом с получением 15.9 г 2-пирролкарбоксальдегида-4-оксоацетата калия в виде белого твердого вещества, которое используют без дальнейшей очистки. Раствор 2-пирролкарбоксальдегида-4-оксоацетата

(3.96 г, 19.3 ммоль), N-бензоилпиперазин гидрохлорида (4.54 г, 19.7 ммоль), 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (5.88 г, 19.7 ммоль) и триэтиламина (3.2 мл, 23 ммоль) перемешивают в течение дня в ДМФА (50 мл).

Реакционную смесь фильтруют в H₂O (300 мл), экстрагируют CH₂Cl₂ (3×200 мл) и объединенную органику концентрируют на роторном испарителе, чтобы удалить CH₂Cl₂.
 5 Затем сырой продукт (все еще в ДМФА) разбавляют H₂O (200 мл) и дают ему кристаллизоваться в течение 48 часов. После этого твердое вещество собирают с помощью фильтрования и сушат под высоким вакуумом (P₂O₅) с получением N-бензоил-N'-[(2-карбоксальдегидпиррол-4-ил)-оксоацетил]-пиперазина 41 (3.3 г, 9.7 ммоль, 45%
 10 более двух стадий) в виде светло-желтого твердого вещества. Дальнейшая очистка не требуется.

Характеристика 41: ¹H ЯМР (500 мГц, CDCl₃) 9.79 (с, 1H), 9.63 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.51-7.34 (м, 6H), 4.05-3.35 (м, 8H). MS м/е (M+H)⁺ вычислено для C₁₈H₁₈N₃O₄: 340.12; найдено 340.11. ВЭЖХ время задержки: 1.04 минут (колонка А).

Получение 42: N-бензоил-N'-[(2-карбоксальдегидпиррол-4-ил)-оксоацетил]-пиперазин 41 (3.3 г, 9.7 ммоль) перемешивают в виде суспензии в EtOH (100 мл) в течение 15 мин, охлаждают до 0°C и после чего он вступает в реакцию с гидрохлоридом глицинметилового эфира (3.66 г, 29.2 ммоль), триэтиламино (1.50 мл, 11 ммоль) и цианборгидридом натрия (672 мг, 10.7 ммоль). Реакционной смеси дают нагреться до комнатной
 20 температуры, перемешивают 24 часа и выливают на лед (~400 мл). Раствор экстрагируют EtOAc (3×300 мл) и объединенную органику промывают рассолом (300 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (SiO₂, 9:1 EtOAc/CH₃OH, R_f=0.2) с выходом 42 (2.4 г, 5.8
 25 ммоль, 60%) в виде белого твердого вещества.

Характеристика 42: ¹H ЯМР (500 мГц, CDCl₃) 9.33 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.58-7.32 (м, 5H), 6.50 (с.1H), 3.90-3.35 (м, 8H), 3.81 (с, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.40 (с.2H). MS м/е (M+H)⁺ вычислено для C₂₁H₂₅N₄O₅: 413.17; найдено 413.17. ВЭЖХ время задержки: 0.84 минут (колонка А).

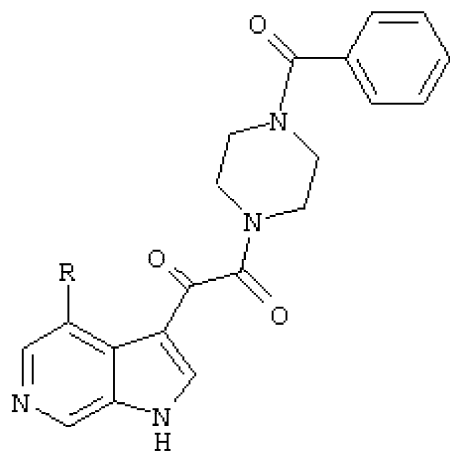
Получение 43: Метилловый эфир 42 (485 мг, 1.17 ммоль) и K₂CO₃ (325 мг, 2.35 ммоль) в CH₃OH (6 мл) и H₂O (6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь затем захлаживают концентрированной HCl (0.40 мл) и концентрируют под высоким вакуумом. Часть твердого осадка (200 мг, 0.37 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору P₂O₅ (400 мг, 1.4 ммоль) в метансульфокислоте (4.0 г, 42 ммоль) (которая уже была перемешана вместе с этиловым эфиром при 110°C в течение 45 мин) при 110°C и перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают на дробленый лед (~20 г), перемешивают 1 час, подщелачивают с K₂CO₃ (5.0 г, 38 ммоль), разбавляют CH₂Cl₂ (20 мл), бензоилхлоридом (1.0 мл, 8.5 ммоль) и перемешивают 1 час. Реакционную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×20 мл) и объединенную
 40 органику сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (SiO₂, EtOAc, R_f=0.5) с выходом 43 (101 мг, 0.21 ммоль, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Характеристика 43: MS м/е (M+H)⁺ вычислено для C₂₇H₂₄N₄O₅: 485.17; найдено 485.07. ВЭЖХ время задержки: 1.15 минут (колонка А).

Получение 39. R=OMe, N-(бензоил)-N'-[(4-метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин:

В колбе объемом 1 л, оборудованной ловушкой Дина-Старка, гидрат п-толуолсульфокислоты (55 мг, 0.29 ммоль) и бензол (5 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Раствор охлаждают до комнатной температуры и его подвергают взаимодействию с 2,2-диметоксипропаном (0.10 мл, 0.81 ммоль) и 43 (46 мг, 0.095 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 1 час, разбавляют CH₂Cl₂ (2 мл), перемешивают 30 минут, затем окисляют с помощью тетрахлорбензохинона (150 мг, 0.61 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 5% водный

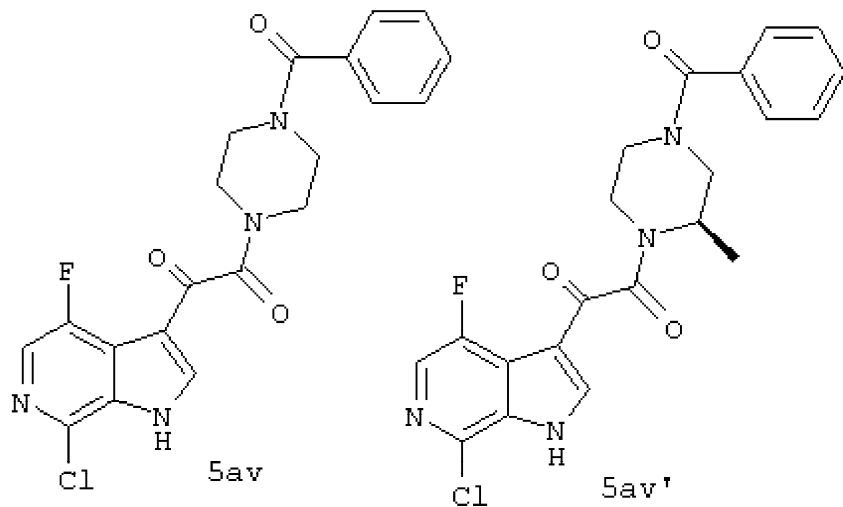
раствор NaOH (20 мл) и экстрагируют CH₂ Cl₂ (3×25 мл). Объединенную органику сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают препаративной тонкослойной хроматографии (Et₂O), основную часть вещества экстрагируют и повторно подвергают препаративной тонкослойной хроматографии (SiO₂, 9:1
 5 EtOAc/CH₃OH, R_f=0.15) с получением 39 (3 мг, 0.008 ммоль, 6%) в виде белого твердого вещества.



