



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011101140/04, 21.06.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
21.06.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
22.06.2005 US 60/692,960;  
28.10.2005 US 60/731,528Номер и дата приоритета первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2008100933 22.06.2005

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2012 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.10.2015 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 0002234705, A1,11.03.1941 . RU  
2125981,C1, 10.02.1999 . RU  
2382766,C2,27.02.2010 . US 0006559166,B1,  
06.05.2003

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, дом 11,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лыу

(72) Автор(ы):

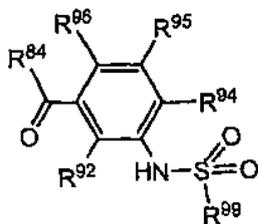
ИБРАХИМ Прабха Н. (US),  
АРТИС Дин Р. (US),  
БРЕМЕР Райан (US),  
МАМО Шумейе (US),  
НЕСПИ Марика (US),  
ЖАНГ Чао (US),  
ЖАНГ Джиажонг (US),  
ЖУ Йонг-Лианг (US),  
ЦАЙ Джеймс (US),  
ХЕРТ Клаус-Питер (US),  
БОЛЛАГ Гидеон (US),  
СПЕВАК Уэйн (US),  
ЧО Ханна (US),  
ДЖИЛЛЕТ Сэмьюэл Дж. (US),  
ВУ Гуоксиам (US),  
ЖУ Хонгъяо (US),  
ШИ Шенгхуа (US)

(73) Патентообладатель(и):

ПЛЕКССИКОН, ИНК (US)

(54) ПИРРОЛО[2,3-б]ПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
ПРОТЕИНКИНАЗ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению  
формулы VIIa:

Формула VIIa

где: R<sup>84</sup> выбран из группы, состоящей из  
водорода, C<sub>1-6</sub>алкокси, и -Cl; R<sup>92</sup>, R<sup>94</sup>, R<sup>95</sup> и R<sup>96</sup>  
независимо выбраны из группы, состоящей изводорода, галогена, и фторозамещенного  
C<sub>1-6</sub>алкила; R<sup>99</sup> выбран из группы, состоящей из  
C<sub>1-6</sub>алкила, возможно замещенного фенила,  
тиофена и -NR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>, где заместители фенила  
выбираются из галогена и фторозамещенного  
C<sub>1-6</sub>алкила; и R<sup>79</sup> и R<sup>80</sup> независимо представляют  
собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, или R<sup>79</sup> и R<sup>80</sup>  
объединены с атомом азота, к которому они  
присоединены, с образованием 5-7-членного  
гетероциклоалкила, в котором от 1 до 3 атомов  
углерода замещено гетероатомами O, S или N.Указанные соединения активны в отношении  
протеинкиназ. 24 з.п. ф-лы, 2 табл., 59 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 307/02* (2006.01)  
*C07D 333/20* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011101140/04, 21.06.2006

(24) Effective date for property rights:  
21.06.2006

Priority:

(30) Convention priority:  
22.06.2005 US 60/692,960;  
28.10.2005 US 60/731,528

Number and date of priority of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
2008100933 22.06.2005

(43) Application published: 20.07.2012 Bull. № 20

(45) Date of publication: 20.10.2015 Bull. № 29

Mail address:

119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, dom 11,  
"Goulingz Internehsnl Ink.", T.N. Lyu

(72) Inventor(s):

**IBRAKhIM Prabkha N. (US),**  
**ARTIS Din R. (US),**  
**BREMER Rajan (US),**  
**MAMO Shumeje (US),**  
**NESPI Marika (US),**  
**ZhANG Chao (US),**  
**ZhANG Dzhiazhong (US),**  
**ZhU Jong-Liang (US),**  
**TsAJ Dzhejms (US),**  
**KhERT Klaus-Piter (US),**  
**BOLLAG Gideon (US),**  
**SPEVAK Uehjn (US),**  
**ChO Khanna (US),**  
**DZhILLET Sehm'juehl Dzh. (US),**  
**VU Guoksiam (US),**  
**ZhU Khong'jao (US),**  
**ShI Shengkhoa (US)**

(73) Proprietor(s):

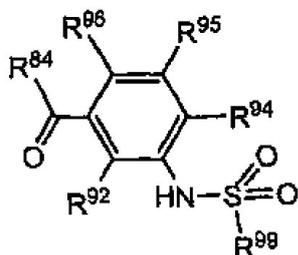
**PLEKSSIKON, INK (US)**

(54) **PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of  
formula VIIa:



VIIa ,

where: R<sup>84</sup> is selected from a group consisting of  
hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkoxy, and -Cl; R<sup>92</sup>, R<sup>94</sup>, R<sup>95</sup> and R<sup>96</sup>  
are independently selected from a group consisting of

hydrogen, halogen and fluoro-substituted C<sub>1-6</sub>alkyl;  
R<sup>99</sup> is selected from a group consisting of C<sub>1-6</sub>alkyl,  
optionally substituted phenyl, thiophene and -NR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>,  
where the phenyl substitutes are selected from halogen  
and fluoro-substituted C<sub>1-6</sub>alkyl; and R<sup>79</sup> and R<sup>80</sup> are  
independently hydrogen or C<sub>1-6</sub>alkyl, or R<sup>79</sup> and R<sup>80</sup>  
are combined with a nitrogen atom with which they are  
bonded to form a 5-7-member heterocycloalkyl in which  
1-3 carbon atoms are substituted with O, S or N  
heteroatoms.

EFFECT: said compounds are active with respect  
to protein kinase.

25 cl, 2 tbl, 59 ex

## Родственные заявки на патенты

В данной заявке на изобретение заявлено преимущество предварительной заявки на патент США №60/692960, поданной 22 июня 2005 года, и предварительной заявки на патент США №60/731528, поданной 28 октября 2005 года, которые обе включены здесь 5 путем ссылки во всей их полноте для всех целей.

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к киназам и соединениям, которые модулируют киназы, и их применениям. Конкретные воплощения охватывают симптомы заболеваний, которые подлежат лечению путем модуляции киназной активности с помощью 10 соединений по настоящему изобретению.

## Предпосылки изобретения

Предложенная здесь информация предназначена исключительно для облегчения читательского понимания. Никакая предложенная информация, а также процитированные ссылки не признаются в качестве предшествующего уровня техники 15 для настоящего изобретения. Каждая из процитированных здесь ссылок включена во всей полноте.

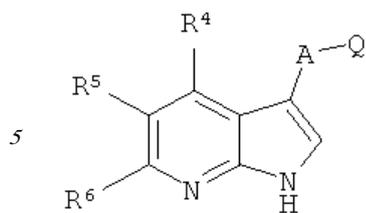
Рецепторные протеинкиназы регулируют ключевые каскады сигнальной трансдукции, которые контролируют или вовлечены в контроль множества физиологических функций, включающих клеточный рост и пролиферацию, дифференцировку клеток, клеточное 20 развитие, клеточное деление, клеточную адгезию, стрессовую реакцию, краткосрочный опосредованный контактом аксональное управление, регуляцию транскрипции, аберрантный митогенез, ангиогенез, аномальные межклеточные взаимодействия эндотелиальных клеток или взаимодействия эндотелиальных клеток с матриксом в процессе развития сосудов, воспаление, лимфогематопозитическую активность стволовых 25 клеток, защитный иммунитет против специфических бактерий, аллергическую астму, аномальные тканеспецифические реакции на активацию пути трансдукции сигнала JNK, клеточную трансформацию, память, апоптоз, конкурентную зависимость от активности синаптическую модификацию в нейромышечном синапсе, иммунологическое опосредование заболевания и регуляцию кальция. Сами по себе множество 30 специфических болезненных состояний ассоциируются с аномальной регуляцией протеинкиназ. Соответственно, существует необходимость в данной области в дополнительных соединениях и способах их применения для модуляции рецепторных протеинкиназ при лечении различных заболеваний.

Данная заявка на изобретение относится к следующим опубликованным заявкам на 35 патенты: WO 2004024895, US 20040142864, WO 2004078923, US 20050170431, WO 2005028624, US 20050164300 и WO 2005062795, каждая из которых включена здесь путем ссылки во всей полноте, включая все описания, графические материалы и таблицы, и для всех целей.

## Краткое изложение сущности изобретения

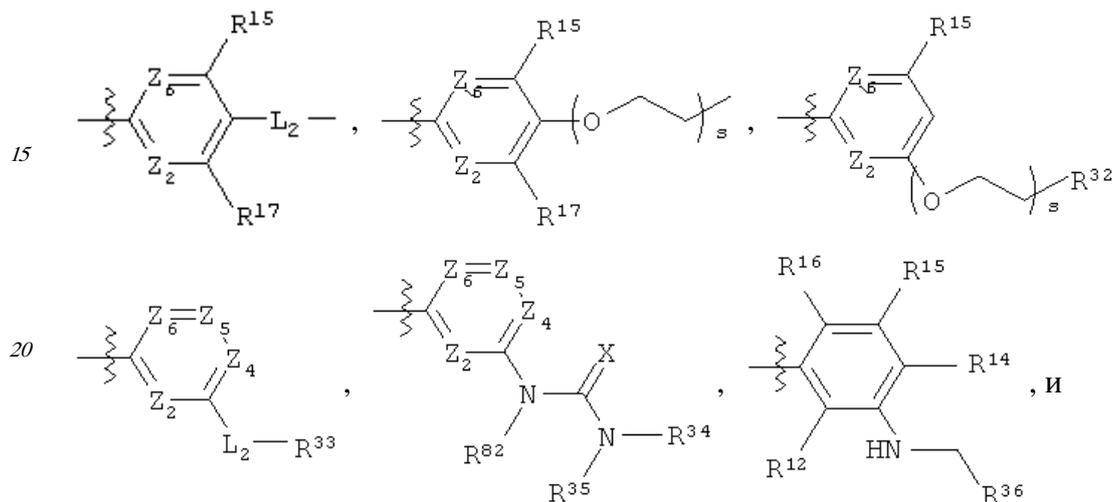
Настоящее изобретение относится к соединениям, активным в отношении 40 протеинкиназ вообще, включающих, но не ограничивающихся этим, B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 и/или Kit, включающих любые мутации этих киназ, и к их применению в лечении заболеваний и состояний, ассоциированных с регуляцией активности данных киназ. В частности, изобретение относится к соединениям формулы 45 III, как описано ниже. Таким образом, в изобретении предложены новые применения соединений для терапевтических способов, включающих модуляцию протеинкиназ, а также новые соединения, которые могут быть использованы для терапевтических способов, включающих модуляцию протеинкиназ.

Соединения формулы III имеют следующую структуру:



Формула III

10 все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где:  
Q имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



35 в которой  $\text{---}\overset{\sim}{\sim}\text{---}$  указывает место присоединения Q к A из формулы III;

$Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ;  $Z_4$  представляет собой N или  $CR^{14}$ ;  $Z_5$  представляет собой N или  $CR^{15}$ ;  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ ;

$L_2$  выбран из группы, состоящей из  $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,

40  $-(CR^{10}R^{11})_p-O-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-S-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-C(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-C(S)-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)_2-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-C(O)NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-C(S)NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-S(O)NR^{25}-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}C(O)-(CR^{10}R^{11})_q-$ ,  $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}C(S)-(CR^{10}R^{11})_q-$  и  $-(CR^{10}R^{11})_p-NR^{25}S(O)_2-(CR^{10}R^{11})_q-$ ;

p и q независимо равны 0, 1 или 2, но при условии, что по меньшей мере одно из p и q равно 0;

s равно 1 или 2;

X представляет собой O или S;

A выбран из группы, состоящей из -O-, -S-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> при каждом своем появлении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, где алкильная(ые) цепь(и) низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино или ди-алкиламино возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH,

-NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода алкильной цепи, связанному с O алкоксигруппы, S тиоалкила или N моно- или ди-алкиламино, представляет собой фтора; или

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(S)R<sup>7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NHR<sup>7</sup>, -C(S)NHR<sup>7</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, где алкильная(ые) цепь(и) низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино или ди-алкиламино возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода алкильной цепи, связанному с O алкоксигруппы, S тиоалкила или N моно- или ди-алкиламино, представляет собой фтора, и при условии, что когда R<sup>1</sup> представляет собой низший алкил, тогда любое замещение по атому углерода из низшего алкила, связанному с N из -NR<sup>1</sup>-, представляет собой фтора, и где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним

заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с N из -C(O)NHR<sup>7</sup>, -C(S)NHR<sup>7</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, представляет собой фторо, где алкильная(ые) цепь(и) низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино или ди-алкиламино возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода алкильной цепи, связанному с O алкоксигруппы, S тиаалкила или N моно- или ди-алкиламино, представляет собой фторо, и где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> и R<sup>47</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>R<sup>26</sup> и -LR<sup>26</sup>;

L при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из -(алк)<sub>a</sub>-S-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-O-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(O)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(S)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-S(O)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-OC(bo)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(O)O-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-OC(S)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(S)O-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(O)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-C(S)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(O)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(S)-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>S(O)<sub>2</sub>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(O)O-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(S)O-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-OC(O)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-OC(S)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(O)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-, -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>C(S)NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>- и -(алк)<sub>a</sub>-NR<sup>25</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-(алк)<sub>b</sub>-;

a и b независимо равны 0 или 1;

"алк" представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен или C<sub>1-3</sub>алкилен, замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, где низший алкил или алкильная(ые) цепь(и) низшего алкокси, низшего алкилтио, моно-алкиламино или ди-алкиламино возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода алкильной цепи, связанному с O алкоксигруппы, S тиаалкила или N моно- или ди-алкиламино, представляет собой фторо;

$R^{25}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$R^{26}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из водорода, но при условии, что атом водорода не связан ни с каким из  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $C(O)$  или  $C(S)$  из  $L$ , возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{26}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с  $N$ ,  $S$ ,  $O$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $C(O)$  или  $C(S)$  из  $L$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{26}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с  $N$ ,  $S$ ,  $O$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $C(O)$  или  $C(S)$  из  $L$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$R^{10}$  и  $R^{11}$  при каждом своем появлении независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила и низшего алкила, возможно замещенного одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

любые два из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  на одном и том же или соседних атомах углерода объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, а любые другие из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила и низшего алкила, возможно замещенного одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$R^8$  и  $R^9$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио и фторозамещенного низшего алкилтио;

$R^{17}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила и  $-OR^{18}$ ;

$R^{31}$  и  $R^{33}$  независимо выбраны из группы, состоящей из возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, возможно замещенного циклоалкила и возможно замещенного гетероциклоалкила;

$R^{36}$  выбран из группы, состоящей из замещенного метила, возможно замещенного  $C_{2-6}$ -алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{36}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с  $S(O)_2$  из  $S(O)_2R^{36}$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{36}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с  $S(O)_2$  из  $S(O)_2R^{36}$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-NR^{19}R^{20}$ ;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{37}$  и  $R^{38}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{37}$  или  $R^{38}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с N из  $NR^{19}R^{20}$ ,  $NR^{37}R^{35}$  или  $NR^{37}R^{38}$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{37}$  или  $R^{38}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с N из  $NR^{19}R^{20}$ ,  $NR^{34}R^{35}$  или  $NR^{37}R^{38}$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила; или

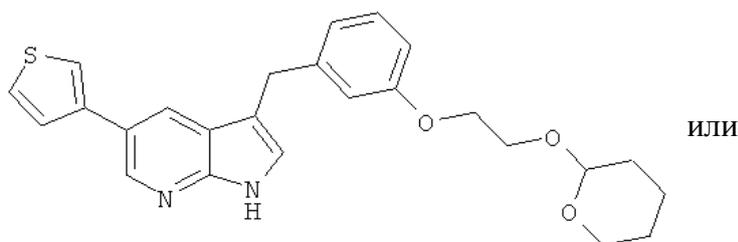
$R^{34}$  и  $R^{35}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил; или

$R^{37}$  и  $R^{38}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил;

$R^{32}$  выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-OR^{18}$ ;

$R^{82}$  выбран из водорода или низшего алкила; и

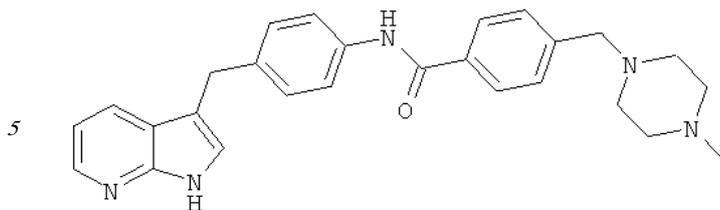
$R^{18}$  представляет собой водород или возможно замещенный низший алкил; но при условии, что соединение не представляет собой 3-{3-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]бензил}-5-тиофен-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, который имеет структуру:



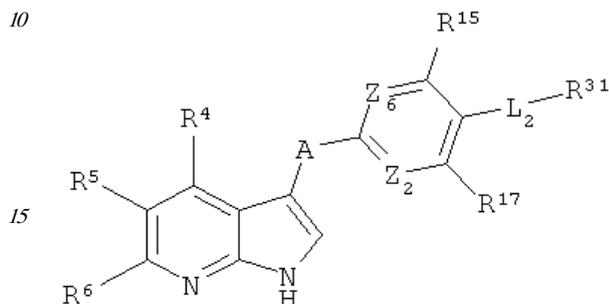
или

4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-N-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)фенил]

бензамид, который имеет структуру:



В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIa:



Формула IIIa

20 все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где A, L<sub>2</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>31</sup> являются такими, как определено для формулы III.

25 В некоторых воплощениях соединений формулы IIIa R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, A представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>-, R<sup>17</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо-, и R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

30

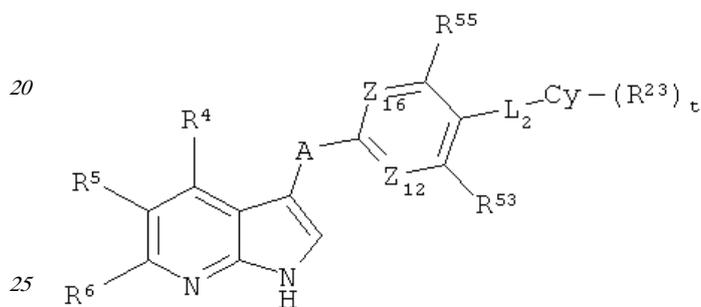
35

40 В некоторых воплощениях соединений формулы IIIa R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, A представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, R<sup>17</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо-, R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила,

45

низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси,  $Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ,  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, и  $R^5$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $NR^{21}R^{22}$ , где  $R^{21}$  представляет собой водород или низший алкил, и  $R^{22}$  представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь  $R^5$ ,  $R^{21}$  или  $R^{22}$ , в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIb:



Формула IIIb

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры,  
где:

$A_1$  представляет собой -O-,  $-CR^{40}R^{41}$ -,  $-C(O)$ - или  $-NR^{48}$ -;

$Z_{12}$  представляет собой N или  $CR^{52}$ ;

$Z_{16}$  представляет собой N или  $CR^{56}$ ;

$R^{40}$  и  $R^{41}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

$R^{40}$  и  $R^{41}$  объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$L_3$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{48}$ -,  $-S$ -,  $-O$ -,  $-NR^{48}CH(R^{49})$ -,  $-SCH(R^{49})$ -,

$-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}-$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{NR}^{48}-$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{S}-$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})-$   
и  $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2-$ ;

$\text{R}^{53}$  и  $\text{R}^{55}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена фторо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшим алкокси, фторозамещенным низшим алкокси, низшим алкилтио, фторозамещенным низшим алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино или циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с  $-\text{O}-$  низшего алкокси, представляет собой фторо;

$\text{R}^{52}$  и  $\text{R}^{56}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

$\text{R}^{49}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила;

$\text{C}_y$  выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$\text{R}^{39}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арила, гетероарила и  $\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ , где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $\text{R}^{23}$ ;

$\text{R}^{50}$  представляет собой водород или низший алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$\text{R}^{51}$  представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $\text{R}^{23}$ ;

$\text{R}^{23}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^{57}$ ,  $-\text{SR}^{57}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ , галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $\text{R}^{23}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{SR}^{58}$

,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ , галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

<sup>5</sup>  $\text{R}^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-\text{OR}^{57}$ ,  $-\text{SR}^{57}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ , представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $\text{R}^{57}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-\text{OH}$ ,

$-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{SR}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ , галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$\text{R}^{58}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{SR}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ , представляет собой фторо;

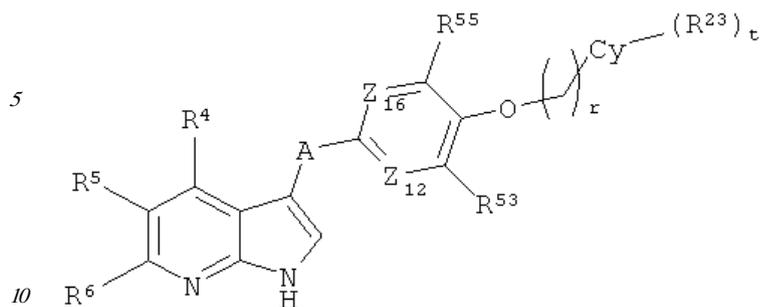
$\text{R}^{48}$  при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

<sup>35</sup> В некоторых воплощениях соединений формулы IIIb A<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ .

В некоторых воплощениях A<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ , и  $\text{R}^{53}$  и  $\text{R}^{55}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси. В некоторых воплощениях L<sub>3</sub> представляет собой  $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ ,  $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$  или  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ , предпочтительно  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ . В некоторых воплощениях A<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ , и L<sub>3</sub> представляет собой  $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ ,  $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$  или  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ , предпочтительно  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ .

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIr:



Формула IIIr

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры,

где:

A<sub>1</sub> представляет собой -O-, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-, -C(O)- или -NR<sup>48</sup>-;

Z<sub>22</sub> представляет собой N или CR<sup>62</sup>;

Z<sub>26</sub> представляет собой N или CR<sup>66</sup>;

r равно 0, 1 или 2;

R<sup>40</sup> и R<sup>41</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

R<sup>40</sup> и R<sup>41</sup> объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup>, R<sup>65</sup> и R<sup>66</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо;

Su выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

R<sup>39</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арила, гетероарила и NR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино,

ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{50}$  представляет собой водород или низший алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$R^{51}$  представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{23}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)2R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -C(O)R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{23}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -C(O)R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{57}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -C(O)R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{58}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего

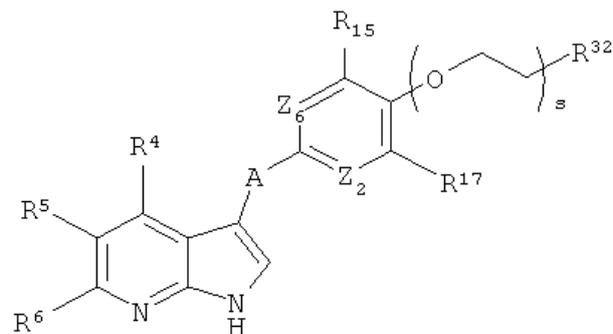
алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{58}$ ,  $-SR^{58}$ ,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-C(O)OR^{58}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{58}$  или  $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ , представляет собой фторо;

$R^{48}$  при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях соединений формулы III A<sub>1</sub> представляет собой  $-CR^{40}R^{41}$ - или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ . В некоторых воплощениях A<sub>1</sub> представляет собой  $-CR^{40}R^{41}$ - или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ , и  $R^{62}$ ,  $R^{64}$ ,  $R^{65}$  и  $R^{66}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобной структурной формулой IIIc:



Формула IIIc

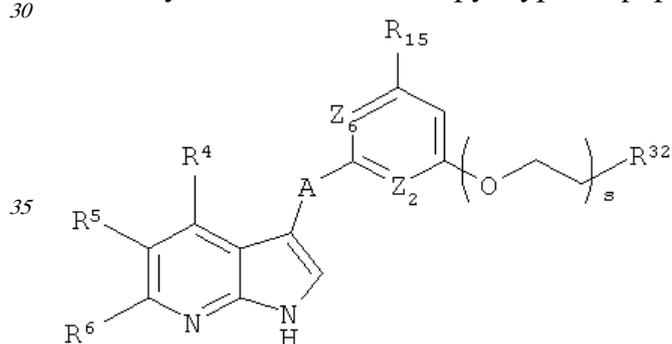
все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где A, s, Z<sub>2</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>32</sup> являются такими, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIc R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, A представляет собой  $-O-$ ,  $-CR^aR^b-$ ,  $-NR^1-$  или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ , более предпочтительно  $-CH_2-$ , R<sup>17</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с  $-O-$  низшего алкокси, представляет собой фторо, и R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIc R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой

водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, R<sup>17</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно  
 5 замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH-, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода,  
 10 связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо-, R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила,  
 15 низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, и R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой водород или низший алкил, и R<sup>22</sup> представляет собой водород,  
 20 низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь R<sup>5</sup>, R<sup>21</sup> или R<sup>22</sup>, в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH-, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино,  
 25 ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где R<sup>32</sup> представляет собой возможно замещенный низший алкил или -OR<sup>18</sup>, где R<sup>18</sup> является таким, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой III<sub>n</sub>:



40                    Формула III<sub>n</sub>

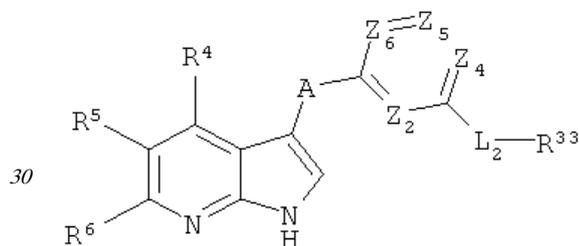
все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где А, s, Z<sub>2</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>32</sup> являются такими, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединений формулы III<sub>n</sub> R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой  
 45 водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, более предпочтительно -CH<sub>2</sub>-, и R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего

алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIc R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, и R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой водород или низший алкил, и R<sup>22</sup> представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь R<sup>5</sup>, R<sup>21</sup> или R<sup>22</sup>, в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где R<sup>32</sup> представляет собой возможно замещенный низший алкил или -OR<sup>18</sup>, где R<sup>18</sup> является таким, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIo:



Формула IIIo

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где А, L<sub>2</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>33</sup> являются такими, как определено для формулы III.

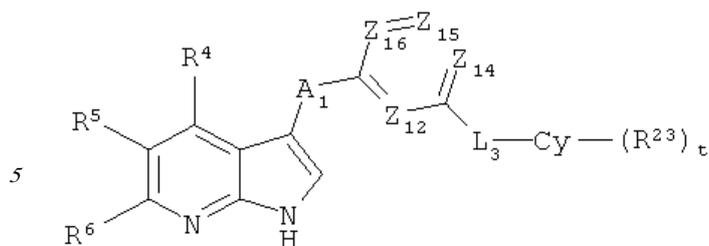
В некоторых воплощениях соединений формулы IIIo R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>4</sub> представляет собой N или CR<sup>14</sup>, Z<sub>5</sub> представляет собой N или CR<sup>15</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода,

связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо.

В некоторых воплощениях соединений формулы Шо R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>-  
 5 или -C(O)-, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>4</sub> представляет собой N или CR<sup>14</sup>, Z<sub>5</sub> представляет собой N или CR<sup>15</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно  
 10 замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо, и R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно  
 15 замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой водород или низший алкил, и R<sup>22</sup> представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь R<sup>5</sup>, R<sup>21</sup> или R<sup>22</sup>, в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси  
 20 возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях соединений формулы Шо R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, А представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>-  
 30 или -C(O)-, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>4</sub> представляет собой N или CR<sup>14</sup>, Z<sub>5</sub> представляет собой N или CR<sup>15</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси и R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила,  
 35 низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой водород или низший алкил, и R<sup>22</sup> представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь R<sup>5</sup>, R<sup>21</sup> или R<sup>22</sup>, в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси  
 40 возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях соединения формулы Ш имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой Шq:



Формула IIIc

10 все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры,  
где:

$A_1$  представляет собой -O-,  $-CR^{40}R^{41}$ -,  $-C(O)$ - или  $-NR^{48}$ -;

$Z_{12}$  представляет собой N или  $CR^{52}$ ;

15  $Z_{14}$  представляет собой N или  $CR^{54}$ ;

$Z_{15}$  представляет собой N или  $CR^{55}$ ;

$Z_{16}$  представляет собой N или  $CR^{56}$ ;

20  $R^{40}$  и  $R^{41}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

25  $R^{40}$  и  $R^{41}$  объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

30  $L_3$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{48}$ -,  $-S$ -,  $-O$ -,  $-NR^{48}CH(R^{49})$ -,  $-SCH(R^{49})$ -,  $-OCH(R^{49})$ -,  $-C(O)NR^{48}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}$ -,  $-CH(R^{49})NR^{48}$ -,  $-CH(R^{49})O$ -,  $-CH(R^{49})S$ -,  $-NR^{48}C(O)$ - и  $-NR^{48}S(O)_2$ -;

40  $R^{54}$  и  $R^{55}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшим алкокси, фторозамещенным низшим алкокси, низшим алкилтио, фторозамещенным низшим алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино или циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо;

45  $R^{52}$  и  $R^{56}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

$R^{49}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила;

Су выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^{39}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арила, гетероарила и  $NR^{50}R^{51}$ , где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{50}$  представляет собой водород или низший алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$R^{51}$  представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{23}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -C(O)R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{23}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -C(O)R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{57}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН,

$-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{SR}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ , галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

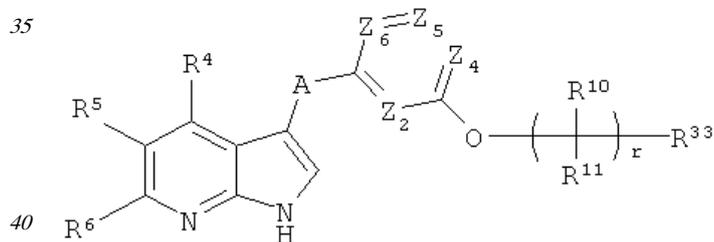
$\text{R}^{58}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{SR}^{58}$ ,  $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ , представляет собой фторо;

$\text{R}^{48}$  при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIq  $\text{A}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ . В некоторых воплощениях  $\text{A}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ , и  $\text{R}^{54}$  и  $\text{R}^{55}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси. В некоторых воплощениях  $\text{L}_3$  представляет собой  $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ ,  $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$  или  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ , предпочтительно  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ . В некоторых воплощениях  $\text{A}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{CH}_2-$ , и  $\text{L}_3$  представляет собой  $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$ ,  $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$  или  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ , предпочтительно  $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$ .

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобной структурной формулой IIIId:



Формула IIIId

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где  $\text{A}$ ,  $\text{Z}_2$ ,  $\text{Z}_4$ ,  $\text{Z}_5$ ,  $\text{Z}_6$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  и  $\text{R}^{33}$  являются такими, как определено для формулы III, и r равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIId  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^6$  представляют собой водород,  $\text{A}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ ,  $-\text{NR}^1-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$

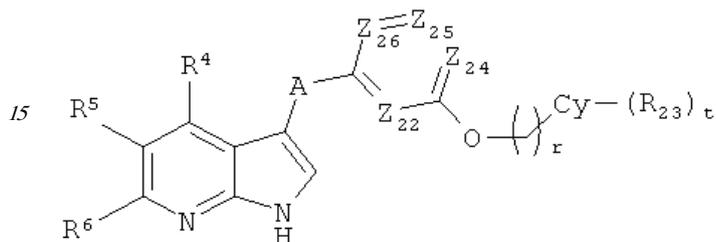
или -C(O)-,  $Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ,  $Z_4$  представляет собой N или  $CR^{14}$ ,  $Z_5$  представляет собой N или  $CR^{15}$ ,  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ , и  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо.

В некоторых воплощениях соединений формулы III d  $R^4$  и  $R^6$  представляют собой водород, А представляет собой -O-,  $-CR^aR^b$ -,  $-NR^1$ - или -C(O)-, предпочтительно  $-CH_2$ - или -C(O)-,  $Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ,  $Z_4$  представляет собой N или  $CR^{14}$ ,  $Z_5$  представляет собой N или  $CR^{15}$ ,  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ , и  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила, и  $R^5$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $NR^{21}R^{22}$ , где  $R^{21}$  представляет собой водород или низший алкил, и  $R^{22}$  представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь в  $R^5$ ,  $R^{21}$  или  $R^{22}$ , в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях соединений формулы III d  $R^4$  и  $R^6$  представляют собой водород, А представляет собой -O-,  $-CR^aR^b$ -,  $-NR^1$ - или -C(O)-, предпочтительно  $-CH_2$ - или -C(O)-,  $Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ,  $Z_4$  представляет собой N или  $CR^{14}$ ,  $Z_5$  представляет собой N или  $CR^{15}$ ,  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ , и  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила, и  $R^5$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного

арила, возможно замещенного гетероарила и  $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ , где  $\text{R}^{21}$  представляет собой водород или низший алкил, и  $\text{R}^{22}$  представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь в  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{21}$  или  $\text{R}^{22}$ , в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобшей структурной формулой IIIe:



Формула IIIe

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где:

$\text{A}_1$  представляет собой -O-,  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  или  $-\text{NR}^{48}-$ ;

$\text{Z}_{22}$  представляет собой N или  $\text{CR}^{62}$ ;

$\text{Z}_{24}$  представляет собой N или  $\text{CR}^{64}$ ;

$\text{Z}_{25}$  представляет собой N или  $\text{CR}^{65}$ ;

$\text{Z}_{26}$  представляет собой N или  $\text{CR}^{66}$ ;

t равно 0, 1 или 2;

$\text{R}^{40}$  и  $\text{R}^{41}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо-, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

$\text{R}^{40}$  и  $\text{R}^{41}$  объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$\text{R}^{62}$ ,  $\text{R}^{64}$ ,  $\text{R}^{65}$  и  $\text{R}^{66}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо-, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по

алкильному атому углерода, связанному с -О- низшего алкокси, представляет собой фторо;

Су выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

5  $R^{39}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, арила, гетероарила и  $NR^{50}R^{51}$ , где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего  
10 алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{50}$  представляет собой водород или низший алкил, возможно замещенный одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН,  
15 -NN<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$R^{51}$  представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно  
20 замещены одним или более чем одним независимым заместителем  $R^{23}$ ;

$R^{23}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>,  
25 -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -C(O)R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-  
30 алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{23}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>,  
35 -, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -C(O)R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила,  
40 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому  
45 углерода, связанному с O, S или N из -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{57}$

или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, -C(O)R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

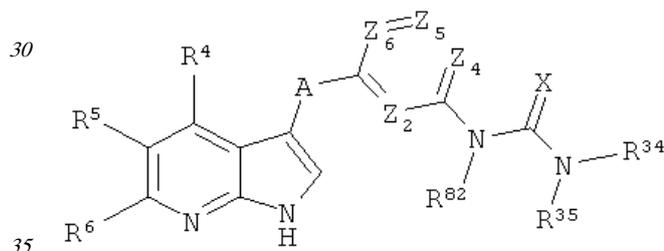
R<sup>58</sup> при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из -OR<sup>58</sup>, -SR<sup>58</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, -C(O)OR<sup>58</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>58</sup>, представляет собой фторо;

R<sup>48</sup> при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и

t равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIe A<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-. В некоторых воплощениях A<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, и R<sup>62</sup>, R<sup>64</sup>, R<sup>65</sup> и R<sup>66</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIf:



Формула IIIf

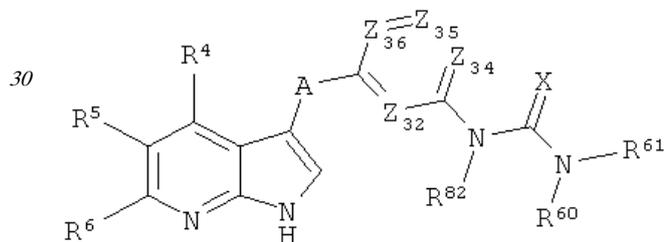
все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где A, Z<sub>2</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup> и R<sup>82</sup> являются такими, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIf R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, A представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>4</sub> представляет собой N или CR<sup>14</sup>, Z<sub>5</sub> представляет собой N или CR<sup>15</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей

из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -О- низшего алкокси, представляет собой фторо.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIf R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, А представляет собой -О-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, Z<sub>2</sub> представляет собой N или CR<sup>12</sup>, Z<sub>4</sub> представляет собой N или CR<sup>14</sup>, Z<sub>5</sub> представляет собой N или CR<sup>15</sup>, Z<sub>6</sub> представляет собой N или CR<sup>16</sup>, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -О- низшего алкокси, представляет собой фторо, и один из R<sup>34</sup> и R<sup>35</sup> выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила, а другой из R<sup>34</sup> и R<sup>35</sup> представляет собой водород или низший алкил, или R<sup>34</sup> и R<sup>35</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIg:



Формула IIIg

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где:

A<sub>1</sub> представляет собой -О-, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-, -C(O)- или -NR<sup>48</sup>-;

Z<sub>32</sub> представляет собой N или CR<sup>72</sup>;

Z<sub>34</sub> представляет собой N или CR<sup>74</sup>;

Z<sub>35</sub> представляет собой N или CR<sup>75</sup>;

Z<sub>36</sub> представляет собой N или CR<sup>76</sup>;

X представляет собой O или S;

R<sup>48</sup> при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил;

$R^{40}$  и  $R^{41}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

$R^{40}$  и  $R^{41}$  объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

$R^{72}$ ,  $R^{74}$ ,  $R^{75}$  и  $R^{76}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила и низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -О- низшего алкокси, представляет собой фторо;

$R^{67}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероароила, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OR<sup>68</sup>, -SR<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(O)R<sup>68</sup>, -C(S)R<sup>68</sup>, -C(O)OR<sup>68</sup>, -C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)R<sup>68</sup> и -S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>;

один из  $R^{60}$  и  $R^{61}$  представляет собой низший алкил, фторозамещенный низший алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>70</sup>, а другой из  $R^{60}$  и  $R^{61}$  представляет собой водород или низший алкил;

или  $R^{60}$  и  $R^{61}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил;

$R^{68}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из -OR<sup>68</sup>, -SR<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(O)R<sup>68</sup>, -C(S)R<sup>68</sup>, -C(O)OR<sup>68</sup>, -C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)R<sup>68</sup> или -S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, возможно замещенного

низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из -OR<sup>68</sup>, -SR<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(O)R<sup>68</sup>, -C(S)R<sup>68</sup>, -C(O)OR<sup>68</sup>, -C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)R<sup>68</sup> или -S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$R^{69}$  представляет собой водород или возможно замещенный низший алкил;

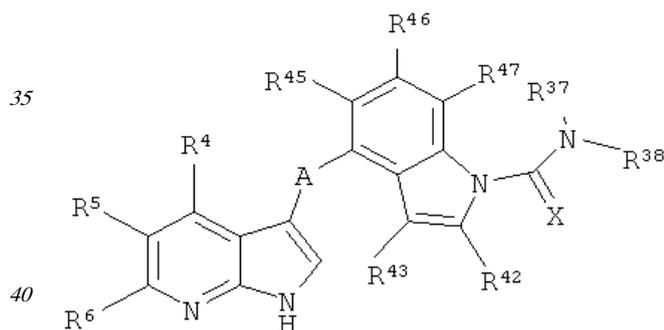
$R^{70}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила; и

$R^{82}$  представляет собой водород или низший алкил.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIg A<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIg A<sub>1</sub> представляет собой -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, и  $R^{67}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>68</sup>, -SR<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(O)R<sup>68</sup>, -C(S)R<sup>68</sup>, -C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, -S(O)R<sup>68</sup> и -S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIh:



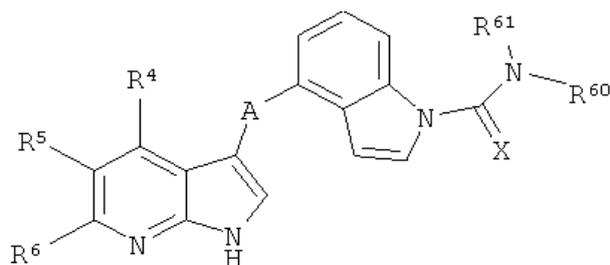
Формула IIIh

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где A, X,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  и  $R^{47}$  являются такими, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIh  $R^4$  и  $R^6$  представляют собой водород, A представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>-

или -C(O)-, и R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> и R<sup>47</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкила, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или предпочтительно все из R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> и R<sup>47</sup> представляют собой водород.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIi:



Формула IIIi

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где:

A<sub>1</sub> представляет собой -O-, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-, -C(O)- или -NR<sup>48</sup>-;

X представляет собой O или S;

R<sup>48</sup> при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил;

R<sup>40</sup> и R<sup>41</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фторо, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино; или

R<sup>40</sup> и R<sup>41</sup> объединены с образованием 3-7-членного моноциклического циклоалкила или 5-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, где моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

R<sup>67</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OR<sup>68</sup>, -SR<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(O)R<sup>68</sup>, -C(S)R<sup>68</sup>, -C(O)OR<sup>68</sup>, -C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(O)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>C(S)NR<sup>69</sup>R<sup>68</sup>, -NR<sup>69</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>69</sup>S

$(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  и  $-S(O)_2R^{68}$ ;

один из  $R^{60}$  и  $R^{61}$  представляет собой низший алкил, фторозамещенный низший алкил или  $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ , а другой из  $R^{60}$  и  $R^{61}$  представляет собой водород или низший алкил;

или  $R^{60}$  и  $R^{61}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил;

$R^{68}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  или  $-S(O)_2R^{68}$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  или  $-S(O)_2R^{68}$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$R^{69}$  представляет собой водород или возможно замещенный низший алкил; и

$R^{70}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила.

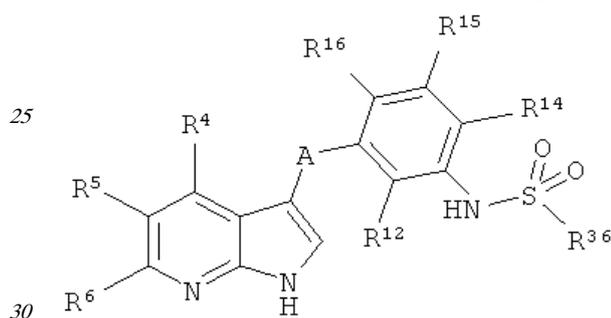
В некоторых воплощениях соединений формулы III A<sub>1</sub> представляет собой  $-CR^{40}R^{41}$ - или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ .

В некоторых воплощениях соединений формулы III A<sub>1</sub> представляет собой  $-CR^{40}R^{41}$ - или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ , и  $R^{67}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила,  $-CN$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_3$ ,  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  и  $-S(O)_2R^{68}$ .

В некоторых воплощениях соединений формулы III A<sub>1</sub> представляет собой  $-CR^{40}R^{41}$ -

или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, более предпочтительно -C(O)-, R<sup>67</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, где R<sup>21</sup> представляет собой водород или низший алкил, и R<sup>22</sup> представляет собой водород, низший алкил, возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и где алкильная цепь в R<sup>67</sup>, R<sup>21</sup> или R<sup>22</sup>, в случае низшего алкила, или алкильная цепь низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и один из R<sup>60</sup> и R<sup>61</sup> представляет собой низший алкил или фторозамещенный низший алкил, а другой из R<sup>60</sup> и R<sup>61</sup> представляет собой водород или низший алкил. В некоторых воплощениях A<sub>1</sub> представляет собой -C(O)-, R<sup>67</sup> представляет собой возможно замещенный арил или возможно замещенный гетероарил, и один из R<sup>60</sup> и R<sup>61</sup> представляет собой низший алкил или фторозамещенный низший алкил, а другой из R<sup>60</sup> и R<sup>61</sup> представляет собой водород или низший алкил.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIj:



Формула IIIj

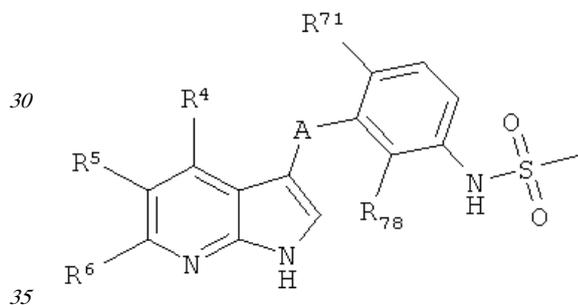
все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где A, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>36</sup> являются такими, как определено для формулы III.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIj R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляют собой водород, A представляет собой -O-, -CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -NR<sup>1</sup>- или -C(O)-, предпочтительно -CH<sub>2</sub>- или -C(O)-, и R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо, предпочтительно, когда R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> представляют собой водород, более предпочтительно, когда R<sup>12</sup> представляет собой фторо, R<sup>16</sup> представляет

собой водород, фторо или хлоро, и  $R^{14}$  и  $R^{15}$  представляют собой водород.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIj  $R^4$  и  $R^6$  представляют собой водород, А представляет собой -O-,  $-CR^aR^b-$ ,  $-NR^1-$  или  $-C(O)-$ , предпочтительно  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила и низшего алкокси, где алкильная цепь низшего алкила или низшего алкокси возможно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, -ОН,  $-NH_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с -O- низшего алкокси, представляет собой фторо, предпочтительно, когда  $R^{14}$  и  $R^{15}$  представляют собой водород, более предпочтительно, когда  $R^{12}$  представляет собой фторо,  $R^{16}$  представляет собой водород, фторо или хлоро, и  $R^{14}$  и  $R^{15}$  представляют собой водород, и  $R^{36}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, и  $-NR^{19}R^{20}$ , где  $R^{19}$  и  $R^{20}$  являются такими, как определено для формулы III, и где один из  $R^{19}$  и  $R^{20}$  представляет собой водород или возможно замещенный низший алкил, а другой из  $R^{19}$  и  $R^{20}$  выбран из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила.

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой IIIk:



Формула IIIk

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры,

где:

$A_1$  представляет собой -O-,  $-CR^{40}R^{41}-$ ,  $-C(O)-$  или  $-NR^{48}-$ ;

$R^{81}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила, -ОН,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)$

$\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ ;

$\text{R}^{71}$  и  $\text{R}^{78}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена,  $\text{C}_{1-3}$ -алкила и фтора, замещенного  $\text{C}_{1-3}$ -алкилом;

$\text{R}^{77}$  выбран из группы, состоящей из замещенного метила, возможно замещенного  $\text{C}_{2-6}$ -алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-\text{NR}^{79}\text{R}^{80}$ , где метил замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$\text{R}^{68}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $\text{R}^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-\text{OR}^{68}$ ,  $-\text{SR}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $\text{R}^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-\text{OR}^{68}$ ,  $-\text{SR}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$\text{R}^{69}$  представляет собой водород или возможно замещенный низший алкил; и

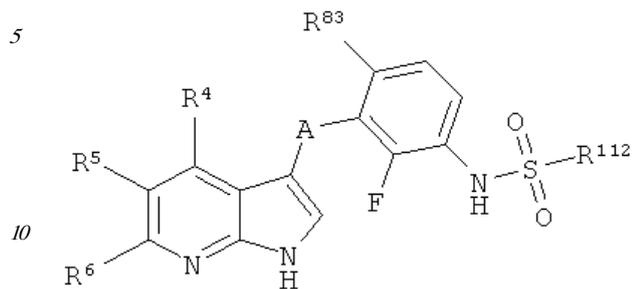
$\text{R}^{79}$  и  $\text{R}^{80}$  независимо представляют собой водород или возможно замещенный низший алкил, или  $\text{R}^{79}$  и  $\text{R}^{80}$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 5-7-членного гетероциклоалкила.