39

Соединение 39, R=OMe, N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-метокси-6-азаиндол-3-ил)-
 оксоацетил]-пиперазин:

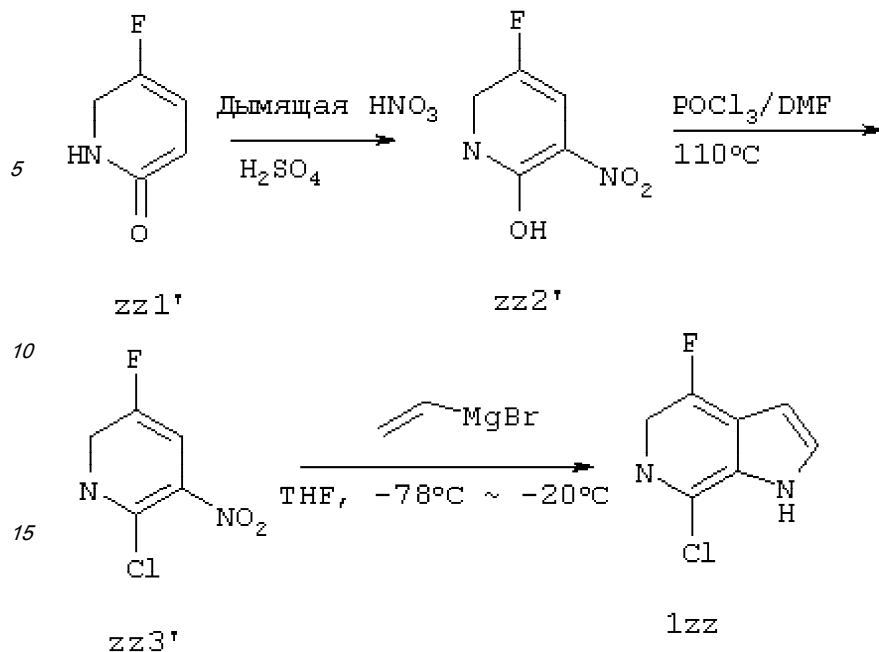
Характеристика 39: ¹H ЯМР (500 мГц, CD₃OD) 8.49 (с, 1H), 8.35 (с, 1H), 7.98 (с,
 1H), 7.53-7.38 (м, 5H), 4.02 (с, 3H), 3.97-3.42 (м, 8H). MS м/е (M+H)⁺ вычислено
 25 для C₂₁H₂₃N₄O₅: 393.15; найдено 393.13. ВЭЖХ время задержки: 0.85 минут (колонка А).



Получение 5av N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-
 оксоацетил]-пиперазина и 5av' (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-
 оксоацетил]-пиперазина

Должно быть отмечено, что 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридин может быть приготовлен по
 45 способу, описанному в примере 5В, из ссылки 59 Marfat et al. Схема, представленная
 ниже, раскрывает некоторые подробности, которые улучшают выход указанного синтеза.
 Химический процесс по Барроли на Схеме 1 используют, чтобы получить азаиндол 1zz с
 приведенными ниже подробностями.

50



Соединение zz1' (1.2 г, 0,01 моль) растворяют в 2.7 мл серной кислоты при комнатной температуре. Заранее сешанные дымящую азотную кислоту (1 мл) и серную кислоту добавляют по каплям при 5-10°C к раствору соединения zz1'. Реакционную смесь нагревают до 85°C в течение одного часа, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают на лед (20 г). Желтое твердое вещество zz2' собирают фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе с получением 1.01 г соединения zz2'.

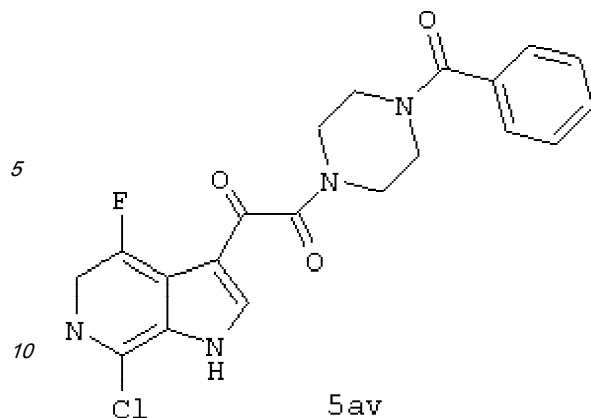
Соединение zz2' (500 мг, 3.16 ммоль) растворяют в оксихлориде фосфора (1.7 мл, 18.9 ммоль) и ДМФА (катализатор) при комнатной температуре. Реакцию нагревают до 110°C в течение 5 часов. Избыток POCl₃ удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (CHCl₃, 100%), что дает 176 мг продукта zz3'.

Соединение zz3' (140 мг, 0.79 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл) и охлаждают до -78°C под N₂. Добавляют по каплям бромид винилмагния (1.0M в этиловом эфире, 1.2 мл). После упомянутого добавления реакционную смесь выдерживают при -20°C в течение около 15 часов. Реакционную массу затем захлаживают насыщенным раствором NH₄Cl, экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO₄, концентрируют и хроматографируют, что дает около 130 мг соединения 1zz.

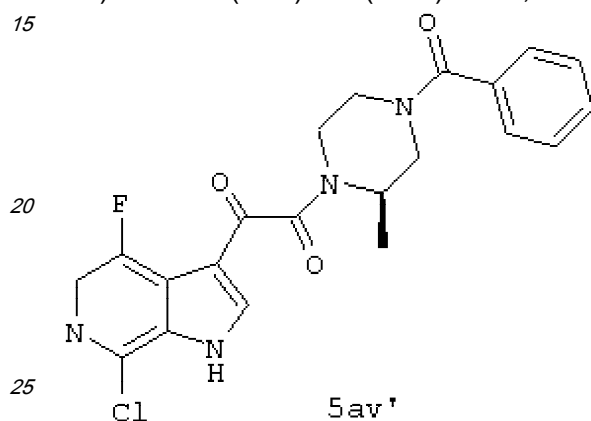
Химические реакции на схеме 3 обеспечивают производные, которые соответствуют общей формуле 5 и имеют 6-азакольцо и R₂=F и R₄=Cl. В особенности, реакция 2-хлор-5-фтор-3-нитропиридина с 3 эквивалентами винилмагнийбромида при использовании типичных условий, описанных здесь, обеспечивает получение 4-фтор-7-хлор-6-азаиндола с высоким выходом. Прибавление этого соединения к раствору треххлористого алюминия в дихлорметане при перемешивании при температуре окружающей среды в течение последующих 30 минут, а затем с хлорметил или хлорэтилоксалатом обеспечивают получение эфира. Гидролиз с KOH как стандартном процессе обеспечивает получение соли кислоты, которая реагирует с пиперазинами 4 (например, 1-бензоилпиперазин) в присутствии DEPBT в стандартных условиях, описанных здесь, что обеспечивает получение соединения 5, описанного выше. Соединение с бензоилпиперазиновым остатком представляет собой N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин, т.е. соединение, обозначенное 5av.

Соединение с (R)-метилбензоилпиперазиновым остатком представляет собой 5av' (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин, т.е. соединение, обозначенное 5av'.

Характеристики 5av N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин и 5av' (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(4-фтор-7-хлор-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин

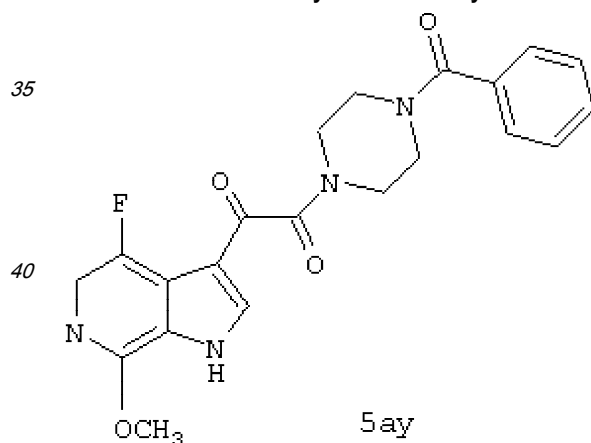


^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD): 8.40 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.46 (bc, 5H), 3.80-3.50 (м, 8H). LC/MS: (ES+) m/e (M+H) $^+$ =415, RT=1.247.

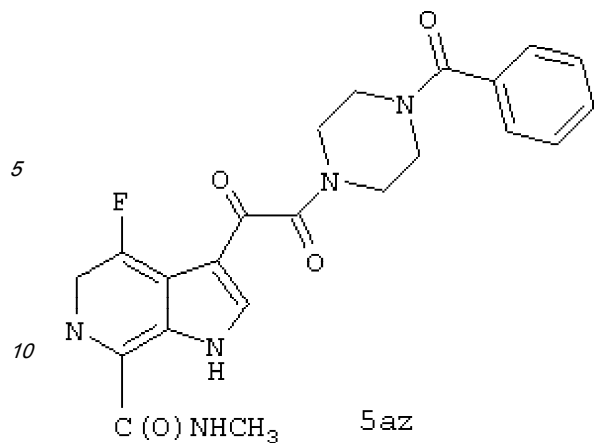


^1H ЯМР (500 мГц, CD_3OD): 8.42 (с, 1/2H), 8.37 (с, 1/2H), 8.03 (с, 1H), 7.71~7.45 (м, 5H), 4.72-3.05 (м, 7H), 1.45~1.28 (м, 3H). LC/MS: (ES+) m/e (M+H) $^+$ =429, RT=1.297. LC/MS колонка: YMC ODS-A C18 S7 3.0x50 мм. Начало %B=0, окончание %B=100, Градиент время=2 мин, Скорость потока=5 мл/мин. Длина волны=220 нм. Растворитель А=10% CH_3OH - 90% H_2O - 0.1% ТФК. Растворитель В=90% CH_3OH - 10% H_2O - 0.1% ТФК.

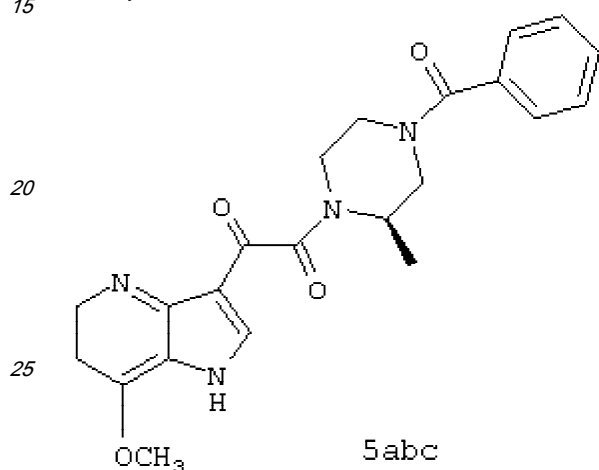
Аналогично могут быть получены соединения 5ау, 5аз, 5abc и 5abd



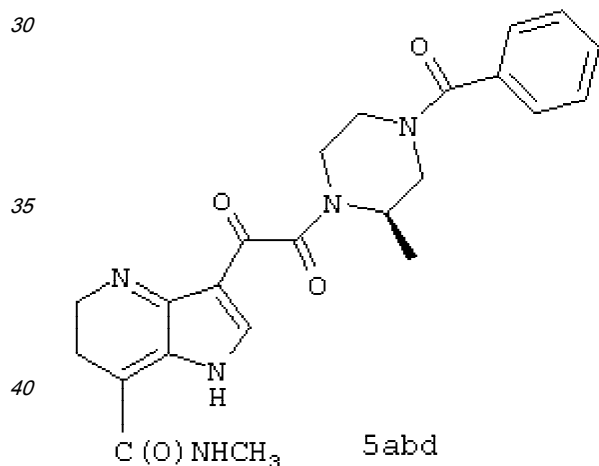
5ау N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-метокси-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин



5az N-(бензоил)-N'-[(4-фтор-7-(N-метилкарбоксамидо)-6-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин.



5abc (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-метокси-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин



5abd (R)-N-(бензоил)-3-метил-N'-[(7-(N-метилкарбоксамидо)-4-азаиндол-3-ил)-оксоацетил]-пиперазин.

45 Соединения по настоящему изобретению могут быть введены орально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудные инъекции или путем ингаляции), с помощью спрея или ректально в виде состава дозированной формы, содержащей подходящие фармацевтически-приемлемые носители, адъюванты и наполнители.

50 Так, в соответствии с настоящим изобретением также обеспечивается способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, таких как ВИЧ инфекция и СПИД. Лечение включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей фармацевтический носитель и

терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению.

Фармацевтическая композиция может быть в форме орально вводимых суспензий или таблеток: назальных спреев, стерильно приготовленных инъекций, например, в виде стерильных водных или масляных суспензий для инъекций или в виде суппозиторий.

5 В случае орального введения в виде суспензии указанные композиции готовят согласно известной из уровня техники технологии изготовления фармацевтических составов и могут содержать микрокристаллическую целлюлозу в качестве объемного наполнителя, алгиновую кислоту или алгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве связующего компонента и подсластители/отдушки, известные
10 из уровня техники. В качестве быстрорастворимых таблеток указанные соединения могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дикальций фосфат, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксипиенты, связующие, разрыхлители, расширители, разбавители и смазки, известные из уровня техники.

Растворы и суспензии для инъекций могут быть составлены согласно известному
15 уровню техники при использовании нетоксичных, парентерально приемлемых разбавителей или растворителей, таких как маннитол, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия или подходящих диспергирующих, смачивающих и суспендирующих агентов, таких как стерильные масла, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

20 Соединения по настоящему изобретению могут быть введены человеку орально в дозе, находящейся в интервале от 1 до 100 мг/кг веса человека, разделенной на части. Одна предпочтительная доза находится в интервале от 1 до 10 мг/кг веса тела при оральном приеме по частям. Другая предпочтительная доза находится в интервале от 1 до 20 мг/кг веса тела при приеме орально по частям. Должно быть понятно, однако, что уровень
25 конкретной дозы и частота ее введения любому пациенту может варьироваться в зависимости от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболической устойчивости и времени действия активного соединения, возраста больного, его общего здоровья, пола, диеты, пути и времени введения, степени экскреции, комбинации лекарств, серьезности заболевания и проводимой общей терапии.