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIк А<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{C}(\text{O})-$ .

В некоторых воплощениях соединений формулы IIIк А<sub>1</sub> представляет собой  $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , предпочтительно  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{C}(\text{O})-$ , более предпочтительно  $-\text{C}(\text{O})-$ , и  $\text{R}^{81}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^{68}$ ,  $-\text{SR}^{68}$ ,  $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$ ,  $-\text{S}$

$(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  и  $-S(O)_2R^{68}$ .

В некоторых воплощениях соединения формулы III имеют структуру в соответствии со следующей подобшей структурной формулой IIIm:



Формула III m

все их соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, где:

15  $R^{81}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила,  
 20  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  
 ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ ,  $-NR^{69}S$   
 25  $(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  и  $-S(O)_2R^{68}$ ;

$R^{83}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора;

$R^{112}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного  $C_{2-6}$ алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-NR^{79}R^{80}$ ;

$R^{68}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов  
 35 не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  или  $-S(O)_2R^{68}$ , возможно замещенного  
 40 низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{68}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с N, S, O, S(O), S(O)<sub>2</sub>, C(O) или C(S) из  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)OR^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(S)R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)NH_2$ ,  $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NH_2$ ,  $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  или  $-S(O)_2R^{68}$ , возможно замещенного

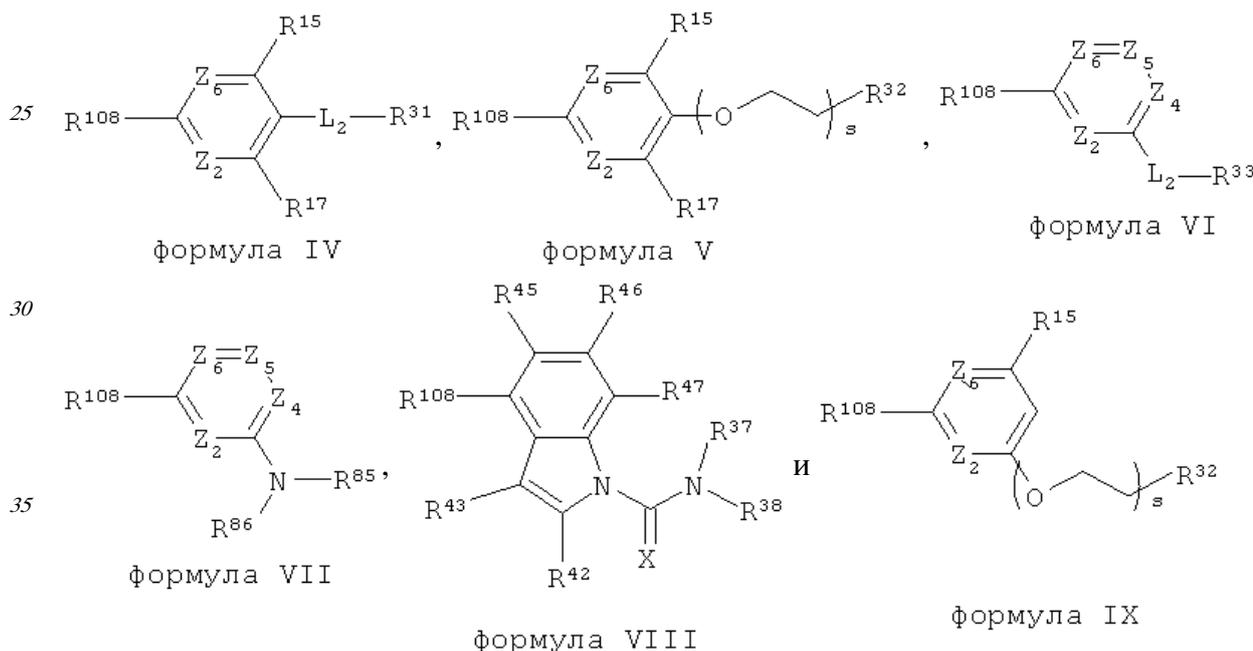
циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила;

$R^{69}$  выбран из группы, состоящей из водорода и возможно замещенного низшего алкила; и

$R^{79}$  и  $R^{80}$  независимо представляют собой водород или возможно замещенный низший алкил, или  $R^{79}$  и  $R^{80}$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 5-7-членного гетероциклоалкила.

В некоторых воплощениях соединений формулы III  $R^{81}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, возможно замещенного низшего алкинила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила,  $-CN$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{68}$ ,  $-SR^{68}$ ,  $-NR^{69}R^{68}$ ,  $-C(O)R^{68}$ ,  $-C(S)R^{68}$ ,  $-C(O)NR^{69}R^{68}$ ,  $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-NR^{69}C(O)R^{68}$ ,  $-S(O)R^{68}$  и  $-S(O)_2R^{68}$ .

В одном из аспектов настоящее изобретение включает соединения, которые полезны в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы III, где соединения имеют структуру, выбранную из группы, состоящей из формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII и формулы IX, в соответствии со следующими:



где:

$Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, L_2, X, s, R^{15}, R^{17}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{37}, R^{38}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}$  и  $R^{47}$  являются такими, как определено для формулы III;

$R^{108}$  выбран из группы, состоящей из  $-C(O)R^{84}$ ,  $-CH_2I$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2OH$  и  $-CH_2OS(O)_2R^{109}$ ;

$R^{109}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила и арила;

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси,  $-OH$  и  $-Cl$ ;

$R^{85}$  выбран из группы, состоящей из водорода, защитной группы азота,  $-S(O)_2R^{87}$ ,  $-C(O)NR^{88}R^{89}$  и  $-C(S)NR^{88}R^{89}$ ;

$R^{86}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и защитной группы азота;

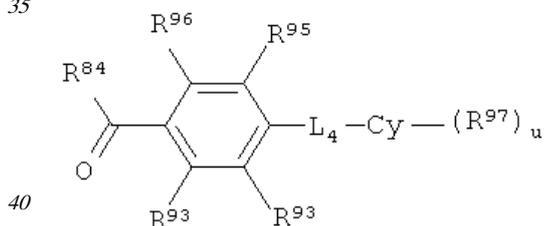
$R^{87}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного низшего алкенила, но при условии, что когда  $R^{87}$  представляет собой возможно замещенный низший алкенил, тогда ни один из его алкеновых углеродов не связан с  $S(O)_2$ , возможно замещенного низшего алкинила, но при условии, что когда  $R^{87}$  представляет собой возможно замещенный низший алкинил, тогда ни один из его алкиновых углеродов не связан с  $S(O)_2$ , возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-NR^{90}R^{91}$ ; и

$R^{88}$ ,  $R^{89}$ ,  $R^{90}$  и  $R^{91}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила; или

$R^{88}$  и  $R^{89}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил.

В некоторых воплощениях соединений формул IV, V, VI, VII или VIII  $R^{108}$  представляет собой  $-C(O)R^{84}$ , предпочтительно, когда  $R^{84}$  представляет собой водород. В некоторых воплощениях соединений формулы IV, V, VI, VII или VIII  $Z_2$  представляет собой N или  $CR^{12}$ ,  $Z_4$  представляет собой N или  $CR^{14}$ ,  $Z_5$  представляет собой N или  $CR^{15}$  и  $Z_6$  представляет собой N или  $CR^{16}$ , и  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  и  $R^{47}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы IV имеют структуру в соответствии со следующей подобшей структурной формулой IVa:



формула IVa

где:

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси,  $-OH$  и  $-Cl$ ;

$R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

$L_4$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{48}$ -,  $-S$ -,  $-O$ -,  $-NR^{48}CH(R^{49})$ -,  $-SCH(R^{49})$ -,  $-OCH(R^{49})$ -,  $-C(O)NR^{48}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}$ -,  $-CH(NR^{49})NR^{48}$ -,  $-CH(R^{49})O$ -,  $-CH(R^{49})S$ -,  $-NR^{48}C$   
 (O)- и  $-NR^{48}S(O)_2$ -;

$S_u$  выбран из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

$R^{97}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из  $-OH$ -,  $-NH_2$ -,  $-CN$ -,  $-NO_2$ -,  $-C(O)OH$ -,  $-S(O)_2NH_2$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-OR^{57}$ -,  $-SR^{57}$ -,  $-NR^{48}R^{57}$ -,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ -,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ -,  $-S(O)_2R^{57}$ -,  $-C(O)R^{57}$ -,  $-C(O)OR^{57}$ -,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ -, галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{97}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ -,  $-NH_2$ -,  $-CN$ -,  $-NO_2$ -,  $-C(O)OH$ -,  $-S(O)_2NH_2$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-OR^{57}$ -,  $-SR^{57}$ -,  $-NR^{48}R^{57}$ -,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ -,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ -,  $-S(O)_2R^{57}$ -,  $-C(O)R^{57}$ -,  $-C(O)OR^{57}$ -,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ -, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{49}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила;

$R^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{57}$ -,  $-SR^{57}$ -,  $-NR^{48}R^{57}$ -,  $-C(O)OR^{57}$ -,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  или  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ -, представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{57}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ -,  $-NH_2$ -,  $-CN$ -,  $-NO_2$ -,  $-C(O)OH$ -,  $-S(O)_2NH_2$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-OR^{57}$ -,  $-SR^{57}$ -,  $-NR^{48}R^{57}$ -,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ -,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ -,  $-S(O)_2R^{57}$ -,  $-C(O)R^{57}$ -,  $-C(O)OR^{57}$ -,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ -, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино; и

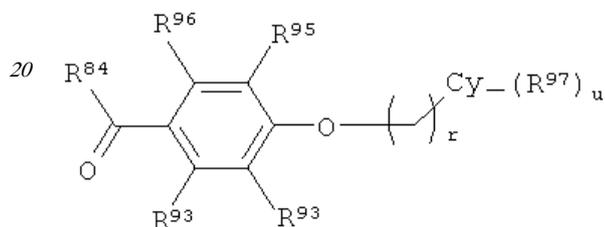
$R^{58}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при

условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{58}$ ,  $-SR^{58}$ ,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-C(O)OR^{58}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{58}$  или  $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ , представляет собой фторо;

5  $R^{48}$  при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и  
и равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях соединений формулы IVa по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород. В некоторых воплощениях по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород, L4 представляет собой  $-NR^{48}CH(R^{49})-$ ,  $-SCH(R^{49})-$  или  $-OCH(R^{49})-$ , предпочтительно L4 представляет собой  $-OCH_2-$ , Су представляет собой арил или гетероарил, и каждый  $R^{97}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы IV имеют структуру в соответствии со следующей подобшей структурной формулой IVb:

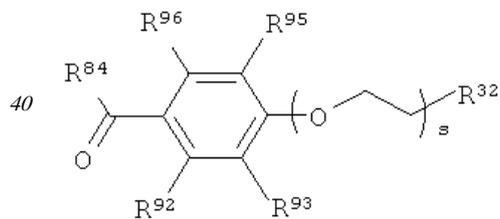


25 формула IVb

где  $R^{84}$ ,  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$ ,  $R^{96}$ ,  $R^{97}$ , Су и u являются такими, как определено для формулы IVa, и r равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях соединений формулы IVb по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород. В некоторых воплощениях по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород, Су представляет собой арил или гетероарил, и каждый  $R^{97}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы V имеют структуру в соответствии со следующей подобшей структурной формулой Va:



формула Va

45 где:

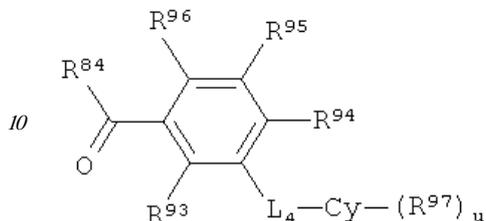
$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси,  $-OH$  и  $-Cl$ ;

$R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила; фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и

фторозамещенного низшего алкокси;

$R^{98}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси; и  $s$  равно 0, 1 или 2;

В некоторых воплощениях соединения формулы VI имеют структуру в соответствии со следующей подобной структурной формулой VIa:



формула VIa

ще.

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси, -ОН и -Сl;

$R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

$L_4$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{48}$ -,  $-S$ -,  $-O$ -,  $-NR_{48}CH(R^{49})$ -,  $-SCH(R^{49})$ -,  $-OCH(R^{49})$ -,  $-C(O)NR^{48}$ -,  $-S(O)_2NR^{48}$ -,  $-CH(R^{49})NR^{48}$ -,  $-CH(R^{49})O$ -,  $-CH(R^{49})S$ -,  $-NR_{48}C(O)$ - и  $-NR^{48}S(O)_2$ -;

$Su$  выбран из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила;

$R^{97}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)ОН, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup> -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -C(O)R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, галогена, низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{97}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОН, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)ОН, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>57</sup>, -SR<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup> -NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>, -NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>, -C(O)R<sup>57</sup>, -C(O)OR<sup>57</sup>, -C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{49}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и фторозамещенного низшего алкила;

$R^{57}$  выбран из группы, состоящей из низшего алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним

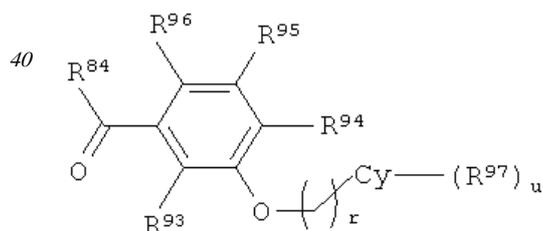
или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  или  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , представляет собой фторо, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил в качестве  $R^{57}$  или в качестве заместителей низшего алкила возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-C(O)R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и циклоалкиламино;

$R^{58}$  при каждом своем появлении независимо выбран из группы, состоящей из низшего алкила, гетероциклоалкила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фторо, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{58}$ ,  $-SR^{58}$ ,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-C(O)OR^{58}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{58}$  или  $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ , представляет собой фторо;

$R^{48}$  при каждом своем появлении независимо представляет собой водород или низший алкил; и  
u равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIa по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород. В некоторых воплощениях по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород,  $L_4$  представляют собой  $-NR^{48}CH(R^{49})-$ ,  $-SCH(R^{49})-$  или  $-OCH(R^{49})-$ , предпочтительно  $L_4$  представляет собой  $-OCH_2-$ ,  $S_u$  представляет собой арил или гетероарил, и каждый  $R^{97}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы VI имеют структуру в соответствии со следующей подобной структурной формулой VIb:

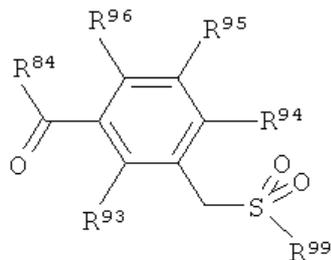


формула VIb

где  $R^{84}$ ,  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ ,  $R^{96}$ ,  $R^{97}$ ,  $S_u$  и  $u$  являются такими, как определено для формулы VIa, и  $r$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIb по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород. В некоторых воплощениях, по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород, Су представляет собой арил или гетероарил, и каждый  $R^{97}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы VII имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой VIIa:



формула VIIa

где:

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси, -ОН и -Cl;

$R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

$R^{99}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила и  $-NR^{79}R^{80}$ ; и

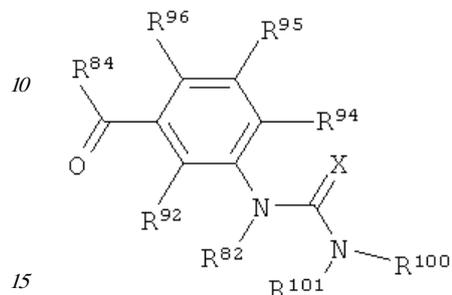
$R^{79}$  и  $R^{80}$  независимо представляют собой водород или возможно замещенный низший алкил, или  $R^{79}$  и  $R^{80}$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием возможно замещенного 5-7-членного гетероциклоалкила.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIIa один из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, а другой из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси; в дополнительных воплощениях один из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  представляет собой водород, фторо или хлоро, а другой из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  представляет собой фторо или хлоро; в дополнительных воплощениях  $R^{92}$  представляет собой фторо, и  $R^{96}$  представляет собой водород, фторо или хлоро; в дополнительных воплощениях  $R^{92}$  и  $R^{96}$  оба представляют собой фторо.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIIa  $R^{94}$  и  $R^{95}$  представляют собой водород; в дополнительных воплощениях один из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси, а другой из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси; в дополнительных воплощениях один

из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из водорода, фторо или хлоро, а другой из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  выбран из фторо или хлоро; в дополнительных воплощениях  $R^{92}$  представляет собой фторо, и  $R^{96}$  выбран из водорода, фторо, или хлоро; в дополнительных воплощениях оба из  $R^{92}$  и  $R^{96}$  представляют собой фторо.

В некоторых воплощениях соединения формулы VII имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой VIIb:



формула VIIb

где:

X представляет собой O или S;

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси, -ОН и -Cl;

$R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

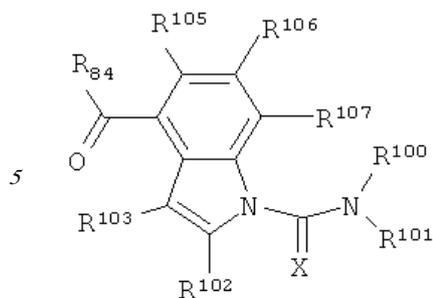
$R^{82}$  представляет собой водород или низший алкил;

один из  $R^{100}$  и  $R^{101}$  представляет собой низший алкил, фторозамещенный низший алкил или  $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$ , а другой из  $R^{100}$  и  $R^{101}$  представляет собой водород или низший алкил; или

$R^{100}$  и  $R^{101}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил; и  $R^{70}$  выбран из группы, состоящей из возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIIb по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород. В некоторых воплощениях по меньшей мере два из  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  представляют собой водород, и  $R^{70}$  представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы VIII имеют структуру в соответствии со следующей подобщей структурной формулой VIIIa:



формула VIIIa

10 где:

X представляет собой O или S;

R<sup>84</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси, -ОН и -Cl;

15 R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup>, R<sup>105</sup>, R<sup>106</sup> и R<sup>107</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

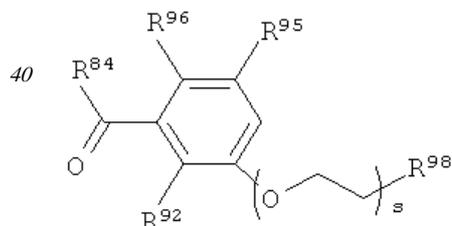
один из R<sup>100</sup> и R<sup>101</sup> представляет собой низший алкил, фторозамещенный низший алкил или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>70</sup>, а другой из R<sup>100</sup> и R<sup>101</sup> представляет собой водород или низший алкил;

20 или R<sup>100</sup> и R<sup>101</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенный 5-7-членный гетероциклоалкил или возможно замещенный 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил; и

25 R<sup>70</sup> выбран из группы, состоящей из возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила и возможно замещенного гетероарила.

В некоторых воплощениях соединений формулы VIIIa по меньшей мере два, также по меньшей мере три, также по меньшей мере четыре или все из R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup>, R<sup>105</sup>, R<sup>106</sup> и R<sup>107</sup> представляют собой водород. В некоторых воплощениях по меньшей мере два, также по меньшей мере три, также по меньшей мере четыре или все из R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup>, R<sup>105</sup>, R<sup>106</sup> и R<sup>107</sup> представляют собой водород, и R<sup>70</sup> представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси.

В некоторых воплощениях соединения формулы IX имеют структуру в соответствии со следующей подобной структурной формулой IXa:



формула IXa

где:

R<sup>84</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкокси, -ОН и -Cl;

$R^{92}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси;

5  $R^{98}$  выбран из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси и фторозамещенного низшего алкокси; и  $s$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях любых из вышеприведенных воплощений соединений формулы IVa, IVb, Va, VIa, VIb, VIIa, VIIb, VIIIa или IXa  $R^{84}$  представляет собой водород.  
 10 В некоторых воплощениях вышеприведенных соединений исключены соединения, в которых N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), O или S связан с атомом углерода, который также связан с N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), O или S; или в которых N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного  
 15 кольца), O, C(S), C(O) или S(O) $n$  ( $n$  равно 0-2) связан с алкеновым углеродом алкенильной группы или связан с алкиновым углеродом алкинильной группы; соответственно в некоторых воплощениях соединения, которые включают связи, такие как следующие связи, исключены из настоящего изобретения: -NR-CH<sub>2</sub>-NR-, -O-CH<sub>2</sub>-NR-, -S-CH<sub>2</sub>-NR-,  
 -NR-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-O-, -NR-CH<sub>2</sub>-S-, -O-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-S-, -NR-CH=CH-, -CH=  
 20 CH-NR-, -NR-C=C-, -C=C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-S(O)<sub>0-2</sub>-, -S(O)<sub>0-2</sub>-C≡C-, -C≡C-S(O)<sub>0-2</sub>-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-, -C≡C-C(O)- или -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)- или -C(S)-C≡C-.