30 Сокращения или альтернативные названия

	ТФК	Трифторуксусная кислота
	ДМФА	N,N-Диметилформамид
	ТГФ	Тetraгидрофуран
	CH ₃ OH	Метанол
35	Ether	Диэтилэтиловый эфир
	DMSO	Диметилсульфоксид
	EtOAc	Этилацетат
	Ac	Ацетил
	Bz	Бензоил
40	Me	Метил
	Et	Этил
	Pr	Пропил
	Pu	Пиридин
	Hunig's Base	N,N-Диизопропилэтиламин
	DEPBT	3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он
45	DEPC	диэтилцианофосфат
	DMP	2,2-диметоксипропан
	mCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
	Азаиндол	1H-пирролопиридин
	4-азаиндол	1H-пирроло[3,2-b]пиридин
	5-азаиндол	1H-пирроло[3,2-c]пиридин
50	6-азаиндол	1H-пирроло[2,3-c]пиридин
	7-азаиндол	1H-Пирроло[2,3-b]пиридин

ЦИТИРУЕМЫЕ ССЫЛКИПатентные документы

- 5 1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.
 2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase.
10 European Patent 530907.
 3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 / 01181.
 - 15 4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.
 5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropolyl 7-azaindol-S-ylcarboxyamides
20 as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa), (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-
25 пирролопирidine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.
- Другие публикации
6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations в the HIV-1 reverse transcriptase confer high-
30 level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989,246,1155-1158.
 7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997,
6, 471-474.
 8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, 2
35 (Supplement 3), 61-67.
 9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies в HIV-1
infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8), 1049-1061.
 - 40 10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations в retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5,129-142,.
 11. Vacca, J.P.; Condra, XH. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug
45 Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
 12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
 13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of
50 viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.

14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, **1998**, *51*, 1-31.
- 5 15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* **1999**, *10*, 285-314.
16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) в the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, **1998**, *38*, 153-179. (b) De Clercq, E.
10 Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) в the therapy of HIV infection. *IL. Farmaco*, **1999**, *54*, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-lrujo, J.J.; Alberdi, E.;
15 Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borrás, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 963-971.
- 20 18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genjn, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues
25 and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1 - methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1505-1508.
- 30 19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5*, 491-496.
- 35 20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse
40 transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.;
45 Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-6][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase ингибитор L-737,126. *Antiviral
50 Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 139-148.

22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, 5 **1997**, 50, 395-401.
23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 10 **1995**, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral пирроло [2,3-b] 15 pyridine derivatives. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 429-440.
25. (a) Mahadevan, I; Rasmussen, M. Synthesis of пирролоpyridines (Azaindoles). *J. Met. Chem.*, **1992**, 29, 359-367. (b) Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, J. S.; Cottrell, 20 I. F.; Wright, S. H. B. A convenient method for the preparation of 5-, 6- and 7-azaindoles and their derivatives. *Synthesis*, **1996**, 877-882. (c) Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J. The Synthesis of 7-Alkoxyindoles. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 611-617.
- 26.- Sakamoto, T; Kondo, Y; Iwashita, S; Yamanaka, H Condensed Heteroaromatic Ring 25 Systems. XII. Synthesis of Indole Derivatives from Ethyl 2-Bromocarbanilates. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1823-1828
27. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of 30 organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 1206-1209.
28. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5- 35 cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism в 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1987**, 100-106.
29. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3- 40 (Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett*, **1999**, 1, 91-93.
30. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1- 45 aroylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, 50 S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric

- Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate в the preparation of the HIV protease ингибитор Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoilation of Dianions: Preparation of mono-Benzoilated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7661-7662. (e) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoilation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4740-4742.
31. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 134-137.
32. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1- p-D-ribofuranosyl-1H-пирроло[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
33. (a) Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-пирроло[2,3-б]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-пирроло[2,3-о]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4045-4048. (b) Wozniak, M.; Grzegozek, M. Amination of 4-nitroquinoline with liquid methylamine/Potassium Permanganate *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1998**, 837-840.
34. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substitutents *alpha* to the heteronitrogen atom of furo[2,3-J>]-, -[3.2-*b*]-, -[2.3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, 901-907.
35. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-пирроло[2,3-б]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, **1992**, 661-663.
36. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-б]pyridine 7-oxide (1). *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, 13, 1197-1200.
37. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XXIII [1]. Synthesis and Reactions of Chloropyridine Derivatives of Furo[2,3nb]-, -[2,3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 925-929.
38. Hayashida, M.; Honda, H.; Hamana, M. Deoxygenative 2-Alkoxylation of Quinoline 1-Oxide. *Heterocycles* **1990**, 31, 1325-1331.
39. Miura, Y.; Takaku, S.; Fujimura, Y.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-Fused quinolines from 3-Substituted Quinoline 1-Oxide. Part 1. *Heterocycles* **1992**, 34, 1055-1063.

40. Solekhova, M.A.; Kurbatov, Yu. V. A New Reaction of Reductive Amination of Quinoline N-Oxide with 2-Aminopyridine. *Zh. Org. Khim.* **1996**, 32, 956.
- 5 41. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines.- *J. Het. Chem.*, **1994**, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides.
- 10 Part II, *Heterocycles*, **1993**, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283(11), 22-34.
- 15 42. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P., Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-b]pyridine system. *Synth. Comm.*, **1992**, 22, 2349-2355.
43. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, **1976**, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 2230-2233.
- 20 44. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991,23,627-631.
- 25 45. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of пирролоpyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7337-7352.
- 30 46. (a) Sakamoto, T.; Ohsawa, K. Palladium-catalyzed cyanation of aryl and heteroaryl iodides with copper(I) cyanide. *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1* **1999**, 2323-2326. (b) Halley, F.; Sava, X. Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1199-1207. (c) Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y. The Synthesis of Benzofuroquinolines. X. Some Benzofuro[3,2-c]isoquinoline Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1517-1519. (d) Funhoff, D. J. H.; Staab, H. A. Cyclo[d.e.d.e.d.e.d.e.d.e.d.e.]decaakisbenzene, a New Cycloarene. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*
- 35 40 **1986**, 25, 742.
47. Klimesova, V.; Otcenasek, M.; Waisser, K. Potential antifungal agents. Synthesis and activity of 2-alkylthiopyridine-4-carbothioamides. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 389-395.
- 45 48. Katritzky, A.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P. J. Synthesis and Reactivity of 2,6-Diamino-4-methyl-3-pyridinecarbonitrile. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 979-984.
49. (a) Miletin, M.; Hartl, J.; Machacek, M. Synthesis of Some Anides of 2-Alkyl-4-pyridinecarboxylic Acids and Their Photosynthesis-Inhibiting Activity. *Collect. Czech. Chem.*
- 50

Commun. **1997**, 62, 672-678. (b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. **XVII** [1]. Cyanation, Chlorination and Nitration of Furo[3,2-b]pyridine *N*-Oxide. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1051-1056. (c) El Hadri, A.; Leclerc, G. A Convenient Synthesis of cis-4-(Sulfomethyl)-piperidine-2-carboxylic Acid: NMR Assignment. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 631-635.

50. (a) Heirtzler, F. R. Preparation of Non-Symmetrical 2,3-Bis-(2,2'-oligopyridyl)pyrazines via 1,2-Disubstituted Ethanones. *Synlett.* **1999**, 1203-1206. (b) Norrby, T.; Roerje, A.; Zhang, L.; Aakermark, B. Regioselective Functionalization of 2,2'-Bipyridine and Transformations into Unsymmetric Ligands for Coordination Chemistry. *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 77-85.

51. (a) Sitsun'van; Borisova, E. Ya.; Golovkov, P. V.; Burdelev, O. T.; Guzeneva, N. A.; Cherkashin, M. I.; Tolstikov, G. A. *Zh Org Khim* **1995**, 31, 1169-1172. (b) Reich, S. H.; Melnick, M.; Pino, M. J.; Fuhry, M. A. M.; Trippe, A. J.; Appelt, K.; Davies, J. F. II; Wu, B.-W.; Musick, L. Structure-Based Design and Synthesis of Substituted 2-Butanols as Nonpeptidic Inhibitors of HIV Protease: Secondary Amide Series. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2781-2794. (c) Salfetnikova, Yu. N.; Vasil'ev, A. V.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* **1998**, 34, 888-894.

52. (a) Oki, A. R.; Morgan, R. J. An Efficient Preparation of 4,4'-Dicarboxy-2,2'-bipyridine. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 4093-4097. (b) Garelli, N.; Vierling, P. Synthesis of New Amphiphilic Perfluoroalkylated Bipyridines. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3046-3051. (c) Koyama, J.; Ogura, T.; Tagahara, K. Diels-Alder Reaction of 1,2,3-Triazine with Aldehyde Enamine. *Heterocyc/es* 1994, 38, 1595-1600.

53. (a) Yasuda, M.; Boger, D. L. Streptonigrin and Lavendacymin Partial Structures. Preparation of 7-Amino-2-(2'-pyridyl)quinoline-5,8-quinone-6'-carboxylic Acid: A Probe for the Minium, Potent Pharmacophore of the Naturally Occurring Antitumor-Antibiotics. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 1253-1260. (b) Levine, R.; Sneed, J. K. The Relative Reactivities of the Isomeric Methyl Pyridinecarboxylate в the Acylation of Certain Ketones. The Synthesis of (3-Diketones Containing Pyridine Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5614-5616. (c) Hoemann, M. Z.; Melikian-Badalian, A.; Kumarave, G.; Hauske, J. R. Solid-Phase Synthesis of Substituted Quinoline and Isoquinoline Derivatives Using Heterocyclic N-oxide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4749-4752.

54. (a) Norman, M. H.; Navas, F. Ill; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C. Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Carboxamides as Potential Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4692-4703. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. A Simple Preparation of Amides from Acids and Amines by Heating of Their Mixture. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2761-2770. (c) Strekowski, L.; Gulevich, Y.; Baranowski, T.C.; Parker, A. N.; Kiselyov, A. S.; Lin, S.-Y.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D. Synthesis and Structure-DNA Binding Relationship Analysis of DNA Triple-Helix Specific Intercalators. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3980-3983. (d) Shi, G.; Takagishi, S.; Schlosser, M. Metalated Fluoropyridines and Fluoroquinolines as Reactive Intermediates: New Ways for Their Regioselective Generation. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1129-1134.

55. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, **1994**, 68, 654-660.

56. Clark, G. J.; Deady, L.W. "Synthetic Uses of the Sequential Ring Positional Reactivity в Pyridin-3-ol and Derivatives" *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 927-932.

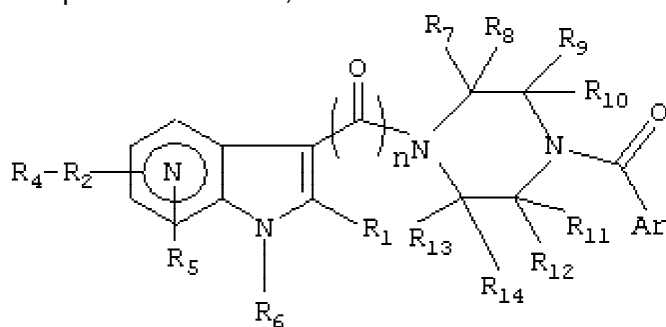
57. Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. "Pyrrole chemistry. XXII. A "one-pot" synthesis of some 4-acylpyrrole-2-carboaldehydes from pyrrole" *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2527-2530.

58. Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. " A General Synthetic Route for 1 -Substituted 4-Oxygenated p-Carbolines (Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds 41)" *Tetrahedron*, **1997**, 53(5), 1593-1606.

59. Marfat, A. ; and Robinson, R. P. ; "Azaoxindole Derivatives" *US. Patent* 5,81 1,432 1998.

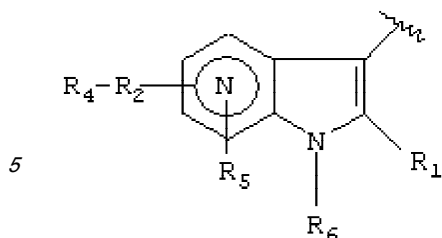
Формула изобретения

1. Производное азаиндола формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,

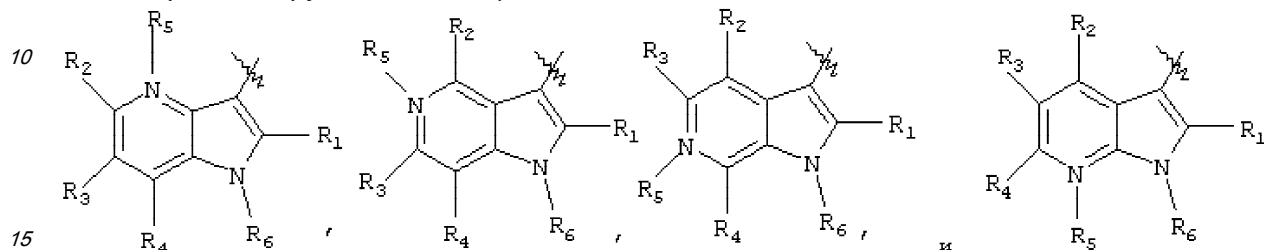


I

где



выбирают из группы, состоящей из



R_1, R_2, R_3, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, галогена, -CN, фенила, нитро, $OC(O)R_{15}$, $C(O)R_{15}$, $C(O)OR_{16}$, OR_{19} , SR_{20} и $NR_{21}R_{22}$;

R_{15} независимо выбран из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил и C_2 - C_6 алкенил;

R_{16}, R_{19} и R_{20} каждый независимо выбран из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил, C_{1-6} алкил, замещенный от одного до трех атомами галогена;

R_{21} и R_{22} каждый независимо выбран из группы, включающей H, OH, C_1 - C_6 алкил;

R_5 представляет собой $(O)_m$, где m имеет значение 0 или 1;

n имеет значение 1 или 2;