В отношении представленных здесь соединений описание соединения или группы  
 25 соединений включает фармацевтически приемлемые соли такого(их) соединения(ий), пролекарства(в) и все стереоизомеры, если не указано иначе. В отношении соединений формулы III понятно, что такая ссылка включает соединения формул IIIa-IIIq и все их подвоплощения.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или  
 30 состояния, опосредованного протеинкиназой, у субъекта-животного, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы III. Термины "лечить", "терапия" и похожие термины относятся к введению материала, например соединения формулы III, в количестве, эффективном для предупреждения, облегчения или  
 35 уменьшения интенсивности одного или более симптомов заболевания или состояния, т.е. показания, и/или для продолжения жизни субъекта, которого лечат. Термин "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой" относится к заболеванию или состоянию, в котором биологическая функция протеинкиназы влияет на развитие и/или течение заболевания или состояния, и/или в котором модуляция протеинкиназы изменяет развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание  
 40 или состояние, опосредованное протеинкиназой, включает заболевание или состояние, модуляция которого обеспечивает терапевтическую пользу, например, когда лечение ингибиторами протеинкиназы, включая описанные здесь соединения, обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта, страдающего от указанного заболевания или  
 45 состояния или при риске указанного заболевания или состояния. В одном из аспектов способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III в комбинации с одним или более чем одним другим способом лечения заболевания или состояния.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или

состояния, опосредованного протеинкиназой Raf, у субъекта-животного, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III. Термины "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Raf", "заболевание или состояние, опосредованное Raf" и т.п. относятся к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция киназы Raf, включая любые ее мутации, влияет на развитие и/или течение заболевания или состояния, и/или при котором модуляция протеинкиназы Raf влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Протеинкиназа Raf включает, но не ограничивается этим, B-Raf, мутации B-Raf, c-Raf-1 и мутации c-Raf-1. В некоторых воплощениях Протеинкиназа Raf представляет собой мутацию B-Raf V600E. В дополнительных воплощениях заболевание или состояние представляет собой рак, который подлежит лечению ингибитором мутанта B-Raf V600E. Заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Raf, включает заболевание или состояние, при котором ингибирование Raf обеспечивает терапевтическую пользу, например при котором лечение ингибиторами Raf, включающими описанные здесь соединения, обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния или при риске указанного заболевания или состояния. В одном из аспектов способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III в комбинации с одним или более чем одним другим способом лечения заболевания или состояния.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой Fms, у субъекта-животного, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III. Термины "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Fms", "заболевание или состояние, опосредованное Fms" и т.п. относятся к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция протеинкиназы Fms, включая любые ее мутации, влияет на развитие и/или течение заболевания или состояния, и/или при котором модуляция Fms влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Fms, включает заболевание или состояние, при котором ингибирование Fms обеспечивает терапевтическую пользу, например при котором лечение ингибиторами Fms, включающими описанные здесь соединения, обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния или при риске указанного заболевания или состояния. В одном из аспектов способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III в комбинации с одним или более чем одним другим способом лечения заболевания или состояния.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой Kit, у субъекта-животного, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III. Термины "заболевание или состояние, опосредованное Kit", "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Kit" и т.п. относятся к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция протеинкиназы Kit, включая любые ее мутации, влияет на развитие и/или течение заболевания или состояния, и/или при котором модуляция Kit влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Kit, включает заболевание или состояние, при котором ингибирование Kit обеспечивает терапевтическую пользу, например при котором лечение ингибиторами Kit, включающими описанные здесь соединения, обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния или при риске указанного заболевания или состояния. В

одном из аспектов способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III в комбинации с одним или более чем одним другим способом лечения заболевания или состояния.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой Jnk, у субъекта-животного, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III. Термины "заболевание или состояние, опосредованное Jnk", "заболевание или состояние, опосредованное протеинкиназой Jnk" и т.п. относятся к заболеванию или состоянию, при котором биологическая функция киназы Jnk, например Jnk1, Jnk2, Jnk3, включая любые ее мутации, влияет на развитие и/или течение заболевания или состояния, и/или при котором модуляция киназы Jnk влияет на развитие, течение и/или симптомы заболевания или состояния. Заболевание или состояние, опосредованное Jnk, включает заболевание или состояние, при котором ингибирование Jnk обеспечивает терапевтическую пользу, например при котором лечение ингибиторами Jnk, включающими описанные здесь соединения, обеспечивает терапевтическую пользу для субъекта, страдающего от указанного заболевания или состояния или при риске указанного заболевания или состояния. В одном из аспектов способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы III в комбинации с одним или более чем одним другим способом лечения заболевания или состояния. Протеинкиназа Jnk включает, но не ограничивается этим, Jnk1, Jnk2, или Jnk3.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению имеет IC<sub>50</sub> (среднюю ингибирующую концентрацию) менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности. В некоторых воплощениях соединение формулы III имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ в отношении по меньшей мере одной киназы, выбранной из группы, состоящей из B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 и Kit и любых их мутаций. В некоторых воплощениях соединение формулы III имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ в отношении по меньшей мере одной киназы, выбранной из группы, состоящей из B-Raf, мутанта B-Raf V600E, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 и Kit, предпочтительно B-Raf, мутанта B-Raf V600E или c-Raf-1.

В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Raf и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Raf. В некоторых воплощениях соединение формулы III имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, или менее 1 нМ в отношении B-Raf, c-Raf-1 или мутанта B-Raf V600E. В некоторых воплощениях соединение формулы III избирательно ингибирует одну киназу Raf относительно одной или более чем одной другой киназы Raf. В некоторых воплощениях соединение формулы III избирательно ингибирует мутацию киназы Raf относительно киназы дикого типа, например B-Raf V600E относительно B-Raf дикого типа.

В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Fms и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Fms. В некоторых воплощениях соединение формулы III избирательно ингибирует киназу Fms относительно киназы Kit.

В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Kit и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Kit.

5 В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Jnk и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Jnk. В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Jnk1 и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Jnk1. В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Jnk2 и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Jnk2. В некоторых воплощениях соединение формулы III представляет собой ингибитор киназы Jnk3 и имеет IC<sub>50</sub> менее 500 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ или менее 1 нМ, как определено в общепринятом анализе киназной активности Jnk3. В некоторых воплощениях соединение формулы III избирательно ингибирует одну киназу Jnk относительно одной или более чем одной другой киназы Jnk, такое как избирательное ингибирование Jnk 1 относительно Jnk 2 и/или Jnk3, избирательное ингибирование Jnk2 относительно Jnk3 и/или Jnk1, или избирательное ингибирование Jnk3 относительно Jnk1 и/или Jnk 2.

Дополнительно к каким-либо из вышеупомянутых воплощений соединение по изобретению ингибирует эффекты мутации киназы, включая, но не ограничиваясь этим, мутацию, которая связана с болезненным состоянием, таким как рак. Например, мутант B-Raf V600E представлен с высоким процентом при некоторых видах рака, таких как меланома, и соединения по изобретению ингибируют киназную активность этого мутанта.

Дополнительно к каким-либо из вышеприведенных воплощений соединение по изобретению может избирательно ингибировать одну киназу относительно одной или более чем одной другой киназы, где предпочтительно ингибирование избирательно в отношении каких-либо других киназ, обсуждаемых здесь, или других киназ. В некоторых воплощениях соединение может избирательно ингибировать эффекты мутации киназы относительно киназы дикого типа, например B-Raf V600E относительно B-Raf дикого типа. В некоторых воплощениях соединение может избирательно ингибировать Fms относительно Kit. Избирательное ингибирование одной киназы относительно другой киназы является таким, что IC<sub>50</sub> для одной киназы может быть по меньшей мере примерно в 2 раза, также в 5 раз, также в 10 раз, также в 20 раз, также в 50 раз или по меньшей мере приблизительно в 100 раз меньше, чем IC<sub>50</sub> для каких-либо других киназ, как определено в общепринятом анализе киназной активности.

В еще одном аспекте в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, у субъекта-животного, где способ включает введение субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного протеинкиназой, выбранной из группы, состоящей из B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 и Kit, и любых их мутаций, путем введения субъекту

эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III.

В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf, c-Raf-1 или B-Raf V600E, путем введения субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III. В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения заболевания или состояния, опосредованного B-Raf, c-Raf-1 или B-Raf V600E, путем введения субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III в комбинации, с одним или более чем одним другим подходящим способом лечения заболевания или состояния. В одном из аспектов в изобретении предложены способы лечения рака, опосредованного мутантом B-Raf V600E, путем введения субъекту эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы III в комбинации с одним или более чем одним подходящим способом противоопухолевой терапии, таким как одно или более чем одно химиотерапевтическое лекарство.

В еще одном аспекте в изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания или состояния у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы III, пролекарства такого соединения или фармацевтически приемлемой соли такого соединения или пролекарства. Соединение может быть самостоятельным или представлять собой часть композиции. В еще одном аспекте в изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания или состояния у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы III, пролекарства такого соединения или фармацевтически приемлемой соли такого соединения или пролекарства в комбинации с одним или более чем одним другим подходящим способом лечения заболевания или состояния.

В еще одном аспекте в изобретении предложены композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формулы III и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель. Композиция может содержать множество различных фармакологически активных соединений, которые могут включать множество соединений формулы III.

В родственном аспекте в изобретении предложены наборы, содержащие описанную здесь композицию. В некоторых воплощениях композиция упакована, например, в ампулу, бутылку, флакон, которые дополнительно могут быть упакованы, например в коробку, обертку или пакет; композиция одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США или аналогичным регулирующим органом для введения млекопитающему, например человеку; композиция одобрена для введения млекопитающему, например человеку, при заболевании или состоянии, опосредованном протеинкиназой; набор по изобретению включает письменные инструкции по применению и/или для другого показания, для которого композиция подходит или одобрена для введения млекопитающему, например человеку, при заболевании или состоянии, опосредованном протеинкиназой; и композиция упакована в стандартной лекарственной или однодозовой форме, например однодозовых пилюлях, капсулах и т.п.

В аспектах, включающих лечение или профилактику заболевания или состояния соединениями формулы III, указанное заболевание или состояние, например, без ограничения, выбрано из группы, состоящей из неврологических заболеваний, таких как ишемический инсульт, цереброваскулярная ишемия, мультиинфарктная деменция, травма головы, травма спинного мозга, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, деменция, сенильная хорея и болезнь Гентингтона;

опухолевых заболеваний и ассоциированных осложнений, включая вызванную химиотерапией гипоксию, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоли предстательной железы, тучноклеточные опухоли (включая тучноклеточные опухоли у собак), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, множественную миелому, меланому, мастоцитоз, глиомы, глиобластому, астроцитому, нейробластому, саркомы (например саркомы нейроэктодермального происхождения), карциномы (например легкого, молочной железы, поджелудочной железы, почек, женских половых путей, карцинома in situ), лимфомы (например гистиоцитарную лимфому), нейрофиброматоз (включая неоплазию шванновских клеток), миелодиспластический синдром, лейкоз, опухолевый ангиогенез и рак щитовидной железы, печени, кости, кожи, головного мозга, поджелудочной железы, легкого (например мелкоклеточный рак легкого), молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, яичек и яичников; боли невропатической или воспалительной природы, включая острую боль, хроническую боль и мигрень; сердечно-сосудистых заболеваний, включающих сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, тромбоз (например синдромы тромботической микроангиопатии), атеросклероз, поражение при реперфузии и ишемию (например сердечно-сосудистую ишемию, печеночную ишемию); воспаления, включающего, но не ограничивающегося этим, поликистозную болезнь почек (PKD), возрастную дегенерацию желтого пятна, ревматоидный артрит, аллергический ринит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку, синдром Шегрена, синдром Вегенера, псориаз, склеродерму, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, тяжелую псевдопаралитическую миастению, рассеянный склероз, остеоартрит, эндометриоз, рубцевание, васкулярный рестеноз, фиброзные расстройства, гиперэозинофилию, воспаление ЦНС (центральной нервной системы), панкреатит, нефрит, атопический дерматит и гепатит; иммунодефицитных заболеваний, отторжения трансплантатов органов, заболевания "трансплантат против хозяина"; заболеваний почек и предстательной железы, включающих диабетическую нефропатию, нефросклероз, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит, гиперплазию предстательной железы, хроническую почечную недостаточность, тубулярный некроз, диабет-ассоциированные почечные осложнения, и гипертрофию; метаболических заболеваний, включающих диабет 1 типа, диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение, жировую инфильтрацию печени, инсулинорезистентность, гипергликемию, липолиз и ожирение; инфекции, включающей, но не ограничивающейся этим, *Helicobacter pylori* и вирус гриппа, лихорадку, сепсис; легочных заболеваний, включающих хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), астму, аллергию, бронхит, эмфизему и легочный фиброз; генетических заболеваний развития, таких как синдром Нунан, синдром Костелло (кожно-скелетно-лицевой синдром), "леопардовый синдром", кардио-кожно-лицевой синдром (CFS) и ассоциированные с синдромом нервного гребня аномалии, вызывающие сердечно-сосудистые, скелетные, интестинальные, кожные заболевания, заболевания волос и эндокринные заболевания; и расстройств костной структуры или минерализации, включающих остеопороз, повышенный риск перелома, гиперкальцемию и метастазы в кости.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения B-Raf-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из неврологических заболеваний, таких как ишемический инсульт, мультиинфарктная деменция, травма головного мозга,

травма спинного мозга, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона; опухолевых заболеваний, включающих, но не ограничивающихся этим, меланому, глиому, саркому, карциному (например легкого, молочной железы, поджелудочной железы, почки), лимфому (например гистиоцитарную лимфому) и рак щитовидной железы, легкого (например мелкоклеточный рак легкого), печени, молочной железы, яичников и толстой кишки, нейрофиброматоз, миелодиспластический синдром, лейкоз, опухолевый ангиогенез; боли невропатической или воспалительной природы, включая острую боль, хроническую боль и мигрень;

сердечно-сосудистых заболеваний, включающих сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, тромбоз (например синдром тромботической микроангиопатии), атеросклероз, поражение при реперфузии; воспаления, включающего), но не ограничивающегося этим, псориаз, поликистозную болезнь почек (PKD), артрит и аутоиммунные заболевания и состояния, остеоартрит, эндометриоз, рубцевание, васкулярный рестеноз, фиброзные расстройства, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (IBD); иммунодефицитных заболеваний, отторжения трансплантатов органов, заболевания "трансплантат против хозяина"; заболеваний почек или предстательной железы, включающих, но не ограничивающихся этим, диабетическую нефропатию, нефросклероз, гломерулонефрит, гиперплазию предстательной железы; метаболических расстройств, ожирения; инфекции, включающей, но не ограничивающейся этим, *Helicobacter pylori* и вирус гриппа, лихорадку, сепсис; легочных заболеваний, включающих хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); генетических заболеваний развития, таких как синдром Нунан, синдром Костелло (кожно-скелетно-лицевой синдром), "леопардовый синдром", кардио-кожно-лицевой синдром (CFS) и ассоциированные с синдромом нервного гребня аномалии, вызывающие сердечно-сосудистые, скелетные, кишечные, кожные заболевания, заболевания волос и эндокринные заболевания.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения c-Raf-1-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из колоректального рака, рака яичников, рака легкого и рака почки, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластических синдромов, опухолевого ангиогенеза и нейроэндокринных опухолей, таких как медуллярный рак щитовидной железы, карциноид, мелкоклеточный рак легкого и феохромоцитомы.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения Fms-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из иммунных расстройств, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), синдром Вегенера и отторжение трансплантата, воспалительных заболеваний, включающих хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эмфизему и атеросклероз, метаболических расстройств, включая инсулинорезистентность, гипергликемию и липолиз, расстройств костной структуры или минерализации, включая остеопороз, повышенный риск перелома, гиперкальцемию и метастазы в кости, почечных заболеваний, включая нефрит (например гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит), тубулярный некроз, диабет-ассоциированные почечные осложнения, и гипертрофии, и рака, включающего множественную миелому, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (CML), рак молочной железы и рак яичников.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в

изготовлении лекарственного средства для лечения Jnk-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из метаболических заболеваний, включающих диабет 1 типа, диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение и жировую инфильтрацию печени; сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемия (например сердечно-сосудистая ишемия, ишемия печени), поражение при реперфузии, гипертрофия сердца; почечных заболеваний, таких как хроническая почечная недостаточность; опухолевых заболеваний и ассоциированных осложнений, включая гипоксию, вызванную химиотерапией, рак предстательной железы, миелоидный лейкоз и рак печени, кости, кожи, головного мозга, поджелудочной железы, легкого, молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и яичников; отторжения трансплантата; боли невропатической или воспалительной природы, включая острую и хроническую боль; воспалительных и аутоиммунных заболеваний, включающих возрастную дегенерацию желтого пятна, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку, синдром Шегрена, псориаз, склеродерму, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, тяжелую псевдопаралитическую миастению и рассеянный склероз и воспаление в других органах, включая воспаление ЦНС, панкреатит, нефрит, atopический дерматит и гепатит; воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма, аллергия, бронхит, легочный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких; неврологических заболеваний, таких как инсульт, сердечно-сосудистая ишемия, нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, деменция, сенильная хорейя, травма головы и травма головного мозга и болезнь Гентингтона.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения Jnk1-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из диабета 1 типа, диабета 2 типа, метаболического синдрома, ожирения и жировой инфильтрации печени.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения Jnk2-опосредованного заболевания или состояния, такого как атеросклероз.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения Jnk3-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из воспалительных заболеваний, включающих аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, системная красная волчанка, синдром Шегрена, псориаз и рассеянный склероз, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма, аллергия, легочный фиброз и хроническое обструктивное заболевание легких, и воспаления в других органах, такого как воспаление ЦНС, панкреатит, нефрит и гепатит; неврологических заболеваний, таких как инсульт, сердечнососудистая ишемия, и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона; и опухолевых заболеваний, таких как рак предстательной железы и миелоидный лейкоз.

В родственном аспекте соединения формулы III могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, опосредованных Kit, выбранных из группы, состоящей из злокачественных опухолей, включая тучноклеточные опухоли, мелкоклеточный рак легкого, рак яичка, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), глиобластому, астроцитому, нейробластому, карциномы женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения,

колоректальный рак, карциному in situ, неоплазию шванновских клеток, ассоциированную с нейрофиброматозом, острый миелоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз, мастоцитоз, меланому и тучноклеточные опухоли у собак, и воспалительных заболеваний, включая астму, ревматоидный артрит, аллергический ринит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, отторжение трансплантата и гиперэозинофилию.

Дополнительные аспекты и воплощения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание предпочтительных воплощений

Если не указано иначе, в данном описании используют следующие определения:

"Галоген" относится ко всем галогенам, т.е. к хлору (Cl), фтору (F), бромю (Br) или йоду (I).

"Гидроксил" или "гидрокси" относятся к группе -ОН.

"Тиол" относится к группе -SH.

"Низший алкил" один или в комбинации означает радикал, являющийся производным алкана, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (если не указано конкретно), который включает прямоцепочечный алкил или разветвленный алкил. Прямоцепочечная или разветвленная алкильная группа присоединена по любому доступному положению с образованием стабильного соединения. Во многих воплощениях низший алкил

представляет собой прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу, включающую 1-6, 1-4 или 1-2 атома(ов) углерода, такую как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и т.п. "Замещенный низший алкил" означает низший алкил, который независимо замещен, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по

любому доступному атому с образованием стабильного соединения, в котором заместители выбраны из группы, состоящей из -F, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)

NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, --C(NH)NR<sup>p</sup>R<sup>c</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>

, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>,

-NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>e</sup>, -R<sup>f</sup> и -R<sup>s</sup>. Кроме того, возможные замещения включают подмножества этих замещений, таких как указаны здесь, например, в описании соединений формулы III,

присоединенных по любому доступному атому с получением стабильного соединения. Например, "фторозамещенный низший алкил" означает группу низшего алкила, замещенную одним или более чем одним атомом фтора, такую как перфторалкил, где предпочтительно низший алкил замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами фтора, также 1, 2 или 3 атомами фтора. Хотя понятно, что замещения присоединяются по любому доступному атому с получением стабильного соединения, когда возможно замещенный алкил представляет собой группу R такой группировки, как -OR (например алкокси), -SR (например тиоалкил), -NHR (например алкиламино), -C(O)NHR и т.п., тогда замещение алкильной группы R является таким, что по алкильному атому углерода, связанному

с любой группой O, S или N указанной группировки (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), исключает заместители, которые будут давать любую группу O, S или N указанного заместителя (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), связанного с алкильным углеродом, связанным с любой группой O, S или N указанной группировки. "C<sub>2-6</sub>алкил" означает низший алкил, содержащий 2-6 атомов углерода. "Замещенный C<sub>2-6</sub>алкил" означает возможно замещенный низший алкил, содержащий 2-6 атомов углерода. "Замещенный метил" означает метил, который независимо замещен, если не указано иначе, 1, 2 или 3 заместителями, где заместители выбраны как для возможно замещенного низшего алкила.

"C<sub>1-3</sub>алкилен" относится к двухвалентному радикалу, являющемуся производным алкана, содержащему 1-3 атома углерода, прямоцепочечному или разветвленному, у которого два атома водорода взяты от одного и того же атома углерода или от разных атомов углерода. C<sub>1-3</sub>алкилен включает метилен -CH<sub>2</sub>-, этилен -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, пропилен -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и изопропилен -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-. C<sub>1-3</sub>алкилен, замещенный одним или более чем одним заместителем, означает C<sub>1-3</sub>алкилен, который независимо замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, как указано, присоединенными по любому доступному атому с образованием стабильного соединения.

"Низший алкенил" один или в комбинации означает прямоцепочечный или разветвленный углеводород, содержащий 2-6 атомов углерода (если не указано конкретно) и по меньшей мере одну, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1-2, наиболее предпочтительно одну углерод-углеродную двойную связь. Углерод-углеродные двойные связи могут находиться в прямоцепочечном или разветвленном участке. Примеры низших алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил и т.п. "Замещенный низший алкенил" означает низший алкенил, который независимо замещен, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из -F, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>o</sup>R<sup>c</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>e</sup>, -R<sup>f</sup> и -R<sup>q</sup>. Кроме того, возможные замещения включают подмножества этих замещений, таких как указаны здесь, например, в описании соединений формулы III, присоединенных по любому доступному атому с образованием стабильного соединения. Например, "фторозамещенный низший алкенил" означает низшую алкенильную группу, замещенную одним или более чем одним атомом фтора, где предпочтительно низший

алкенил замещен 1,2,3,4 или 5 атомами фтора, также 1, 2 или 3 атомами фтора. Хотя понятно, что замещения присоединяются по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, замещение алкенильных групп является таким, что -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S- или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связаны с его алкеновым углеродом. Кроме того, когда алкенил представляет собой заместитель другой группировки или группу R такой группировки, как -OR, -NHR, -C(O)R и т.п., тогда замещение указанной группировки является таким, что любая группа -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S- или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связаны с алкеновым углеродом алкенильного заместителя или группы R. Кроме того, когда алкенил представляет собой заместитель другой группировки или группу R такой группировки, как -OR, -NHR, -C(O)NHR и т.п., тогда замещение алкенильной группы R является таким, что замещение алкенильного атома углерода, связанного с любой группой O, S или N указанной группировки (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), исключает заместители, которые будут давать любую группу O, S или N указанного заместителя (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), связанного с алкенильным атомом углерода, связанного с любой группой O, S или N указанной группировки. "Алкенильный атом углерода" относится к любому атому углерода в алкенильной группе независимо от того, является ли она насыщенной или частью углерод-углеродной двойной связи. "Алкеновый атом углерода" относится к атому углерода в алкенильной группе, представляющей собой часть углерод-углеродной двойной связи.

"Низший алкинил" один или в комбинации означает прямоцепочечный или разветвленный углеводород, содержащий 2-6 атомов углерода (если не указано конкретно), содержащий по меньшей мере одну, предпочтительно одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропилил, бутинил и т.п. "Замещенный низший алкинил" означает низший алкинил, независимо замещенный, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из -F, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> и -R<sup>f</sup>. Кроме того, возможные замещения включают подмножества этих замещений, таких как указаны здесь, например, в описании соединений формулы III, присоединенные по любому доступному атому с образованием стабильного соединения. Например, "фторозамещенный низший алкинил" означает низшую алкинильную группу, замещенную одним или более чем одним атомом фтора, где предпочтительно низший

алкинил замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами фторо, также 1, 2 или 3 атомами фторо. Хотя понятно, что замещения присоединяются по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, замещения алкинильных групп являются такими, что -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S- или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связаны с его алкиновым углеродом. Кроме того, когда алкинил представляет собой заместитель другой группировки или группу R такой группировки, как -OR, -NHR, -C(O)R и т.п., тогда замещение группировки является таким, что любая его группа -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S- или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связана с алкиновым углеродом алкинильного заместителя или группы R. Кроме того, когда алкинил представляет собой заместитель другой группировки или группу R такой группировки, как -OR, -NHR, -C(O)NHR и т.п., тогда замещение алкинильной группы R является таким, что замещение алкинильного атома углерода, связанного с любой группой O, S или N указанной группировки (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), исключает заместители, которые будут давать любую группу O, S или N указанного заместителя (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), связанного с алкинильным атомом углерода, связанного с любой группой O, S или N указанной группировки. "Алкинильный атом углерода" относится к любому атому углерода в алкинильной группе независимо от того, является ли она насыщенной или частью углерод-углеродной тройной связи. "Алкиновый атом углерода" относится к атому углерода в алкинильной группе, представляющей собой часть углерод-углеродной тройной связи.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной, неароматической моноциклической, бициклической или трициклической углеродной циклической системе, состоящей из 3-10, также 3-8, более предпочтительно 3-6 кольцевых членов на кольцо, такой как циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил и т.п. "Замещенный циклоалкил" представляет собой циклоалкил, который независимо замещен, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с получением стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> и -R<sup>q</sup>

"Тетероциклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклоалкильной группе, имеющей от 5 до 10 атомов, в которых от 1 до 3 атомов углерода в кольце замещены гетероатомами O, S или N, и возможно конденсированы с бензо или гетероарилом из 5-6 кольцевых членов. Предполагается, что гетероциклоалкил включает окисленный S или N, такой как сульфинил, сульфонил и

N-оксид третичного кольцевого атома азота. Предполагается, что гетероциклоалкил включает соединения, в которых кольцевой атом углерода может быть замещен оксогруппой, т.е. кольцевой атом углерода представляет собой карбонильную группу, такие как лактоны и лактамы. Место присоединения гетероциклоалкильного кольца находится по атому углерода или атому азота, так что сохраняется стабильное кольцо. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, морфолино, тетрагидрофуранил, дигидропиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пирролидонил, пиперазинил, дигидробензофурил и дигидроиндолил. "Замещенный гетероциклоалкил" представляет собой гетероциклоалкил, независимо замещенный, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, , -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>p</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(o)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> и -R<sup>q</sup>.

"Арил" один или в комбинации относится к моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей ароматические углеводороды, такие как фенил или нафтил, которые могут быть возможно конденсированы с циклоалкилом из предпочтительно 5-7, более предпочтительно 5-6 кольцевых членов. "Замещенный арил" представляет собой арил, который независимо замещен, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с получением стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>p</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(o)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> и -R<sup>q</sup>.

"Гетероарил" один или в комбинации относится к моноциклической ароматической кольцевой структуре, содержащей 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклической ароматической группе, имеющей 8-10 атомов, содержащей один или более чем один, предпочтительно 1-4, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2

гетероатома(ов), независимо выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

Предполагается, что гетероарил включает окисленный S или N, такой как сульфинил, сульфонил и N-оксид третичного кольцевого атома азота. Атом углерода или азота представляет собой место присоединения гетероарильной кольцевой структуры, так что образуется стабильное соединение. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиридинил, пиридазинил, пирозинил, хинаяксалил, индолизинил, бензо[b]тиенил, хинаязолинил, пуринил, индолил, хинолинил, пиримидинил, пирролил, пирозолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, оксатиадиазолил, изотиазолил, тетразолил, имидазолил, триазолил, фуранил, бензофурил и индолил.

"Азот-содержащий гетероарил" относится к гетероарилу, в котором любые гетероатомы представляют собой N. "Замещенный гетероарил" представляет собой гетероарил, независимо замещенный, если не указано иначе, одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, присоединенными по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, где заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, , -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>o</sup>, -SR<sup>o</sup>, -OC(O)R<sup>o</sup>, -OC(S)R<sup>o</sup>, -C(O)R<sup>o</sup>, -C(S)R<sup>o</sup>, -C(O)OR<sup>o</sup>, -C(S)OR<sup>o</sup>, -S(O)R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)NHR<sup>o</sup>, -C(S)NHR<sup>o</sup>, -C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -C(NH)NHR<sup>o</sup>, -C(NH)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(O)R<sup>o</sup>, -NHC(S)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NHC(O)NHR<sup>o</sup>, -NHC(S)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>C(O)NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NHR<sup>o</sup>, -NHC(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHC(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>C(S)NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>o</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -NHR<sup>o</sup>, -NR<sup>o</sup>R<sup>o</sup>, -R<sup>d</sup>, -R<sup>e</sup> и -R<sup>8</sup>.

Переменные R<sup>o</sup>, R<sup>p</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup>, используемые в описании возможных заместителей для алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, определены в соответствии со следующим; каждая из R<sup>o</sup>, R<sup>p</sup> и R<sup>o</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup>, или R<sup>p</sup> и R<sup>c</sup> объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила или 5- или 7-членного азот-содержащего гетероарила, где 5-7-членный гетероциклоалкил или 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sup>u</sup>, -SR<sup>u</sup>, -NHR<sup>u</sup>, -NR<sup>u</sup>R<sup>u</sup>, -R<sup>x</sup> и -R<sup>y</sup>;

каждая R<sup>d</sup> независимо представляет собой низший алкил, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>k</sup>, -SR<sup>k</sup>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(S)R<sup>k</sup>, -C(O)R<sup>k</sup>, -C(S)R<sup>k</sup>, -C(O)OR<sup>k</sup>, -C(S)OR<sup>k</sup>, -S(O)R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -C(O)NHR<sup>k</sup>, -C(S)NHR<sup>k</sup>, -C(O)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -C(S)NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>k</sup>R<sup>k</sup>, -C(NH)NHR<sup>k</sup>, -C(NH)NR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>, -NHC(O)R<sup>k</sup>, -NHC(S)R<sup>k</sup>, -NR<sup>k</sup>C(O)R<sup>k</sup>, -NR<sup>k</sup>C(S)R<sup>k</sup>,

$-NHS(O)_2R^k$ ,  $-NR^kS(O)_2R^k$ ,  $-NHC(O)NHR^k$ ,  $-NHC(S)NHR^k$ ,  $-NR^kC(O)NH_2$ ,  $-NR^kC(S)NH_2$ ,  
 $-NR^kC(O)NHR^k$ ,  $-NR^kC(S)NHR^k$ ,  $-NHC(O)NR^kR^k$ ,  $-NHC(S)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(S)NR^kR^k$ ,  
 $-NHS(O)_2NHR^2$ ,  $-NR^kS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^kS(O)_2NHR^k$ ,  $-NHS(O)_2NR^kR^k$ ,  $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  
 $-NHR^k$ ,  $-NR^k$ ,  $-R^i$  и  $-R^j$ ;

каждая  $R^e$  независимо представляет собой низший алкенил, где низший алкенил  
 возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также  
 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$   
 $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(S)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  
 $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-OR^k$ ,  $-SR^k$   $-OC(O)R^k$ ,  $-OC(S)R^k$   $-C(O)R^k$ ,  $-C(S)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$   
 $-C(S)OR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$ ,  $-C(O)NHR^k$ ,  $-C(S)NHR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^k$ ,  $-C(S)NR^kR^k$ ,  $-S(O)_2$   
 $NHR^k$ ,  $-S(O)_2NR^kR^k$ ,  $-C(NH)NHR^k$ ,  $-C(NH)NR^mR^n$ ,  $-NHC(O)R^k$ ,  $-NHC(S)R^k$ ,  $-NR^kC(O)R^k$   
 $-NR^kC(S)R^k$ ,  $-NHS(O)_2R^k$ ,  $-NR^kS(O)_2R^k$ ,  $-NHC(O)NHR^k$ ,  $-NHC(S)NHR^k$ ,  $-NR^kC(O)NH_2$ ,  $-NR^kC(S)NH_2$ ,  
 $-NR^kC(O)NHR^k$ ,  $-NR^kC(S)NHR^k$ ,  $-NHC(O)NR^kR^k$ ,  $-NHC(S)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  
 $-NR^kC(S)NR^kR^k$ ,  $-NHS(O)_2NHR^2$ ,  $-NR^kS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^kS(O)_2NHR^k$ ,  $-NHS(O)_2NR^kR^k$ ,  
 $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $-NHR^k$ ,  $-NR^k$ ,  $-R^i$  и  $-R^j$ ;

каждая  $R^f$  независимо представляет собой низший алкинил, где низший алкинил  
 возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также  
 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо- $OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$   
 $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(S)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  
 $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-OR^k$ ,  $-SR^k$   $-OC(O)R^k$ ,  $-OC(S)R^k$   $-C(O)R^k$ ,  $-C(S)R^k$ ,  $-C(O)OR^k$   
 $-C(S)OR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$ ,  $-C(O)NHR^k$ ,  $-C(S)NHR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^k$ ,  $-C(S)NR^kR^k$ ,  $-S(O)_2$   
 $NHR^k$ ,  $-S(O)_2NR^kR^k$ ,  $-C(NH)NHR^k$ ,  $-C(NH)NR^mR^n$ ,  $-NHC(O)R^k$ ,  $-NHC(S)R^k$ ,  $-NR^kC(O)R^k$   
 $-NR^kC(S)R^k$ ,  $-NHS(O)_2R^k$ ,  $-NR^kS(O)_2R^k$ ,  $-NHC(O)NHR^k$ ,  $-NHC(S)NHR^k$ ,  $-NR^kC(O)NH_2$ ,  $-NR^kC(S)NH_2$ ,  
 $-NR^kC(O)NHR^k$ ,  $-NR^kC(S)NHR^k$ ,  $-NHC(O)NR^kR^k$ ,  $-NHC(S)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  
 $-NR^kC(S)NR^kR^k$ ,  $-NHS(O)_2NHR^2$ ,  $-NR^kS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^kS(O)_2NHR^k$ ,  $-NHS(O)_2NR^kR^k$ ,  
 $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $-NHR^k$ ,  $-NR^k$ ,  $-R^i$  и  $-R^j$ ;

каждая  $R^g$  независимо выбрана из группы, состоящей из циклоалкила,  
 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и  
 гетероарил возможно замещены одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3,  
 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  
 $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(S)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$   
 $-NHC(S)NH_2$ ,  $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-OR^k$ ,  $-SR^k$   $-OC(O)R^k$ ,  $-OC(S)R^k$   $-C(O)R^k$ ,  $-C(S)R^k$   
 $-C(O)OR^k$   $-C(S)OR^k$ ,  $-S(O)R^k$ ,  $-S(O)_2R^k$ ,  $-C(O)NHR^k$ ,  $-C(S)NHR^k$ ,  $-C(O)NR^kR^k$ ,  $-C(S)NR^kR^k$   
 $-S(O)_2NHR^k$ ,  $-S(O)_2NR^kR^k$ ,  $-C(NH)NHR^k$ ,  $-C(NH)NR^mR^n$ ,  $-NHC(O)R^k$ ,  $-NHC(S)R^k$ ,  $-NR^kR^k$

$C(O)R^k$ ,  $-NR^kC(S)R^k$ ,  $-NHS(O)_2R^k$ ,  $-NR^kS(O)_2R^k$ ,  $-NHC(O)NHR^k$ ,  $-NHC(S)NHR^k$ ,  $-NR^kC(O)NH_2$ ,  $-NR^kC(S)NH_2$ ,  $-NR^kC(O)NHR^k$ ,  $-NR^kC(S)NHR^k$ ,  $-NHC(O)NR^kR^k$ ,  $-NHC(S)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(O)NR^kR^k$ ,  $-NR^kC(S)NR^kR^k$ ,  $-NHS(O)_2NHR^2$ ,  $-NR^kS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^kS(O)_2NHR^k$ ,  $-NHS(O)_2NR^kR^k$ ,  $-NR^kS(O)_2NR^kR^k$ ,  $-NHR^k$ ,  $-NR^k$ ,  $-R^h$ ,  $-R^i$  и  $-R^j$ ;

где  $R^k$ ,  $R^m$  и  $R^u$  при каждом своем появлении независимо выбраны из группы, состоящей из  $R^h$ ,  $R^i$  и  $R^j$  или  $R^m$  и  $R^n$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила или 5- или 7-членного азот-содержащего гетероарила, где 5-7-членный гетероциклоалкил или 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $OR^u$ ,  $-SR^u$ ,  $-NHR^u$ ,  $-NR^uR^u$ ,  $-R^x$  и  $-R^y$ ;

где каждая  $R^h$  независимо представляет собой низший алкил, возможно замещенный одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(S)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-OC(S)R^f$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(S)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C(S)OR^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)2R^f$ ,  $-C(O)NHR^f$ ,  $-C(S)NHR^f$ ,  $-C(S)NR^fR^f$ ,  $-C(S)NR^fR^f$ ,  $-S(O)_2NHR^f$ ,  $-S(O)_2NR^fR^f$ ,  $-C(NH)NHR^f$ ,  $-C(NH)NR^fR^f$ ,  $-NHC(O)R^f$ ,  $-NHC(S)R^f$ ,  $-NR^fC(O)R^f$ ,  $-NR^fC(S)R^f$ ,  $-NHS(O)_2R^f$ ,  $-NR^fS(O)_2R^f$ ,  $-NHC(O)NHR^f$ ,  $-NHC(S)NHR^f$ ,  $-NR^fC(O)NH_2$ ,  $-NR^fC(S)NH_2$ ,  $-NR^fC(O)NHR^f$ ,  $-NR^fC(S)NHR^f$ ,  $-NHC(O)NR^fR^f$ ,  $-NHC(S)NR^fR^f$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^f$ ,  $-NR^fC(S)NR^fR^f$ ,  $-NHS(O)_2NHR^f$ ,  $-NR^fS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^fS(O)_2NHR^f$ ,  $-NHS(O)_2NR^fR^f$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^f$ ,  $-NHR^f$ ,  $-NR^fR^f$ ,  $-R^f$  и  $-R^j$ ;

где каждая  $R^i$  независимо выбрана из группы, состоящей из низшего алкенила и низшего алкинила, где низший алкенил или низший алкинил возможно замещены одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(S)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(S)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(S)NH_2$ ,  $-NHS(O)_2NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-OR^f$ ,  $-SR^f$ ,  $-OC(O)R^f$ ,  $-OC(S)R^f$ ,  $-C(O)R^f$ ,  $-C(S)R^f$ ,  $-C(O)OR^f$ ,  $-C(S)OR^f$ ,  $-S(O)R^f$ ,  $-S(O)2R^f$ ,  $-C(O)NHR^f$ ,  $-C(S)NHR^f$ ,  $-C(S)NR^fR^f$ ,  $-C(S)NR^fR^f$ ,  $-S(O)_2NHR^f$ ,  $-S(O)_2NR^fR^f$ ,  $-C(NH)NHR^f$ ,  $-C(NH)NR^fR^f$ ,  $-NHC(O)R^f$ ,  $-NHC(S)R^f$ ,  $-NR^fC(O)R^f$ ,  $-NR^fC(S)R^f$ ,  $-NHS(O)_2R^f$ ,  $-NR^fS(O)_2R^f$ ,  $-NHC(O)NHR^f$ ,  $-NHC(S)NHR^f$ ,  $-NR^fC(O)NH_2$ ,  $-NR^fC(S)NH_2$ ,  $-NR^fC(O)NHR^f$ ,  $-NR^fC(S)NHR^f$ ,  $-NHC(O)NR^fR^f$ ,  $-NHC(S)NR^fR^f$ ,  $-NR^fC(O)NR^fR^f$ ,  $-NR^fC(S)NR^fR^f$ ,  $-NHS(O)_2NHR^f$ ,  $-NR^fS(O)_2NH_2$ ,  $-NR^fS(O)_2NHR^f$ ,  $-NHS(O)_2NR^fR^f$ ,  $-NR^fS(O)_2NR^fR^f$ ,  $-NHR^f$ ,  $-NR^fR^f$ ,  $-R^f$  и  $-R^j$ ;

где каждая  $R^j$  независимо выбрана из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3,

4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(S)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>,  
 , -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>f</sup>, -SR<sup>f</sup>, -OC(O)R<sup>f</sup>, -OC(S)R<sup>f</sup>, -C(O)R<sup>f</sup>, -C(S)R<sup>f</sup>  
 5 , -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(S)OR<sup>f</sup>, -S(O)R<sup>f</sup>, -S(O)2R<sup>f</sup>, -C(O)NHR<sup>f</sup>, -C(S)NHR<sup>f</sup>, -C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>,  
 -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(NH)NHR<sup>f</sup>, -C(NH)NR<sup>s</sup>R<sup>f</sup>, -NHC(O)R<sup>f</sup>, -NHC(S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>  
 , -NR<sup>f</sup>C(S)R<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NHC(O)NHR<sup>f</sup>, -NHC(S)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>  
 10 C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>C(O)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)NHR<sup>f</sup>, -NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>,  
 -NR<sup>f</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>  
 NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, циклоалкиламино и -R<sup>x</sup>;

где каждая из R<sup>f</sup> R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> при каждом своем появлении независимо выбрана из группы,  
 15 состоящей из низшего алкила, C<sub>3-6</sub>алкенила, C<sub>3-6</sub>алкинила, циклоалкила,  
 гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним  
 или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также, 1, 2 или 3 заместителями,  
 выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси,  
 20 фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего  
 алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что  
 любое замещение по атому углерода низшего алкила, связанному с любой группой O,  
 S или N из -OR<sup>f</sup> -SR<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(S)OR<sup>f</sup>, -C(O)NHR<sup>f</sup>, -C(S)NHR<sup>f</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>  
 , -S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(NH)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NHC(O)  
 25 NHR<sup>f</sup>, -NHC(S)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>C(O)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)NHR<sup>f</sup>, -NHC  
 (O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>  
 , -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHR<sup>f</sup> или -NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup> выбрано из группы,  
 30 состоящей из фторо и -R<sup>y</sup>, и где C<sub>3-6</sub>алкенил или C<sub>3-6</sub>алкинил возможно замещены  
 одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3  
 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, низшего алкила,  
 фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего  
 35 алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино,  
 ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому  
 углерода C<sub>3-6</sub>алкенила или C<sub>3-6</sub>алкинила, связанному с любой группой O, S или N из  
 из -OR<sup>f</sup> -SR<sup>f</sup>, -C(O)OR<sup>f</sup>, -C(S)OR<sup>f</sup>, -C(O)NHR<sup>f</sup>, -C(S)NHR<sup>f</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>  
 40 NHR<sup>f</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -C(NH)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>, -NHC(O)NHR<sup>f</sup>,  
 -NHC(S)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>C(S)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>C(O)NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)NHR<sup>f</sup>, -NHC(O)NR<sup>f</sup>  
 R<sup>f</sup>, -NHC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NR<sup>f</sup>S  
 45 (O)<sub>2</sub>NHR<sup>f</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>, -NHR<sup>f</sup> или -NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup> выбрано из группы,  
 состоящей из фторо, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила и -R<sup>y</sup>, и где  
 циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одним или  
 более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, или R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила или 5- или 7-членного азотсодержащего гетероарила, где 5-7-членный гетероциклоалкил или 5- или 7-членный азот-содержащий гетероарил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -NO<sub>2</sub>, -CN, -ОН, -NH<sub>2</sub>, OR<sup>u</sup>, -SR<sup>u</sup>, -NHR<sup>u</sup>-NR<sup>u</sup>R<sup>u</sup>, -R<sup>x</sup> и -R<sup>y</sup>;

где каждая R<sup>u</sup> независимо выбрана из группы, состоящей из низшего алкила, C<sub>3-6</sub>алкенила, C<sub>3-6</sub>алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода низшего алкила, связанному с О из -OR<sup>u</sup>, S из -SR<sup>u</sup> или N из -NHR<sup>u</sup>, представляет собой фторо или -R<sup>y</sup>, и где C<sub>3-6</sub>алкенил или C<sub>3-6</sub>алкинил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, но при условии, что любое замещение по атому углерода C<sub>3-6</sub>алкенила или C<sub>3-6</sub>алкинила, связанному с О из -OR<sup>u</sup>, S из -SR<sup>u</sup> или N из -NHR<sup>u</sup>, представляет собой фторо, низший алкил, фторозамещенный низший алкил или -R<sup>y</sup>, и где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

где каждая R<sup>x</sup> выбрана из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкенила и низшего алкинила, где низший алкил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино, и где низший алкенил или низший алкинил возможно замещен одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -R<sup>y</sup>, фторо, -ОН, -NH<sub>2</sub>, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино;

где каждая  $R^y$  выбрана из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одним или более чем одним, предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5, также 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, низшего алкила, фторозамещенного низшего алкила, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях все появления возможно замещенного низшего алкила, возможно замещенного C<sub>2-6</sub>алкила, возможно замещенного низшего алкенила или возможно замещенного низшего алкинила возможно замещены одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1a</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(S)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(NH)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1a</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(S)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(NH)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -R<sup>1b</sup> и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -R<sup>1b</sup>, и все появления возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила или возможно замещенного 5- или 7-членного азот-содержащего гетероарила, возможно замещены одним или более чем одним, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sup>1a</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(S)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -C(NH)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(S)NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1a</sup>R<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -R<sup>1b</sup> и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и -R<sup>1b</sup>, где R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, но при условии, что водород не связан с какой-либо группой C(S), C(O), S(O) или S(O)<sub>2</sub> из -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(S)R<sup>1a</sup>, -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(S)R<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1a</sup>,

$-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{R}^{1b}$  и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси,

5 фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и  $-\text{R}^{113}$ , но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{1a}$

10  $\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$  или  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ , представляет собой фторо или  $-\text{R}^{1a}$  и где  $-\text{R}^{1b}$  выбран из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одной или более чем одной,

15 также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

В некоторых воплощениях все появления возможно замещенного низшего алкила,

20 возможно замещенного  $\text{C}_{2-6}$ алкила, возможно замещенного низшего алкенила или возможно замещенного низшего алкинила возможно замещены одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})$

25  $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ , циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одной или более чем одной,

также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})$

30  $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^{1b}$  и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,

35  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и  $-\text{R}^{113}$ , и все появления возможно замещенного циклоалкила, возможно замещенного гетероциклоалкила, возможно замещенного 5-7-членного гетероциклоалкила, возможно замещенного арила, возможно замещенного гетероарила или возможно замещенного

40 5- или 7-членного азот-содержащего гетероарила, возможно замещены одним или более чем одним, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{R}^{1b}$  и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем

45 одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего

алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и  $-R^{113}$ , где  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода, но при условии, что водород не связан с какой-либо группой C(S), C(O), S(O) или S(O)<sub>2</sub> из  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(S)R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}C$   
 5  $(O)R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1a}$  или  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-R^{1b}$  и низшего алкила, возможно замещенного одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из фторо, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного  
 10 низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и  $-R^{113}$ , но при условии, что любое замещение по алкильному атому углерода, связанному с O, S или N из  $-OR^{1a}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-NR^{1a}R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$ ,  $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$ ,  $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$ ,  $-NR^{1a}C$   
 15  $(S)R^{1a}$  или  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$ , представляет собой фторо или  $-R^{1b}$ , и где  $-R^{1b}$  выбран из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил возможно замещены одной или более чем одной, также 1, 2 или 3 группами или заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, низшего алкокси, фторозамещенного низшего  
 20 алкокси, низшего алкилтио, фторозамещенного низшего алкилтио, моно-алкиламино, ди-алкиламино и циклоалкиламино.

"Низший алкокси" означает группу  $-OR^Z$ , где  $R^Z$  представляет собой низший алкил.

"Замещенный низший алкокси" означает низший алкокси, в котором  $R^Z$  представляет собой низший алкил, замещенный одним или более чем одним заместителем, как здесь  
 25 указано, например, в описании соединений формулы III, включающем описания замещенного циклоалкила, циклогетероалкила, арила и гетероарила, присоединенного по любому доступному атому с образованием стабильного соединения.

Предпочтительно, замещение низшего алкокси осуществляют 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, также 1, 2 или 3 заместителями. Например, "фторозамещенный низший  
 30 алкокси" означает низший алкокси, в котором низший алкил замещен одним или более чем одним атомом фторо, где предпочтительно низший алкокси замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами фторо, также 1, 2 или 3 атомами фторо. Хотя понятно, что замещения по алкокси присоединяются по любому доступному атому с образованием стабильного  
 35 соединения, замещение алкокси является таким, что O, S или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связаны с алкильным углеродом, связанным с O алкокси группы. Кроме того, когда алкоксигруппа описана в качестве заместителя другой группировки, тогда атом кислорода алкоксигруппы не связан с атомом углерода, связанным с O, S или N другой группировки (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца), или с алкеновым  
 40 или алкиновым углеродом другой группировки.

"Низший алкилтио" означает группу  $-SR^{aa}$ , где  $R^{aa}$  представляет собой низший алкил.