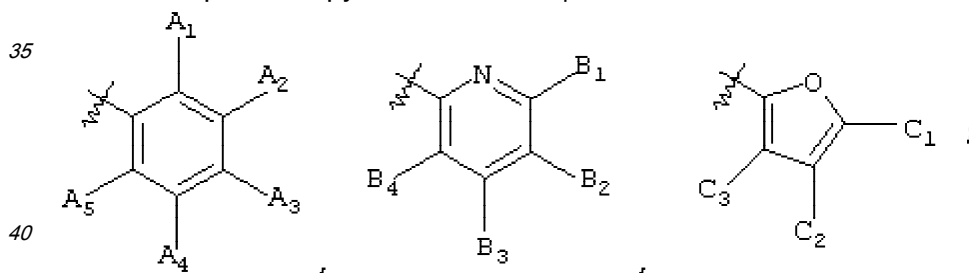
R_6 выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 алкенил, $C(O)R_{24}$, $C(O)OR_{25}$; при условии, что атомы углерода, которые содержат углерод-углеродную двойную связь указанного C_3 - C_6 алкенила не являются точкой присоединения к азоту, к которому присоединен R_6 ;

R_{24} выбирают из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила;

R_{25} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

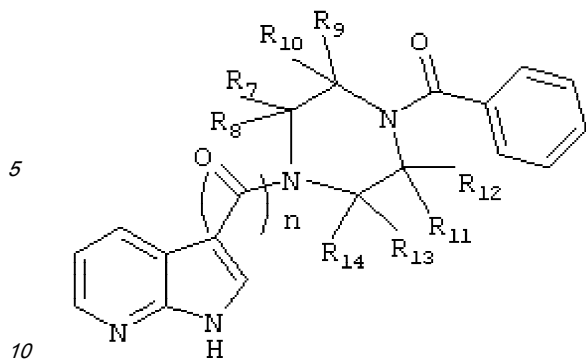
$R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ и R_{14} каждый независимо выбран из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил;

Ar выбирают из группы, включающей



$A_1, A_2, A_3, A_4, A_5, B_1, B_2, B_3, B_4, C_1, C_2, C_3$ каждый независимо выбран из группы, включающей H, галоген, C_1 - C_6 алкил, -CN, нитро, N_3 .

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i, и 5ai как определено ниже



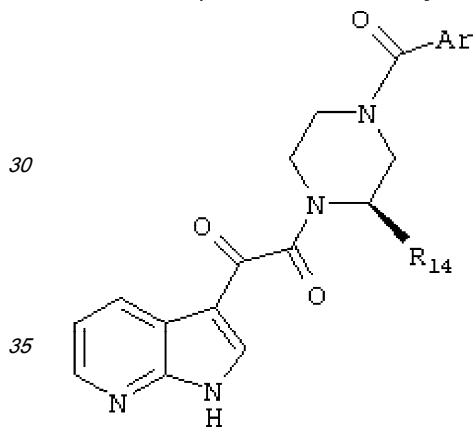
Соединение #	n	R
5a	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(R)-Me
5b	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et
5c	1	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et
5d	2	R ₇₋₁₄ =H
5e	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Me
5f	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(S)-Me
5g	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =Et
5h	2	R ₇₋₁₂ =H, R ₁₃ =R ₁₄ =Me
5i	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₃ =H, R ₉ =R ₁₄ =Me
5ai	2	R ₇₋₈ =R ₉₋₁₃ =H, R ₁₄ =Me

15

20

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 5j, 5k и 5l как определено ниже

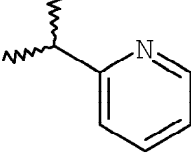
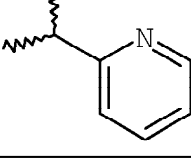
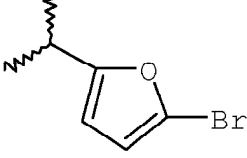
25



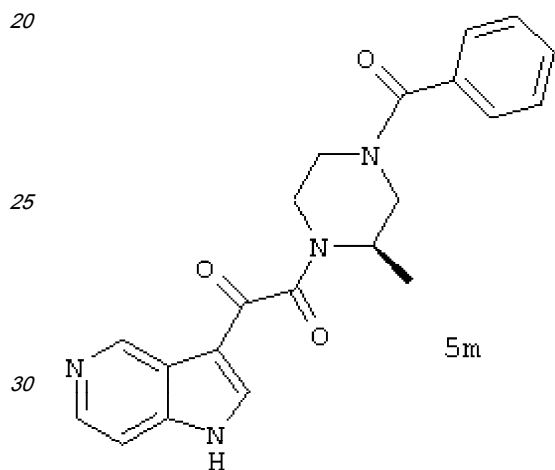
40

45

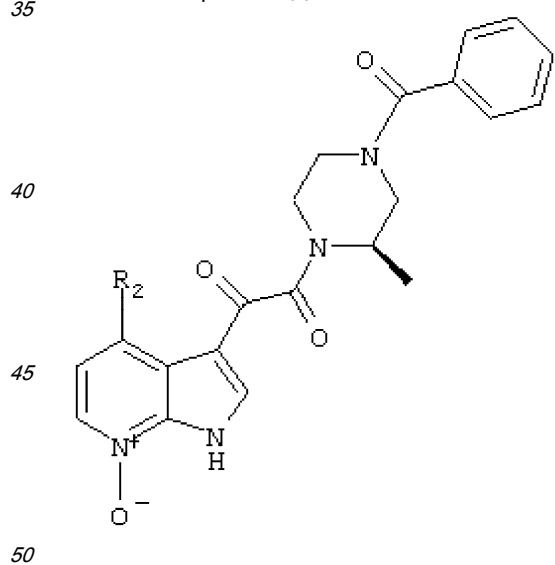
50

Соединение #	R ₁₄	Ar
5j	H	
5k	(R)-Me	
5l	(R)-Me	

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу 5m, представленную ниже

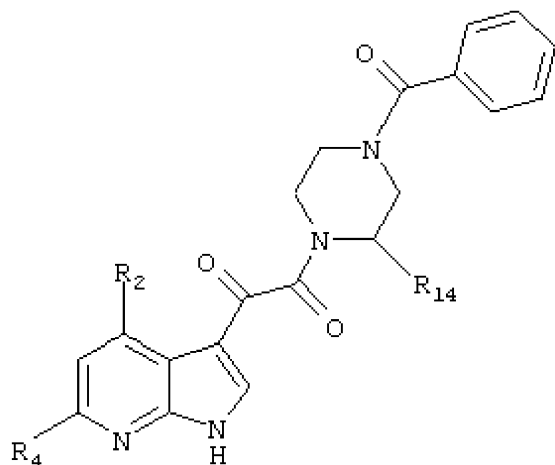


5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 8a, 15a, 16a, 16d и 16e, определенные ниже