"Замещенный низший алкилтио" означает низший алкилтио, в котором  $R^{33}$  представляет собой низший алкил, замещенный одним или более чем одним заместителем, как здесь  
 45 указано, например, в описании соединений формулы III, включающем описания замещенного циклоалкила, циклогетероалкила, арила и гетероарила, присоединенных по любому доступному атому с образованием стабильного соединения.

Предпочтительно, замещение низшего алкилтио осуществляется 1, 2, 3, 4 или 5

заместителями, также 1, 2 или 3 заместителями. Например, "фторозамещенный низший алкилтио" означает низший алкилтио, в котором низший алкил замещен одним или более чем одним атомом фтора, где предпочтительно низший алкилтио замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами фтора, также 1, 2 или 3 атомами фтора. Хотя понятно, что замещения на алкилтио присоединяются по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, замещение алкилтио является таким, что O, S или N (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) не связаны с алкильным углеродом, связанным с S алкилтио. Кроме того, когда алкилтио описан в качестве заместителя другой группировки, тогда атом серы алкилтио не связан с атомом углерода, связанным с O, S или N другой группировки (за исключением случаев, когда N представляет собой атом гетероарильного кольца) или с алкеновым или алкиновым углеродом другой группировки.

"Амино" или "амин" означает группу  $-NH_2$ . "Моно-алкиламино" означает группу  $-NHR^{bb}$ , где  $R^{bb}$  представляет собой низший алкил. "Ди-алкиламино" означает группу  $-NR^{bb}R^{cc}$ , где  $R^{bb}$  и  $R^{cc}$  независимо представляют собой низший алкил.

"Циклоалкиламино" означает группу  $-NR^{dd}R^{ee}$ , где  $R^{dd}$  и  $R^{ee}$  объединены с атомом азота с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила, где гетероциклоалкил может содержать дополнительный гетероатом в кольце, такой как O, N, или S, и также может быть дополнительно замещен низшим алкилом. Примеры 5-7-членного гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются этим, пиперидин, пиперазин, 4-метилпиперазин, морфолин и тиоморфолин. Хотя понятно, что когда моно-алкиламино, ди-алкиламино или циклоалкиламино представляют собой заместители на других группировках, которые присоединяются по любому доступному атому с образованием стабильного соединения, тогда атом азота моно-алкиламино, ди-алкиламино или циклоалкиламино в качестве заместителей не связан с атомом углерода, связанным с O, S или N другой группировки.

"Защитная группа азота" представляет собой химическую группу, ковалентно связанную с атомом азота соединения, используемого для защиты атома азота в реакции на стадии синтеза. Защитная группа азота может быть добавлена к соединению и удалена на следующей стадии с помощью способов, известных специалистам в данной области. Защитные группы азота включают, без ограничения, карбаматы, амиды, N-сульфонильные производные, группы формулы  $-C(O)OR$ , где R представляет собой, например, метил, этил, трет-бутил, бензил, фенилэтил,  $CH_2=CHCH_2-$  и т.п., группы формулы  $-C(O)R'$ , где R' представляет собой, например, метил, фенил, трифторметил и т.п., группы формулы  $-SO_2R''$ , где R'' представляется собой, например, толил, фенил, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-ил, 2,3,6-триметил-4-метоксифенил и т.п., и силанил-содержащие группы, такие как 2-триметилсилилэтоксиметил, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилил и т.п. Другие подходящие защитные группы азота можно найти в руководствах, таких как T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

Используемый здесь термин "композиция" относится к препарату, подходящему для введения предполагаемому животному для терапевтических целей, который содержит по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Термин "фармацевтически приемлемый" указывает на то, что указанные дозы вещества не обладают свойствами, которые заставили бы умеренно осторожного практикующего врача или ветеринара избегать введения данного вещества субъекту,

принимая во внимание заболевание или состояния, подлежащие лечению, и соответствующий путь введения. Например, обычно требуется, чтобы такое вещество было по существу стерильным, например, пригодным для инъекций.

В контексте настоящего изобретения термин "терапевтически эффективный" или "эффективное количество" указывает на то, что вещества или количество вещества является эффективным для предупреждения, облегчения или уменьшения интенсивности одного или более чем одного симптома заболевания или состояния, и/или для продления жизни субъекта, которого лечат.

Используемый здесь термин "модулирование" или "модулировать" относится к эффекту изменения биологической активности, в частности, к биологической активности, ассоциированной с конкретной биомолекулой, такой как протеинкиназа. Например, агонист или антагонист конкретной биомолекулы модулирует активность этой биомолекулы, например фермента, путем увеличения (например агонист, активатор) или уменьшения (например антагонист, ингибитор) активности биомолекулы, такой как фермент. Такая активность типично указывается в терминах средней ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) или возбуждающей концентрации ( $EC_{50}$ ) соединения, соответственно для ингибитора или активатора в отношении, например, фермента.

В контексте применения, тестирования или скрининга соединений, которые являются модуляторы или могут быть модуляторами, термин "приведение в контакт" означает, что указанное(ые) соединение(я) заставляют быть в достаточной близости к конкретной молекуле, комплексу, клетке, ткани, организму или другому конкретному веществу, что могут происходить потенциальные связывающие взаимодействия и/или химическая реакция между соединением и другим конкретным веществом.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы III и всем их подобным формулам, включающим соединения формулы IIIa-n и все их подобные формулы, включая все соли, пролекарства, таутомеры и изомеры, которые представляют собой модуляторы протеинкиназ, например, без ограничения, соединения представляют собой модуляторы по меньшей мере одной из киназ, выбранных из группы, состоящей из B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit и любых мутаций этих киназ, и к применению таких соединений в лечении заболеваний или состояний.

## II. Киназные мишени и показания по изобретению

Протеинкиназы играют ключевую роль в передаче биохимических сигналов в различных биологических путях. Описано более 500 киназ, и специфические киназы вовлечены в широкий диапазон заболеваний или состояний, включающих, например, рак, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание, неврологическое заболевание и другие заболевания и состояния, но не ограничивающихся ими. Сами по себе киназы представляют собой важные контрольные точки для терапевтического вмешательства небольших молекул. Специфические, охваченные настоящим изобретением протеинкиназы-мишени представляют собой следующее:

B-Raf: Киназа-мишень B-Raf (т.е. гомолог B1 онкогена v-raf вируса мышинной саркомы) представляет собой серин/треониновую киназу с молекулярной массой 84,4 кДа, кодируемую хромосомой 7q34 (обозначение:

BRAF). Зрелый белок содержит домены RBD (т.е. Ras-связывающий домен), C1 (т.е. консервативная область 1 Протеинкиназы C) и STK (т.е. серин/треониновая киназа). Киназа-мишень B-Raf включает любые мутации B-Raf, такие как мутант Val<600>-Glu<600>(V600E).

Показания для модуляции активности B-Raf, включая активность B-Raf V600E, для лечения патологических состояний включают, но не ограничиваются этим,

неврологические заболевания, такие как ишемический инсульт, мультиинфарктная деменция, травма головы, травма спинного мозга, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона; опухолевые заболевания, включающие, но не ограничивающиеся этим, меланому, глиому, саркому, карциному (например легкого, молочной железы, 5 поджелудочной железы, почки), лимфому (например гистиоцитарную лимфому) и рак щитовидной железы, легкого (например мелкоклеточный рак легкого), печени, молочной железы, яичников и толстой кишки, нейрофиброматоз, миелодиспластический синдром, лейкоз, опухолевый ангиогенез; боль невропатической или воспалительной природы, включая острую боль, хроническую боль и мигрень; сердечно-сосудистые заболевания, 10 включающие сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, тромбоз (например синдром тромботической микроангиопатии), атеросклероз, поражение при реперфузии; воспаление, включающее, но не ограничивающееся этим, псориаз, поликистозную болезнь почек (PKD), артрит и аутоиммунные заболевания и состояния, остеоартрит, эндометриоз, рубцевание, васкулярный рестеноз, фиброзные расстройства, 15 ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника (IBD); иммунодефицитные заболевания, отторжение трансплантатов органов, заболевания "трансплантат против хозяина"; заболевания почек или предстательной железы, включающие диабетическую нефропатию, нефросклероз, гломерулонефрит, гиперплазию предстательной железы; метаболические расстройства, ожирение; инфекцию, 20 включающую, но не ограничивающуюся этим, *Helicobacter pylori* и вирус гриппа, лихорадку, сепсис; легочные заболевания, включающие хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS); генетические заболевания развития, такие как синдром Нунан, синдром Костелло (кожно-скелетно-лицевой синдром), "леопардовый синдром", кардио-кожно-лицевой синдром (CFS) и ассоциированные с синдромом нервного гребня аномалии, вызывающие 25 сердечно-сосудистые, скелетные, кишечные, кожные заболевания, заболевания волос и эндокринные заболевания.

c-Raf-1: Киназа-мишень c-Raf-1 (т.е., гомолог 1 онкогена v-raf вируса мышинной саркомы) представляет собой STK с молекулярной массой 73,0 кДа, кодируемую 30 хромосомой Sp25 (обозначение: RAF1). c-Raf-1 может быть нацелена на митохондрии с помощью BCL2 (т.е. онкоген В-клеточного лейкоза 2), который является регулятором апоптотической клеточной гибели. Активный c-Raf-1 улучшает BCL-2-опосредованную резистентность к апоптозу, и c-Raf-1 фосфорилирует BAD (т.е., BCL-2-связывающий белок). c-Raf-1 вовлечен в карциномы, включая колоректальный рак, рак яичников, 35 рак легкого и рак почки. C-Raf-1 также вовлечен в качестве важного медиатора опухолевого ангиогенеза (Hood et al., 2002, Science 296, 2404). Ингибиторы C-Raf-1 также могут быть полезны для лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластических синдромов (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). Активаторы Raf-1 могут быть полезны для лечения нейроэндокринных опухолей, таких как медуллярный рак 40 щитовидной железы, карциноид, мелкоклеточный рак легкого и феохромоцитомы (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

Fms: Киназа-мишень Fms (т.е. карцинома кошек McDonough) является членом семейства генов, первоначально выделенных из штамма Susan McDonough вируса саркомы кошек. Fms представляет собой трансмембранную тирозинкиназу с 45 молекулярной массой 108,0 кДа, кодируемую хромосомой 5q33.2-q33.3 (обозначение: CSFIR). Структура трансмембранного рецептора Fms содержит два Ig-подобных домена, IgC2-подобный домен, два дополнительных Ig-подобных домена, ТМ домен и ТК домен.

Присутствие c-fms ассоциировано с множеством различных типов заболеваний. Fms ассоциирована с иммунными расстройствами, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку (SLE), синдром Вегенера и отторжение трансплантата, воспалительными заболеваниями, включая хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), эмфизему и атеросклероз, метаболическими расстройствами, включая инсулинорезистентность, гипергликемию и липолиз, расстройствами костной структуры или минерализации, включая остеопороз, повышенный риск перелома, гиперкальцемию и метастазы в кости, заболеваниями почек, включая нефрит (например гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит), тубулярный некроз, диабет-ассоциированные почечные осложнения и гипертрофию, и видами рака, включая множественную миелому, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз (CML), рак молочной железы и рак яичников.

Jnk1: Мишень Jnk1 (т.е. c-Jun киназа 1) представляет собой серин/треониновую киназу с молекулярной массой 48,3 кДа, кодируемую хромосомой 10q11.22 (обозначение: MAPK8), также известную как митоген-активируемая протеинкиназа 8. Jnk1 представляет собой митоген-активируемую протеинкиназу (т.е. MAPK), которая образует семейство серин-треониновых протеинкиназ, которые участвуют в основной сигнальной системе, с помощью которой клетки преобразуют внеклеточные стимулы во внутриклеточные ответы. Jnk1 вовлечена в диабет 1 типа, диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение и жировую инфильтрацию печени.

Jnk2: Киназа-мишень Jnk2 (т.е. c-Jun киназа 2) представляет собой серин/треониновую киназу с молекулярной массой 48,1 кДа, кодируемую хромосомой 5q35 (обозначение: MAPK9). Jnk2 вовлечена в атеросклероз.

Jnk3: Киназа-мишень Jnk3 (т.е. c-Jun киназа 3) представляет собой серин/треониновую киназу с молекулярной массой 52,6 кДа, кодируемую хромосомой 4q21-q22 (обозначение: MAPK10). Ингибиторы Jnk3 представляют собой потенциальные терапевтические агенты для лечения воспалительных заболеваний, включающих аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, системная красная волчанка, синдром Шегрена, псориаз и рассеянный склероз, воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как астма, аллергия, легочный фиброз и хроническое обструктивное заболевание легких, и воспалений в других органах, таких как воспаление ЦНС, панкреатит, нефрит и гепатит; неврологических заболеваний, таких как инсульт, сердечно-сосудистая ишемия, и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона; и опухолевых заболеваний, таких как рак предстательной железы и миелоидный лейкоз.

Kit: Киназа-мишень Kit (т.е. онкоген вируса саркомы кошек Харди-Цукермана 4) представляет собой трансмембранную тирозинкиназу с молекулярной массой 109,9 кДа, кодируемую хромосомой 4q12 (обозначение: KIT). Рецепторные белки тирозинкиназы (RPTK) регулируют ключевые каскады сигнальной трансдукции, контролирующие клеточный рост и пролиферацию. Рецептор фактора стволовых клеток (SCF) Kit представляет собой трансмембранную RPTK III типа, которая содержит пять внеклеточных иммуноглобулиновых (IG) доменов, один трансмембранный домен и расщепленный цитоплазматический киназный домен, отделенный киназным вставочным сегментом. Kit играет важную роль в развитии меланоцитов, тучных, зародышевых и кроветворных клеток.

Аномальная экспрессия и/или активация Kit вовлечена во множество патологических состояний. Kit ассоциируется с тучноклеточными опухолями, мелкоклеточным раком

легкого, раком яичек, желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST), глиобластомой, астроцитомой, нейробластомой, карциномами женских половых путей, саркомами нейроэктодермального происхождения, колоректальным раком, карциномой *in situ*, неоплазией шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом, острым миелоцитарным лейкозом, острым лимфоцитарным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, мастоцитозом, меланомой и тучноклеточными опухолями у собак, и воспалительными заболеваниями, включая астму, ревматоидный артрит, аллергический ринит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, отторжение трансплантата и гиперэозинофилию.

### III. Анализ киназных активностей

Множество различных анализов киназной активности может быть использовано для исследования активных модуляторов и/или определения специфичности модулятора конкретной киназы или группы киназ. Помимо анализов, упомянутых в примерах ниже, любой специалист в данной области знает другие анализы, которые могут быть использованы, и сможет модифицировать анализ для конкретного применения. Например, в многочисленных статьях, касающихся киназ, описаны анализы, которые могут быть использованы. При анализе киназной активности предпочтительные соединения по настоящему изобретению (т.е. соединения формулы III) имеют  $IC_{50}$  или  $EC_{50}$  менее 10 мкМ, также менее 1 мкМ, также менее 100 нМ, также менее 10 нМ или менее 1 нМ.

### IV. Способы органического синтеза

В данной области существует широкий спектр способов органического синтеза для получения соединений формулы III. Множество этих способов органического синтеза подробно описано в стандартных справочных материалах, используемых специалистами в данной области. Один из примеров таких справочных материалов представляет собой March, 1994, *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, New York, McGraw Hill.

### V. Альтернативные формы или производные соединений

Охваченные здесь соединения описаны со ссылкой на общие формулы и конкретные соединения. Кроме того, соединения по изобретению могут существовать во множестве различных форм или производных, которые все входят в объем настоящего изобретения. Они включают, например, таутомеры, стереоизомеры, рацемические смеси, региоизомеры, соли, пролекарства (например сложные эфиры карбоновой кислоты), сольватированные формы, различные кристаллические формы или полиморфы и активные метаболиты.

#### (a) Таутомеры, стереоизомеры, региоизомеры и сольватированные формы

Понятно, что некоторые соединения могут проявлять таутомерию. В таких случаях формулы, предложенные в данном описании, однозначно представляют только одну из возможных таутомерных форм. Таким образом, должно быть понятно, что предложенные здесь формулы предназначены для того, чтобы представлять любую таутомерную форму изображенных соединений, и не ограничиваются лишь конкретной таутомерной формой, представленной на графическом изображении формул.

Аналогично, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, т.е. имеющих одинаковое соединение ковалентно связанных атомов, но отличающихся пространственной ориентацией атомов. Например, соединения могут представлять собой оптические стереоизомеры, которые содержат один или более чем один хиральный центр, и поэтому могут существовать в виде двух или более стереоизомерных форм (например энантиомеров или диастереоизомеров). Таким

образом, такие соединения могут быть представлены в виде единичных стереоизомеров (т.е. по существу не содержащих других стереоизомеров), рацематов и/или смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров. В качестве еще одного примера стереоизомеры включают геометрические изомеры, такие как имеющие цис- или транс-ориентацию заместителей на соседних атомах углерода двойной связи. Предполагается, что все такие единичные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иначе, все такие стереоизомерные формы включены в представленные здесь формулы.

В некоторых воплощениях хиральное соединение по настоящему изобретению находится в форме, которая содержит по меньшей мере 80% одного изомера (60% энантиомерный избыток ("э.и.") или диастереоизомерный избыток ("д.и.")), или по меньшей мере 85% (70% э.и. или д.и.), 90% (80% э.и. или д.и.), 95% (90% э.и. или д.и.), 97,5% (95% э.и. или д.и.) или 99% (98% э.и. или д.и.). Как в общем понятно специалисту в данной области, оптически чистое соединение, имеющее один хиральный центр, представляет собой соединение, состоящее по существу из одного из двух возможных энантиомеров (т.е. является энантиомерно чистым), и оптически чистое соединение, имеющее более чем один хиральный центр, представляет собой соединение, которое является и диастереоизомерно чистым, и энантиомерно чистым. В некоторых воплощениях соединение представлено в оптически чистой форме.

Для соединений, в которых синтез включает добавление единичной группы по двойной связи, в частности углерод-углеродной двойной связи, добавление может быть осуществлено по любому из атомов, связанных двойной связью. Для таких соединений настоящее изобретение включает оба таких региоизомера.

Дополнительно предполагают, что формулы охватывают сольватированные, а также несольватированные формы идентифицированных структур. Например, указанные структуры включают гидратированные и негидратированные формы. Другие примеры сольватов включают структуры в комбинации с подходящим растворителем, таким как изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, уксусная кислота или этаноламин.

(б) Пролекарства и метаболиты

В дополнение к представленным формулам и описанным здесь соединениям, изобретение также включает Пролекарства (обычно фармацевтически приемлемые Пролекарства), активные метаболические производные (активные метаболиты) и их фармацевтически приемлемые соли.

Пролекарства представляют собой соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые, когда метаболизируются в физиологических условиях или когда превращаются путем сольволиза, позволяют получить желаемое активное соединение. Пролекарства включают, но не ограничиваются этим, сложные эфиры, амиды, карбаматы, карбонаты, уреиды, сольваты или гидраты активного соединения. Типично, пролекарство является неактивным или менее активным по сравнению с активным соединением, но может обладать одним или более чем одним благоприятным свойством при обработке, введении и/или метаболическим свойством. Например, некоторые Пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения; во время метаболизма сложноэфирная группа отщепляется с получением активного лекарства. Также некоторые Пролекарства ферментативно активируются с образованием активного соединения или соединения, которое посредством дополнительной химической реакции позволяет получить активное соединение.

В этом контексте обычный пример или пролекарство представляет собой алкиловый

эфир карбоновой кислоты. Относительно соединений формулы III дополнительные примеры включают, но не ограничиваются этим, амидное или карбаматное производное по атому азота в положении 1 азаиндольного цикла.

5 Как описано в *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), Пролекарства могут быть по существу разделены на две неисключительные категории пролекарств-биопредшественников и пролекарств-носителей. Как правило, пролекарства-биопредшественники представляют собой соединения, которые являются неактивными или обладают низкой активностью по сравнению с соответствующим активным лекарственным соединением, содержат одну или более чем одну защитную группу и превращаются в активную форму путем 10 метаболизма или сольволиза. Как активная форма лекарства, так и любые высвобождающиеся метаболические продукты должны обладать приемлемой низкой токсичностью. Типично, образование активного лекарственного соединения включает метаболический процесс или реакцию, представляющую собой реакцию следующего 15 типа:

Окислительные реакции: Примерами окислительных реакций без ограничения являются такие реакции, как окисление спиртовой, карбонильной и кислотной функциональных групп, гидроксирование алифатических углеродов, гидроксирование алициклических атомов углерода, окисление ароматических атомов 20 углерода, окисление углерод-углеродных двойных связей, окисление азот-содержащих функциональных групп, окисление кремния, фосфора, мышьяка и серы, окислительное N-деалкилирование, окислительное O- и S-деалкилирование, окислительное дезаминирование, а также другие окислительные реакции.

Восстановительные реакции: Примерами восстановления реакций без ограничения являются такие реакции, как восстановление карбонильных функциональных групп, восстановление спиртовых функциональных групп и углерод-углеродных двойных связей, восстановление азот-содержащих функциональных групп и другие восстановительные реакции. 25

Реакции без изменения состояния окисления: Примерами реакций без изменения состояния окисления без ограничения являются такие реакции, как гидролиз сложных эфиров и простых эфиров, гидролитическое расщепление углерод-азотных простых связей, гидролитическое расщепление неароматических гетероциклов, гидратация и дегидратация по множественным связям, новые атомные связи, возникающие в результате реакций дегидратации, гидролитическое дегалогенирование, удаление 30 галогеноводородной молекулы и другие подобные реакции.

Пролекарства-носители представляют собой лекарственные соединения, содержащие транспортную группировку, например, которые улучшают поглощение и/или локализованную доставку к месту(ам) действия. Для такого пролекарства-носителя желательно, чтобы связь между лекарственной группировкой и транспортной группировкой представляла собой ковалентную связь, пролекарство было неактивным или менее активным по сравнению с лекарственным соединением, пролекарство и любая высвобожденная транспортная группировка были приемлемо нетоксичными. Для пролекарств, в которых транспортная группировка предназначена для усиления поглощения, обычно высвобождение транспортной группировки должно быть быстрым. 40 В других случаях желательно использовать группировку, обеспечивающую медленное высвобождение, например, некоторые полимеры или другие группировки, такие как циклодекстрины (см., например, Cheng et al., патентная публикация США №20040077595, заявка №10/656838, включена в данную заявку путем ссылки). Такие пролекарства-

носители часто являются предпочтительными для перорально вводимых лекарственных средств. Пролекарства-носители могут быть использованы, например, для улучшения одного или более чем одного из следующих свойств: улучшения липофильности, увеличения длительности фармакологических эффектов, увеличения сайт-специфичности, уменьшения токсичности и неблагоприятных реакций и/или улучшения в лекарственном препарате (например стабильности, растворимости в воде, подавления нежелательного органолептического или физико-химического свойства). Например, липофильность может быть увеличена путем этерификации гидроксильных групп липофильными карбоновыми кислотами, или карбоновокислотных групп спиртами, например алифатическими спиртами. Wermuth, выше.

Пролекарства могут превращаться из пролекарственной формы в активную форму в одну стадию, или могут иметь одну или более промежуточных форм, которые сами по себе могут обладать активностью или могут быть неактивными.

Метаболиты, например активные метаболиты, перекрываются с пролекарствами, как описано выше, например, пролекарствами-биопредшественниками. Таким образом, такие метаболиты представляют собой фармакологически активные соединения или соединения, которые далее метаболизируются в фармакологически активные соединения, которые являются производными, полученными в результате метаболического процесса в организме субъекта или пациента. Из них активными метаболитами являются такие фармакологически активные производные соединения. Что касается пролекарств, то соединение-пролекарство является обычно неактивным или обладает меньшей активностью, чем метаболический продукт. Что касается активных метаболитов, то родительское соединение может быть или активным соединением, или неактивным пролекарством.

Пролекарства и активные метаболиты могут быть идентифицированы с использованием стандартных способов, известных в данной области. См., например, Bertolini et al, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34:220-230; Wermuth, выше.

(в) Фармацевтически приемлемые соли

Соединения могут быть приготовлены или могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными в количествах и концентрациях, в которых их вводят. Получение таких солей может облегчать фармакологическое применение путем изменения физических характеристик соединения, не препятствующего осуществлению его физиологического действия. Полезные изменения физических свойств включают в себя снижение точки плавления для облегчения трансмукозального введения и увеличение растворимости для облегчения введения более высоких концентраций лекарства.

Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли присоединения кислот, такие как соли, содержащие сульфат, хлорид, гидрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и хинат. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из кислот, таких как соляная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, фумаровая кислота и хинная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают в себя соли присоединения

оснований, такие как соли, содержащие бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этанолламин, трет-бутиламин, этилендиамин, меглумин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, аммоний, алкиламин и цинк, когда присутствуют кислотные функциональные группы, такие как карбоновая кислота или фенол.

5 Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol.2, p.1457, 1995. Такие соли могут быть получены с использованием соответствующих оснований.

10 Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с помощью стандартных способов. Например, форма свободного основания соединения может быть растворена в подходящем растворителе, таком как водный или водно-спиртовой раствор, содержащий соответствующую кислоту, и затем выделена путем упаривания раствора. В другом примере соль может быть получена путем взаимодействия свободного основания и кислоты в органическом растворителе.

15 Таким образом, например, если конкретное соединение представляет собой основание, то желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена с помощью любого подходящего способа, доступного в данной области, например, путем обработки свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и  
20 т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидильная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-оксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота,  
25 такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как пара-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или т.п.

Аналогично, если конкретное соединение представляет собой кислоту, то желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена с помощью любого  
30 подходящего способа, например, путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного или щелочноземельного металла и т.п. Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как L-глицин, L-лизин и L-аргинин, аммиак, первичные, вторичные и третичные амины и циклические амины, такие как гидроксиэтилпирролидин, пиперидин, морфолин и  
35 пиперазин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития. Кроме того, примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I включают, но не ограничиваются этим, их мононатриевые и бис-калиевые соли.

40 Фармацевтически приемлемая соль различных соединений может быть представлена в виде комплекса. Примеры комплексов включают 8-хлортеофиллиновый комплекс (аналогичный, например дименгидринату: дифенгидрамин 8-хлортеофиллиновый (1:1) комплекс; драмамин) и различные циклодекстриновые комплексы включений.

Если не указано иначе, определение соединения в данной заявке включает фармацевтически приемлемые соли такого соединения.

45 (г) Полиморфные формы

В случае агентов, которые представляют собой твердые вещества, специалисту в данной области понятно, что соединения и соли могут существовать в различных кристаллических или полиморфных формах, для которых подразумевается, что все они

находятся в рамках настоящего изобретения и указанных формул.

## VI. Введение

Способы и соединения типично применяют в терапии субъектов-людей. Однако их также можно использовать для лечения похожих или идентичных показаний у других субъектов-животных. В этом контексте термины "субъект", "субъект-животное" и т.п. относятся к людям и позвоночным, отличающимся от людей, например млекопитающим, таким как приматы, отличающиеся от человека, спортивные и имеющие коммерческое значение животные, например лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кролики и домашние животные, такие как собаки и кошки.

Подходящие лекарственные формы, в частности, зависят от применения или пути введения, такого как пероральный, трансдермальный, трансмукозальный, с помощью ингалятора или инъекции (парентеральный путь). Такие лекарственные формы должны обеспечить достижение соединением клеток-мишеней. Другие факторы хорошо известны в данной области и включают такие моменты, как токсичность и лекарственные формы, которые замедляют проявление соединением или композицией своего действия. Способы и препараты, как правило, можно найти в *The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (включенной здесь путем ссылки).

Соединения по настоящему изобретению, т.е. формулы III, могут быть приготовлены в виде фармацевтически приемлемых солей.

Для получения композиций могут быть использованы носители или эксципиенты. Носители или эксципиенты могут быть выбраны для облегчения введения соединения. Примеры носителей включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, такие как лактоза, глюкоза или сахароза, или типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли и физиологически совместимые растворители. Примеры физиологически совместимых растворителей включают в себя стерильные водные растворы для инъекций (WFI), физиологический раствор и декстрозу.

Соединения могут быть введены различными путями, включающими внутривенное, интраперитонеальное, подкожное, внутримышечное, пероральное, трансмукозальное, ректальное, трансдермальное или ингаляционное введение. Предпочтительным является пероральное введение. Для перорального введения соединение может быть приготовлено, например, в традиционных формах для перорального введения, таких как капсулы, таблетки и жидкие препараты, такие как сиропы, эликсиры и концентрированные капли.

Для ингаляций соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде сухого порошка или подходящего раствора, суспензии или аэрозоля. Порошки и растворы могут быть приготовлены с подходящими добавками, известными в данной области. Например, порошки могут включать подходящее порошковое основание, такое как лактоза или крахмал, и растворы могут содержать пропиленгликоль, стерильную воду, этанол, хлорид натрия и другие добавки, такие как кислота, щелочь и буферные соли. Такие растворы или суспензии могут быть введены путем ингаляции с помощью спрея, насоса, атомайзера или небулайзера и т.п. Соединения по изобретению также могут быть использованы в комбинации с другими ингаляционными терапевтическими средствами, например кортикостероидами, такими как флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, триамцинолона ацетонид, триамцинолона ацетонид, будесонид и мометазона фураат; бета-агонистами, такими как альбутерол, салметерол и формотерол; антихолинергическими агентами, такими как ипратропия бромид или тиотропий; вазодилаторами, такими как трепростинал и илопрост; ферментами, такими как ДНКаза; терапевтическими белками; иммуноглобулиновыми антителами;

олигонуклеотидом, таким как одно- или двухцепочечные ДНК или РНК, siРНК (малые интерферирующие РНК); антибиотиками, такими как тобрамицин; антагонистами мускариновых рецепторов; антагонистами лейкотриенов; антагонистами цитокинов; ингибиторами протеаз; кромолином натрия; недокрилом натрия; и кромогликатом

5

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть приготовлены, например, путем объединения активных соединений с твердыми эксципиентами, возможно измельчения полученной смеси, и обработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных средств, при желании, с получением

10 таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, например кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (СМС), и/или

15 поливинилпирролидон (PVP: повидон). При желании, могут быть добавлены разрыхлители, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота, или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже обеспечивают подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые возможно могут

20 содержать, например, аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карборол, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и/или диоксид титана, лакирующие растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения могут быть добавлены красители или пигменты.

25

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально, включают в себя твердые (push-fit) капсулы, изготовленные из желатина ("gelcaps"), а также мягкие запечатанные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые (push-fit) капсулы могут содержать активные

30 ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, возможно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ). Дополнительно могут быть добавлены стабилизаторы.

35

Альтернативно, может быть использована инъекция (парентеральное введение), например внутримышечная, внутривенная, внутривнутрибрюшинная и/или подкожная. Для инъекции соединения по изобретению приготавливают в стерильных жидких растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах или растворах, таких как физиологический раствор, раствор Хенкса или раствор Рингера. Кроме того, соединения

40 могут быть приготовлены в твердой форме и перерастворены или суспендированы непосредственно перед применением. Также могут быть получены лиофилизированные формы.

Введение также может быть трансмукозальным, местным, трансдермальным или посредством ингалятора. Для трансмукозального, местного или трансдермального

45 введения в препарате используют пенетранты, подходящие для барьера, через который нужно проникнуть. Такие пенетранты обычно известны в данной области и включают, например для трансмукозального введения, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Кроме того, для облегчения проникновения могут быть

использованы детергенты. Например, трансмукозальное введение может быть осуществлено с помощью назальных спреев или суппозиториев (ректальных или вагинальных). Композиции для местного введения по изобретению приготавливают предпочтительно в виде масел, кремов, лосьонов, мазей и т.п. путем подбора соответствующих носителей, известных в данной области. Подходящие носители включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленными цепями, животные жиры и высокомолекулярный спирт (больше чем C<sub>12</sub>). Предпочтительные носители представляют собой носители, в которых активный ингредиент является растворимым. Также могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты, а также, если желательно, агенты, придающие цвет или аромат. Кремы для местного применения предпочтительно приготавливают из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, с которой смешивают активный ингредиент, растворенный в небольшом количестве растворителя (например масла). Кроме того, введение с помощью трансдермальных средств может включать трансдермальный пластырь или перевязочный материал, такой как бандаж, пропитанный активным ингредиентом и возможно одним или более чем одним носителем или разбавителем, известным в данной области. Для введения в форме трансдермальной системы доставки введение дозы должно быть, безусловно, непрерывным, а не периодическим на протяжении периода введения лекарственного средства.

Количества различных соединений, подлежащих введению, могут быть определены стандартными способами с учетом таких факторов, как IC<sub>50</sub> соединения, биологический период полувыведения соединения, возраст, размер и масса субъекта, и расстройство, ассоциированное с субъектом. Важность этих и других факторов хорошо известна специалистам в данной области. Как правило, доза составляет приблизительно от 0,01 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 20 мг/кг субъекта, которого лечат. Могут быть использованы дробные дозы.

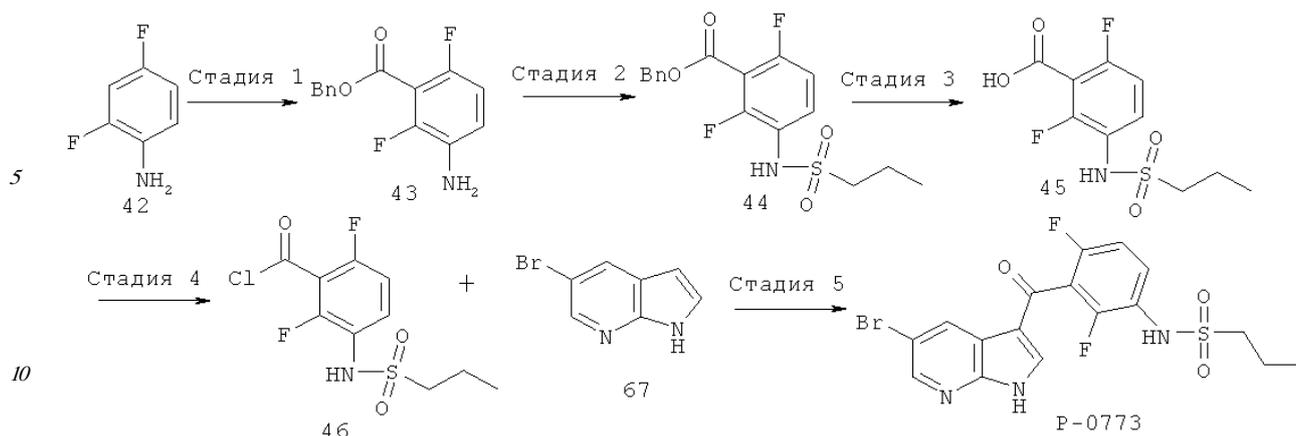
#### Примеры

Примеры, относящиеся к настоящему изобретению, описаны ниже. В большинстве случаев могут быть использованы альтернативные способы. Предполагается, что примеры являются иллюстративными, а не ограничивающими или сокращающими объем изобретения. В некоторых примерах результат масс-спектрометрии, приведенный для соединения, может иметь больше чем одно значение ввиду распределения изотопов атома в молекуле, такой как соединение, имеющее заместитель бром или хлоро.

Пример 1: Синтез [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-0773 и родственных соединений

Соединение P-0773 синтезировали в пять стадий из 2,4-дифторфениламина 42, как показано на Схеме 13.

Схема 13



Стадия 1 - Получение бензинового эфира 3-амино-2,6-дифторбензойной кислоты (43):

15 К 2,4-дифторфениламину (42, 5,11 мл, 50,7 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (1,60 М в гексане, 34,0 мл, 54,4 ммоль). Через 30 минут к реакционной смеси медленно добавляли 1,2-бис-(хлордиметилсиланил)этан (11,5 г, 53,4 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (40,0 мл). Через 1 час к реакционной смеси медленно добавляли н-бутиллитий (1,60 М в гексане, 31,9 мл, 51,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим медленным добавлением н-бутиллития (1,60 М в гексане, 35,1 мл, 56,2 ммоль). Через 70 минут к реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (7,97 мл, 55,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение ночи с последующим добавлением 2 н. HCl (120 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Органический слой отделяли. Водный слой подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 20%) с получением бесцветного масла (43, 10,6 г, 79,7%). Масс-спектрометрия (МС) (ионизация электрораспылением (ИЭР))  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=264,1$ .

35 Стадия 2 - Получение бензинового эфира 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (44):

40 К бензиловому эфиру 3-амино-2,6-дифторбензойной кислоты (43, 6,00 г, 22,8 ммоль) в метилхлориде (150 мл) добавляли пиридин (2,76 мл, 34,2 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (3,80 мл, 33,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бесцветного масла (44, 7,0 г, 83,1%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=370,1$ .

45 Стадия 3 - Получение 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (45):

К бензиловому эфиру 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (44, 2,0 г, ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 атм.

(101325 Па) в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества 45, которое использовали на следующей стадии.

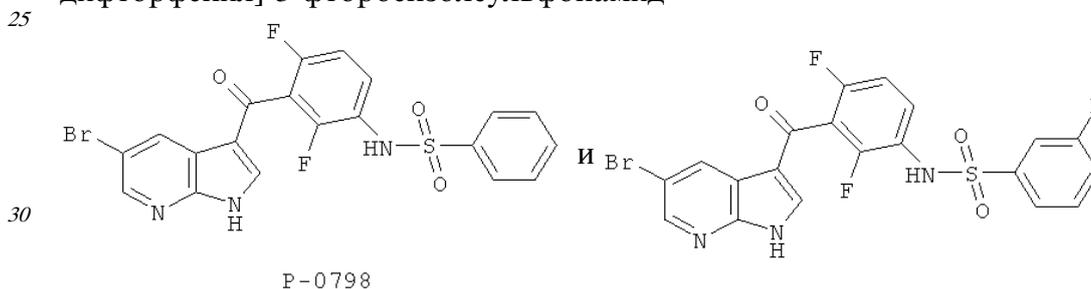
Стадия 4 - Получение 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоилхлорида (46):

К 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензойной кислоте (45, 1,50 г, 5,4 ммоль) добавляли толуол (7,0 мл) и тионилхлорид (15,0 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 5 - Получение [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0773):

К трихлориду алюминия (8,89 г, 66,7 ммоль) добавляли метиленхлорид (150 мл) в атмосфере азота при температуре меньше 5°C. В ней добавляли 5-бром-7-азаиндол (67, 1,64 г, 8,34 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 60,0 минут и добавляли 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоилхлорид (46, 3,50 г, 11,8 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метиленхлорид/метанол 5%) с получением белого твердого вещества (P-0773, 1,2 г, 31,4%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 460,0, 462,0$ .

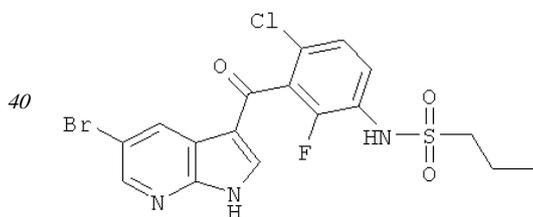
N-[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]бензолсульфонамид P-0798 и N-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-фторбензолсульфонамид



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 13, с заменой пропан-1-сульфонилхлорида соответственно на бензолсульфонилхлорид и 3-

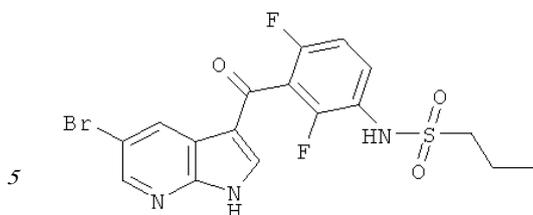
фторбензолсульфонилхлорид на Стадии 2. P-0798 МС(ИЭР)  $[M-H]^- = 489,9, 491,9$ .

[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-4-хлор-2-фторфенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0805



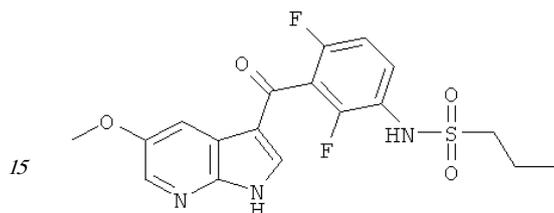
получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 13, с заменой 2,4-дифторфениламина на 4-хлор-2-фторфениламин на Стадии 1. МС(ИЭР)  $[M-H]^- = 471,9, 473,9$ .

[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0007



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 13, с заменой 5-бром-7-азаиндола на 7-азаиндол на Стадии 5. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=380,1$ .

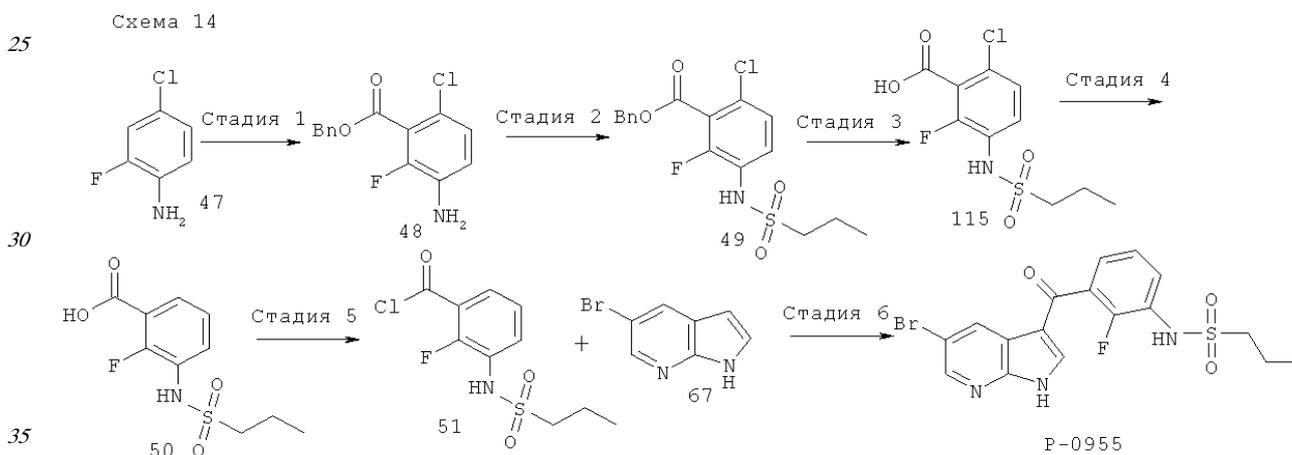
10 [2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты Р-0806



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 13, с заменой 5-бром-7-азаиндола на 5-метокси-7-азаиндол 104 (полученный как описано в Примере 16) на Стадии 5. МС(ИЭР)  $[M-H]^-=410,1$ .

20 Пример 2: Синтез [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил] амида пропан-1-сульфоновой кислоты Р-0955 и родственных соединений

Соединение Р-0955 синтезировали в шесть стадий из 4-хлор-2-фторфениламина 47, как показано на Схеме 14.



Стадия 1 - Получение бензинового эфира 3-амино-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (48):

40 К 4-хлор-2-фторфениламину (47, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (2,500 М в гексане, 24,4 мл). Через 20 минут к реакционной смеси медленно добавляли 1,2-бис-(хлордиметилсиланил)этан (12,9 г, 60,0 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (40,0 мл). Через 1 час к реакционной смеси медленно добавляли н-бутиллитий (2,50 М в гексане, 25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 20 минут и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  с последующим медленным добавлением н-бутиллития (2,50 М в гексане, 26,0 мл). Через 80 минут к реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (10,0 мл, 70,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение ночи с последующим добавлением воды (80 мл) и концентрированной соляной

кислоты (25 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Органический слой отделяли и водный слой подщелачивали карбонатом калия, и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 20%) с получением бесцветного масла (48, 12,5 г, 78,3%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 280,0$ .

Стадия 2 - Получение бензинового эфира 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (49);

К бензиловому эфиру 3-амино-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (48, 1,20 г, 4,3 ммоль) в метиленхлориде (28 мл) добавляли пиридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (0,685 г, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бесцветного масла (49, 960 мг, 58,0%). МС(ИЭР)  $[M-H^+]^- = 384,1$ .

Стадия 3 - Получение 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (115):

К бензиловому эфиру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (49, 6,00 г, 15,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1,0 М водный гидроксид калия (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли до pH 2 с помощью 1 н. соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества 115 (3,95 г, 85,8%).

Стадия 4 - Получение 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (50):

К 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоте (115, 0,69 г, 2,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50 ф./кв.дюйм (344,75 кПа) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества 50, которое использовали на следующей стадии. МС(ИЭР)  $[M-H^+]^- = 260,1$ .

Стадия 5 - Получение 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоилхлорида (51):

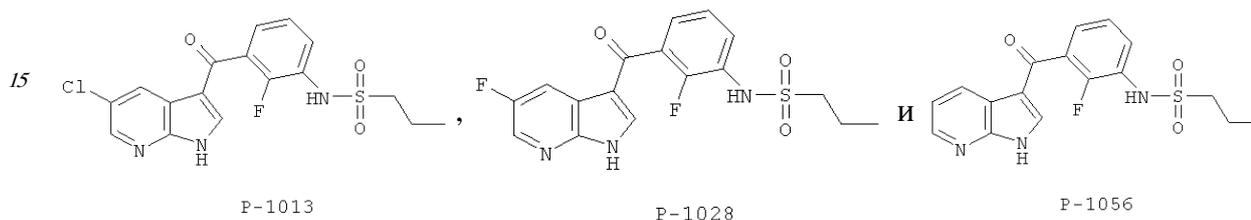
К 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоте (50, 1,17 г, 4,5 ммоль) добавляли тионилхлорид (10,0 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 51, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 6 - Получение [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0955):

Трихлорид алюминия (2,52 г, 18,9 ммоль) и метиленхлорид (60,0 мл) объединяли в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 5-бром-7-азаиндол (67, 630,0 мг, 3,2 ммоль) в метилендихлориде (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 минут, затем добавляли 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоилхлорид (51, 0,749 г, 2,68 ммоль) в метиленхлориде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения P-0955 (65 мг, 5,5%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 440,2, 442,2$ .

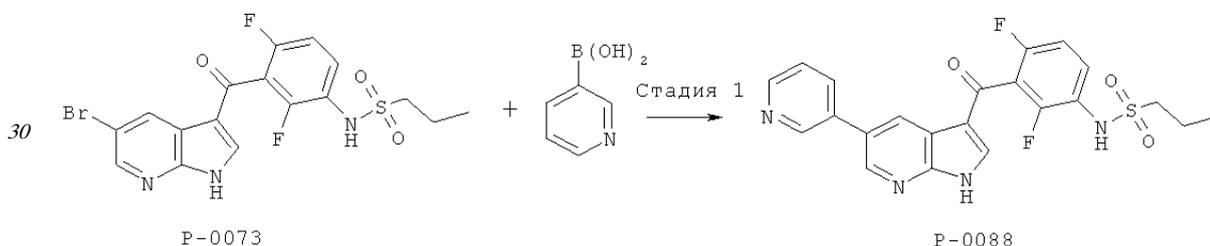
Используя протокол Схемы 14, с заменой 5-бром-азаиндола на 5-хлор-7-азаиндол (80, полученный как описано в Примере 9), 5-фтор-7-азаиндол (81, полученный как описано в Примере 9) или 7-азаиндол на Стадии 6, получали соответственно [3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1013 (МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 394,1$ ), [2-фтор-3-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1028 (МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 378,1$ ) и [2-фтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1056 (МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 362,2$ );



Пример 3: Пропан-1-сульфоновой кислоты [2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид P-0088 и родственные соединения

Соединение P-0088 синтезировали в одну стадию из [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-0773 путем сочетания Сузуки ((Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457), как показано на Схеме 15.