Соединение #	R ₂
8a	H
15a	NO ₂
16a	OMe
16d	OEt
16e	SPr

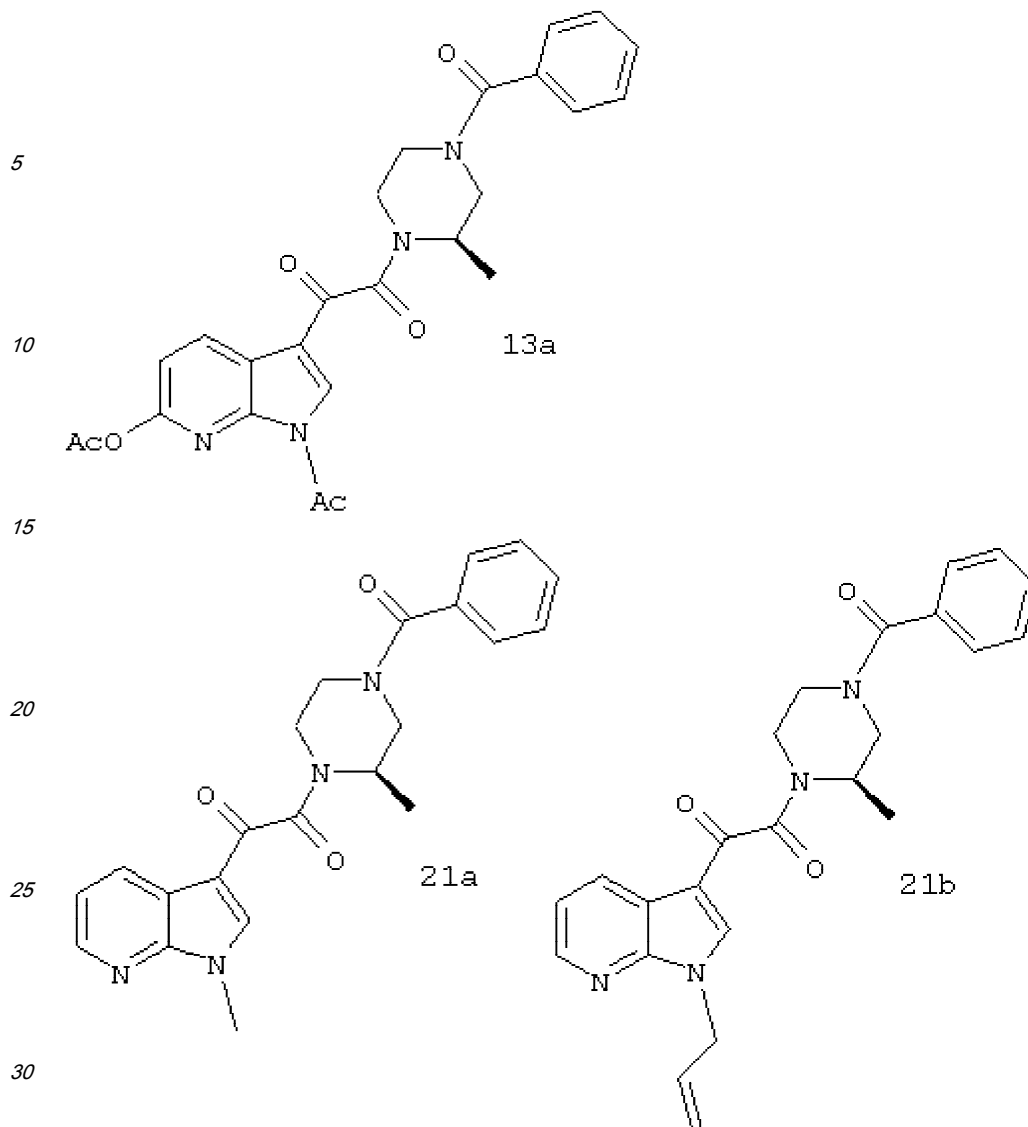
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 9a, 9b, 10a, 11a, 11b, 11c, 12a, 14a, 17a-17f, 18a, 19a и 20a, определенные ниже



Соед. #	R ₂	R ₄	R ₁₄
9a	Cl	H	(R)-Me
9b	H	Cl	(R)-Me
10a	NO ₂	F	(R)-Me
11a	H (когда R ₄ =Me), Me (когда R ₄ =H)	Me (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =Me)	(R)-Me
11b	H (когда R ₄ =Ph), Ph (когда R ₄ =H)	Ph (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =Ph)	(R)-Me
11c	H (когда R ₄ =винил), Винил (когда R ₄ =H)	Винил (когда R ₂ =H), H (когда R ₂ =Винил)	(R)-Me
12a	H	CN	(R)-Me
14a	H	OH	(R)-Me
17a	OMe	H	(H)-Me
17d	OMe	H	(S)-Me
17e	OMe	H	Me
17b	OCH ₂ CF ₃	H	(R)-Me
17c	O-i-Pr	H	(R)-Me
17f	H	PrS	(R)-Me
18a	NO ₂	H	(R)-Me
19a	NHOH	H	(R)-Me
20a	NH ₂	H	(R)-Me

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R₂ представляет собой -OMe, R₄ представляет собой водород и R₁₄ представляет собой (R)-метил.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 13a, 21a, и 21b, определенные ниже



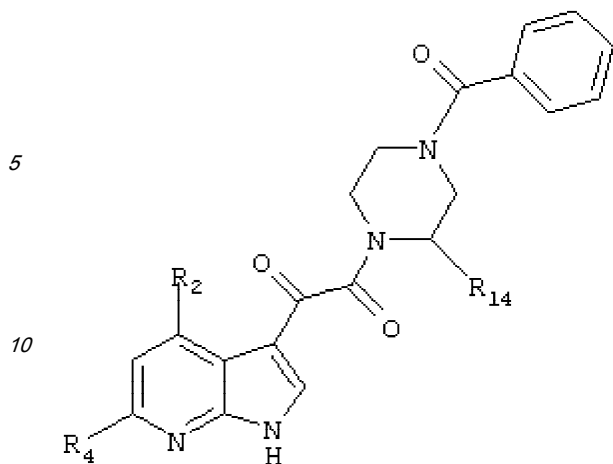
9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо выбран из группы, включающей H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OiPr$, $-OnPr$, галоген, CN, NO_2 , C_1 - C_6 алкил, $NHOH$, NH_2 , Ph, SR_{20} и $N(CH_3)_2$.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n имеет значение 2; R_1 выбирают из группы, включающей H, C_1 - C_6 алкил и $CH_2CH=CH_2$; и R_5 представляет собой $(O)_m$, где m имеет значение 0.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} каждый независимо является H или CH_3 , в котором при условии, что один или два члена группы R_7 - R_{14} представляют собой CH_3 и оставшиеся члены группы R_7 - R_{14} являются H.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором один из членов группы A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , B_1 , B_2 , B_3 , B_4 , C_1 , C_2 , C_3 , выбирают из группы, включающей водород, галоген и amino и оставшиеся члены группы A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , B_1 , B_2 , B_3 , B_4 , C_1 , C_2 , C_3 , представляют собой водород.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, формулы



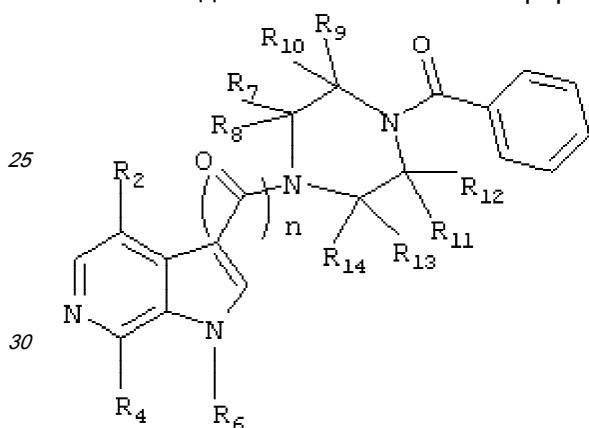
15 где R_2 выбирают из группы, включающей H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OPr$, галоген, CN, NO_2 и $NHON$;

R_4 выбирают из группы, включающей H, -галоген, $-CN$ и гидроксид; и

R_{14} представляет собой CH_3 или H.

14. Соединение по п.1, в котором R_4 выбирают из группы, включающей OH, CN, галоген, $-OCOCH_3$ и C_1-C_6 алкил.

20 15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, формулы



где R_2 выбирают из группы, включающей H, F, Cl, Br, OMe, CN или OH;

35 R_4 выбирают из группы, включающей H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, $-Cl$, OMe, CN, OH, Ph фенил или $-C(O)CH_3$;

n имеет значение 2;

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} каждый независимо является H или CH_3 , при условии, что 0-2 члена группы R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} могут быть метилом и остальные члены группы R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} являются H;

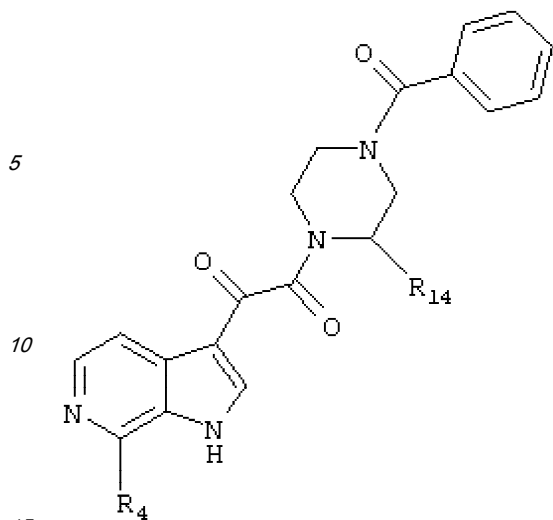
40 и

R_6 представляет собой водород или метил.

16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 5p, 5r, 5s, 5q, 5t, 5u, 5v и 27с, определенные ниже

45

50

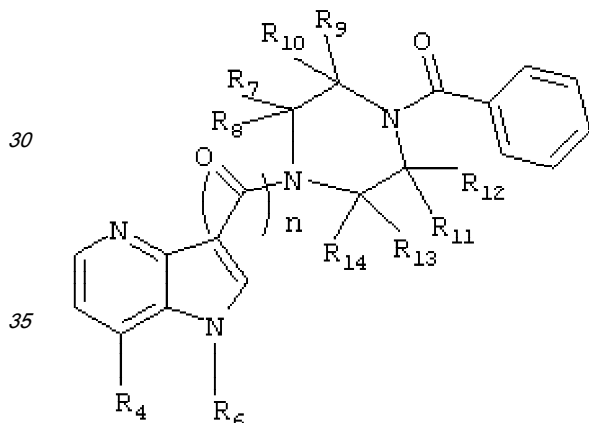


20

Соед. #	R	R ₁₄
5p	H	H
5r	H	(R)-Me
5s	H	(S)-Me
5q	H	Me
5t	Cl	H
5u	Cl	(R)-Me
5v	OMe	(R)-Me
27c	NMe ₂	(R)-Me

25

17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы



40 где R₄ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, Cl, OMe, CN, OH, фенил и -C(O)CH₃;

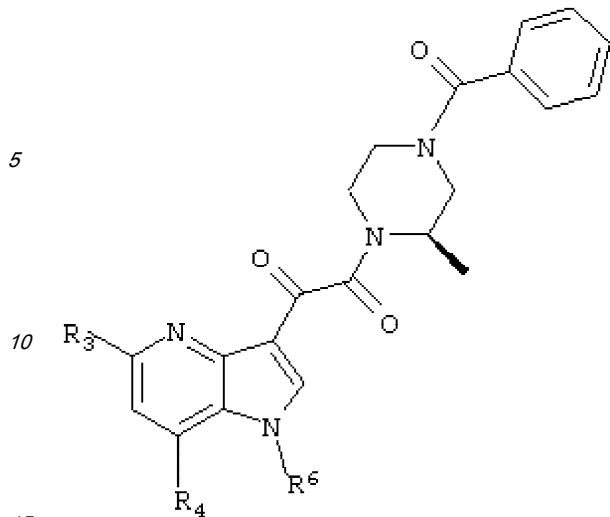
n представляет собой 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый является независимо H или CH₃, при условии, что 0-2 членов группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄, могут быть CH₃, а остальные члены группы R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ являются H; и

45 R₆ представляет собой H или CH₃.

18. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, включающей соединения 5w, 5x, 5y, 5z и 5ак, определенные ниже

50



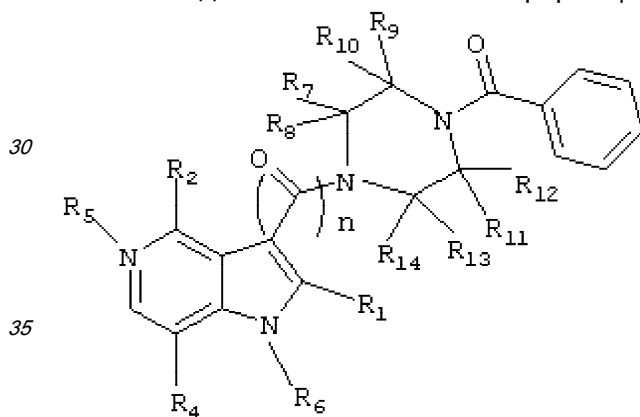
20

Соединение #	R ₃	R ₄	R ₆
5w	H	H	H
5x	H	Me	H
5y	H	Cl	H
5z	H	OMe	Me
5ak	Cl	Me	H

19. Соединение по п.15, в котором R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ являются H; и R₂ является - OMe.

20. Соединение по п.15, в котором R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ являются H.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы



где R₂ представляет собой H, F, Cl, Br, OMe, CN или OH;

R₄ выбирают из группы, включающей H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, Cl, OMe, CN, OH, фенил и -C(O)CH₃;

n имеет значение 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ каждый независимо является H или CH₃, при условии, что вплоть до двух других заместителей могут быть метилом;

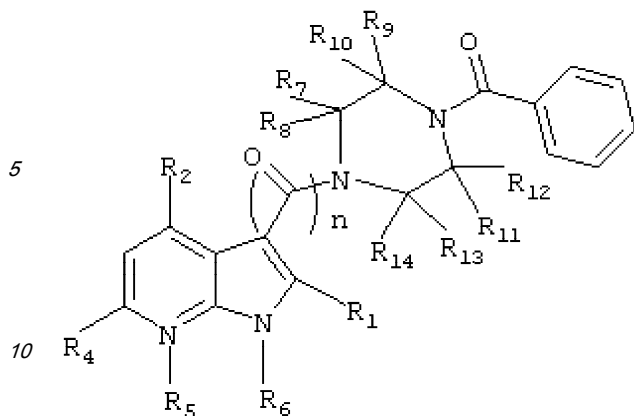
R₁ представляет собой водород;

R₅ является незамещенным; и

R₆ представляет собой водород или метил.

22. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы

50



где R_2 представляет собой H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OPr$, галоген, CN, NO_2 или $NHOH$;

R_4 представляет собой H, -галоген, $-CN$ или гидроксид;

15 один или два члена R_7-R_{14} представляют собой метил и оставшиеся члены представляют собой водород;

n имеет значение 2;

R_1 представляет собой водород;

R_5 представляет собой $(O)_m$, где m представляет собой 0; и

20 R_6 представляет собой водород, метил или аллил.

25

30

35

40

45

50