Схема 15



Стадия 1 - Получение [2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0088):

К [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0773, полученному как описано в Примере 1, 65,0 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) добавляли пиридин-3-бороновую кислоту (609, 25,0 мг, 0,20 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (11 мг, 1,0% ммоль) и водный карбонат калия (1,0 М, 2,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 160°C в течение 10 минут в микроволновом устройстве SEM Discover. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метиленхлорид/метанол 5%) с получением белого твердого вещества (P-0088, 30 мг, 46,9%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 457,2$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 15, с возможной заменой [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)

-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты Р-0773 соответствующим 5-бром-азаиндолом и/или пиридин-3-бороновой кислоты 609 соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты. Используемый 5-бром-азаиндол синтезировали, как описано в любом из Примеров 1, 2, 5 или 54. Следующие соединения

получали в соответствии с этим способом:

N-[2,4-Дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (Р-0685),

[4-Хлор-2-фтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0753),

[2,4-Дифтор-3-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0636),

[4-Хлор-2-фтор-3-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0776)

Пропан-1-сульфоновой кислоты {3-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид (Р-0956),

{3-[5-(4-Диметиламинофенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0889),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-метоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0877),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-трифторметилфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0912),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-метоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0874),

{3-[5-(3-Диметиламинофенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0876),

[2-Фтор-3-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0897),

{3-[5-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]-2-фторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1009),

5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,

[2-Фтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1251),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1259),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1260),

[2-Фтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1261),

[2,4-Дифтор-3-(5-пиридин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1262),

3-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}бензойная кислота (Р-1266),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-морфолин-4-ил-фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1873),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-морфолин-4-илметилфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1878),

{2,4-Дифтор-3-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-1879),

{2,4-Дифтор-3-[5-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1881),

(2,4-Дифтор-3-[5-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1882),

5 {3-[5-(4-Циано-3,5-диметилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1980),

N-{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-пирразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-1996),

10 N-{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-пирразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (P-1997),

{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-пирразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1864),

{3-[5-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]-4-фторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1432),

15 4-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоиламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил}бензамид (P-1546),

4-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоиламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил}-N,N-диметилбензамид (P-1547),

20 (2,4-Дифтор-3-[5-[4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1548),

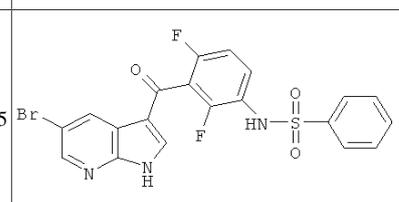
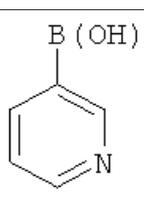
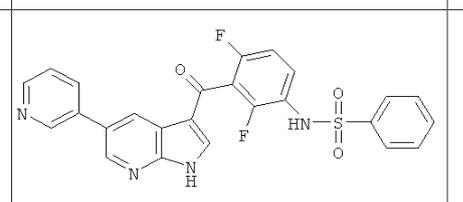
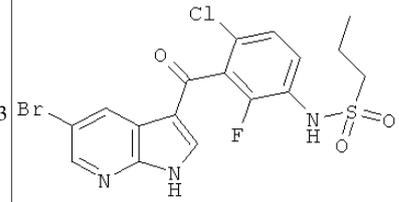
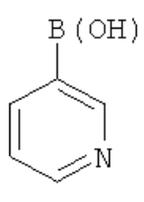
3-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоиламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил}бензамид (P-1549),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-2006) и

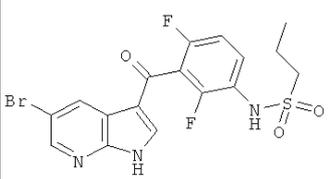
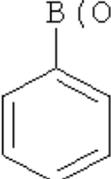
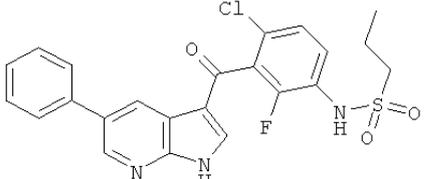
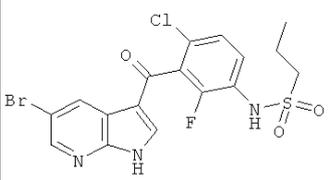
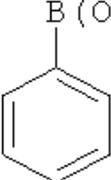
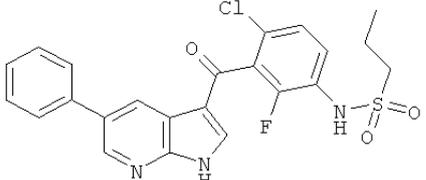
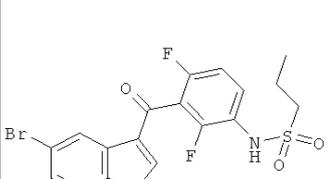
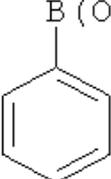
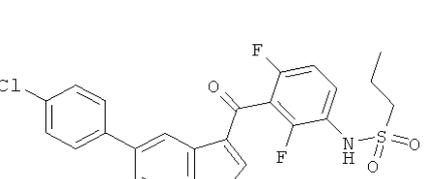
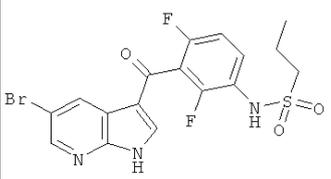
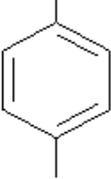
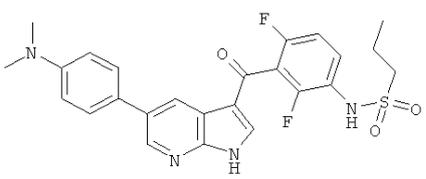
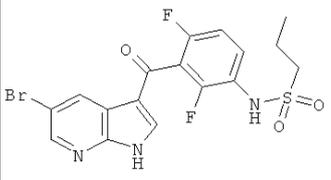
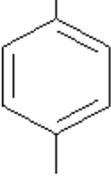
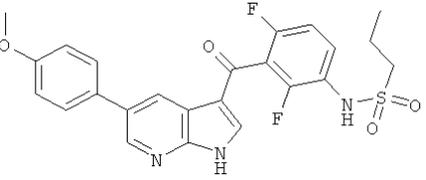
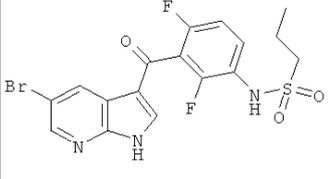
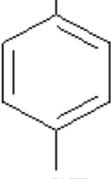
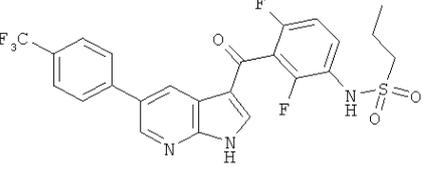
25 N-{2,4-Дифтор-3-[5-(6-метокси-пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (P-2012).

В следующей таблице представлен 5-бром-азаиндол (столбец 2) и бороновая кислота (столбец 3), используемые для получения соединения (столбец 4). В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

30

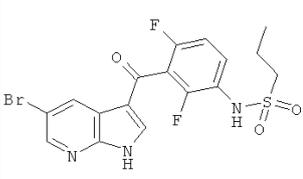
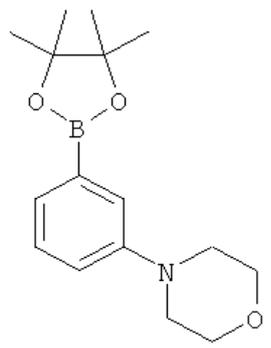
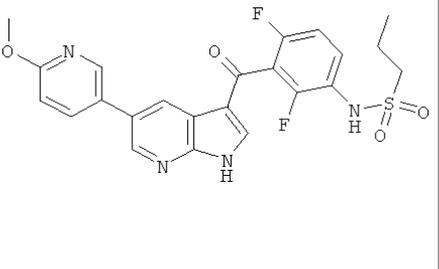
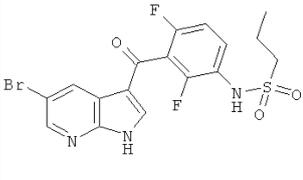
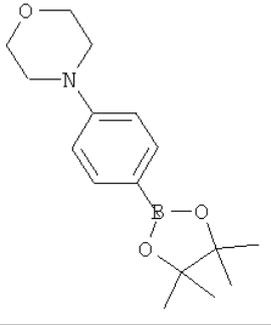
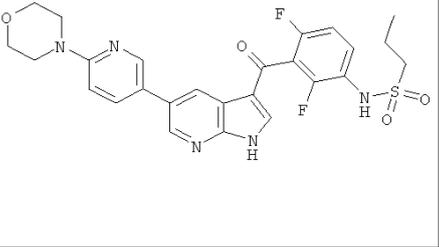
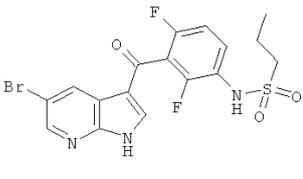
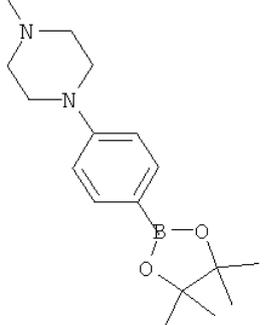
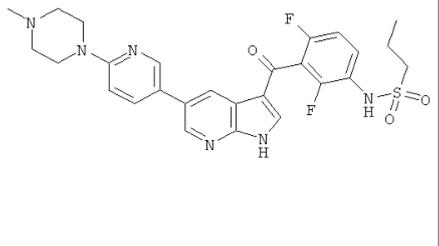
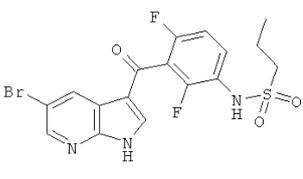
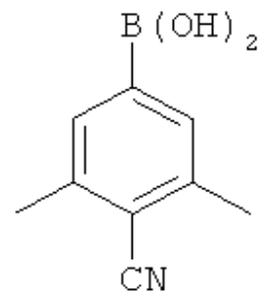
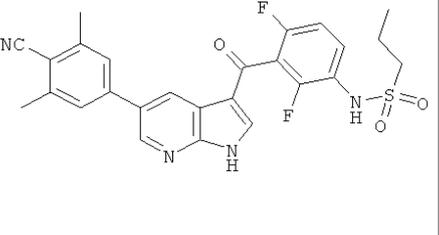
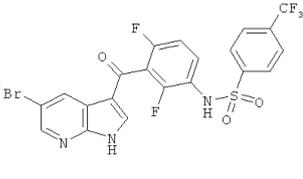
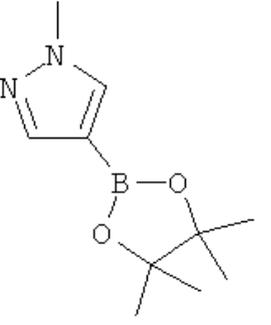
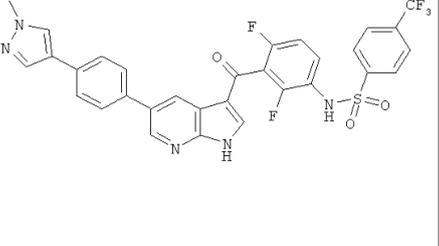
	5-Br-азаиндол	Бороновая кислота	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
35				491,1
40				473,1

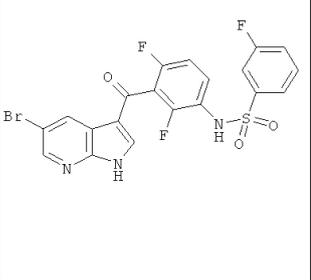
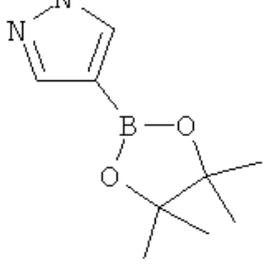
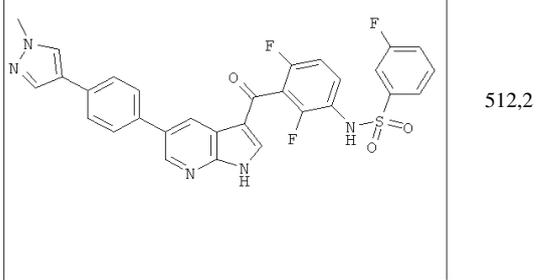
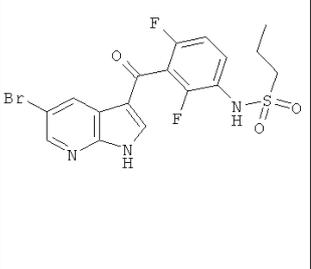
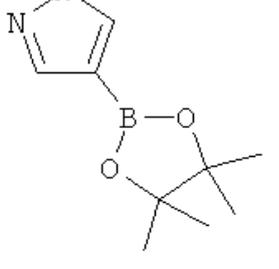
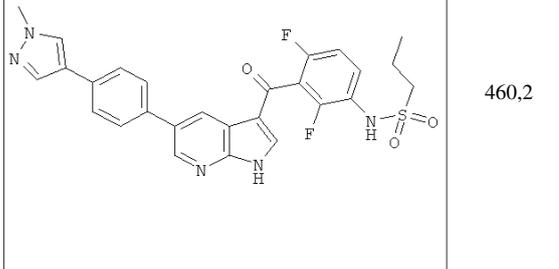
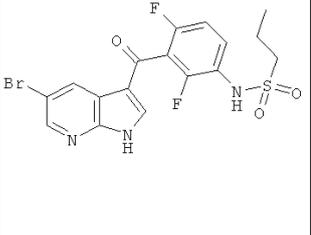
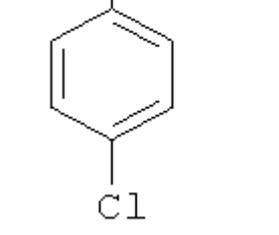
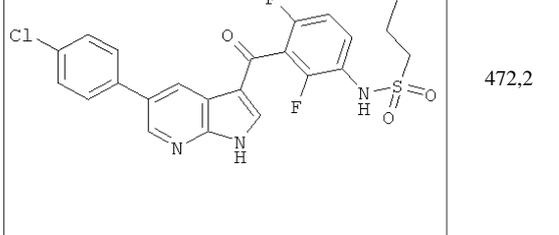
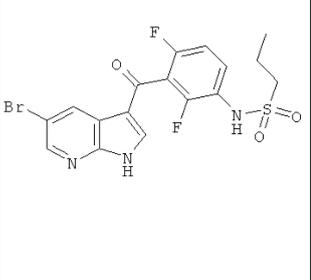
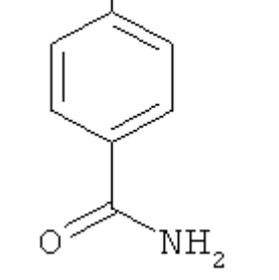
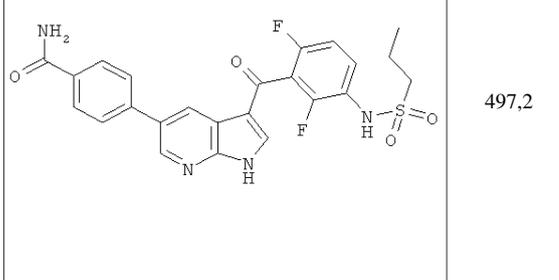
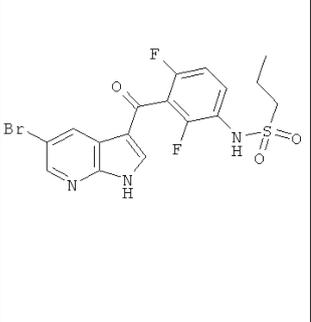
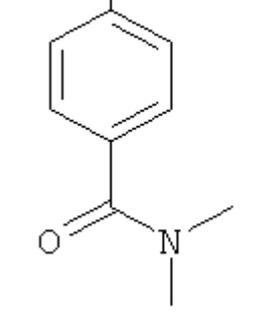
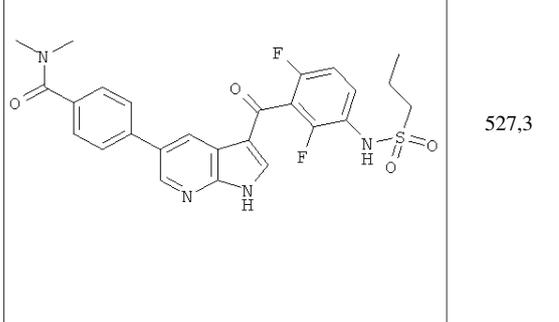
45

5	<p>P-0636</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>456,1</p>
10	<p>P-0776</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>472,1</p>
15	<p>P-0956</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>490,1</p>
20	<p>P-0889</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>499,2</p>
30	<p>P-0877</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>486,3</p>
40	<p>P-0912</p> 	<p><math>B(OH)_2</math></p> 		<p>524,1</p>

5	P-0874 	$B(OH)_2$ 		484,3 [M-H <sup>+</sup> ]
10 15	P-0876 	$B(OH)_2$ 		499,3
20	P-0897 	$B(OH)_2$ 		438,3
25	P-1009 	$B(OH)_2$ 		472,2
30 35	P-0857 	$B(OH)_2$ 		455,1 [M-H <sup>+</sup> ]
40		$B(OH)_2$ 		
45	P-1251 	$B(OH)_2$ 		439,3

5	P-1259				474,2
10	P-1260				474,2
15	P-1261				490,2
20	P-1262				457,2
25	P-1266				500,1
30	P-1873				541,2
35	P-1878				555,3
40					
45					

5	P-1879				487,3
10					
15	P-1881				542,3
20					
25	P-1882				555,3
30					
35	P-1980				509,2
40					
45	P-1996				562,2

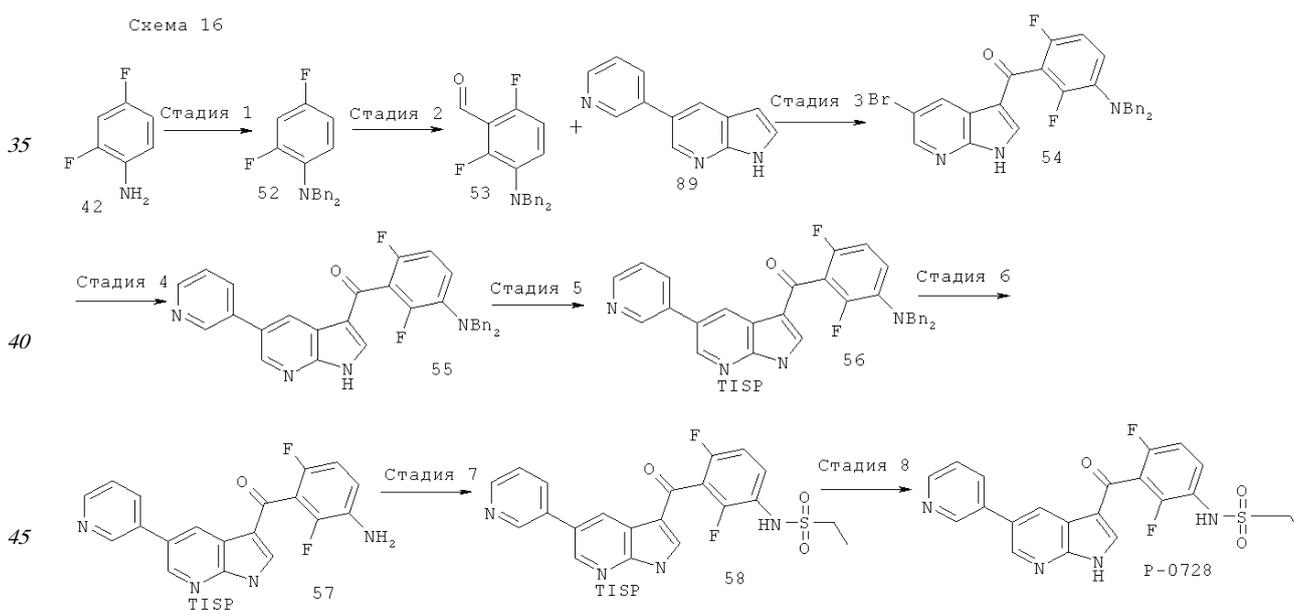
5	<p>P-1997</p> 		 <p>512,2</p>
10	<p>P-1864</p> 		 <p>460,2</p>
20	<p>P-1432</p> 		 <p>472,2</p>
30	<p>P-1546</p> 		 <p>497,2</p>
40	<p>P-1547</p> 		 <p>527,3</p>

5	P-1548		$B(OH)_2$ 		569,3
10	P-1549		$B(OH)_2$ 		499,3
15	P-2006				560,2
20	P-2012		$B(OH)_2$ 		632,1

Пример 4: Синтез N-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)фенил]этансульфонамида Р-0728

30 Соединение Р-0728 синтезировали в восемь стадий из 2,4-дифторфениламина 42, как показано на Схеме 16.

Схема 16



Стадия 1 - Получение дибензил-(2,4-дифторфенил)амина (52):

К 2,4-дифторфениламину (42, 10,0 г, 77,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (130 мл) добавляли карбонат калия (32,1 г, 0,23 моль) и бензилбромид (21,2 мл, 0,18 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали с получением соединения (52, 12,0 г, 50%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=531,2$ .

Стадия 2 - Получение 3-добензиламино-2,6-дифторбензальдегида (53):

К дибензил-(2,4-дифторфенил)амину (52, 4,30 г, 13,9 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл), охлажденному при  $-78^\circ\text{C}$  в бане со смесью ацетон/сухой лед, в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (2,50 М в гексане, 6,1 мл, 15,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, добавляли N,N-диметилформамид (1,2 мл, 15,3 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане, с получением соединения (53, 4,0 г, 85%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=337,2$ .

Стадия 3 - Получение (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (54);

К 3-добензиламино-2,6-дифторбензальдегиду (53, 0,76 г, 2,3 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (89, 0,40 г, 2,1 ммоль, полученный как описано в Примере 17) и гидроксид калия (0,50 г, 8,9 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением соединения (54, 0,60 г, 50%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=533,2$ .

Стадия 4 - Получение (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (55):

К (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанолу (54, 0,90 г, 1,7 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десс-Мартина (0,97 г, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливали в раствор бикарбоната натрия и тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением соединения (55, 0,70 г, 78%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=531,2$ .

Стадия 5 - Получение (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (56):

К (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанолу (55, 0,84 г, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляли гидрид натрия (210,0 мг, 60% в минеральном масле, 5,3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную

смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли триизопропилсилилхлорид (0,80 мл, 3,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом.

5 Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане, с получением соединения (56, 420 мг, 39%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=687,4$ .

Стадия 6 - Получение (3-амино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона (57):

10 К (3-добензиламино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанону (56, 55,0 мг, 0,080 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора и затем концентрировали с получением неочищенного

15 соединения, которое использовали на следующей стадии.

Стадия 7 - Получение N-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]этансульфонамида (58):

20 К (3-амино-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанону (57, 35,0 мг, 0,069 ммоль) в метиленхлориде (6 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,30 мл, 3,9 ммоль) и триэтиламин (0,40 мл, 2,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический

25 слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое использовали на следующей стадии.

30 Стадия 8 - Получение N-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]этансульфонамида (P-0728):

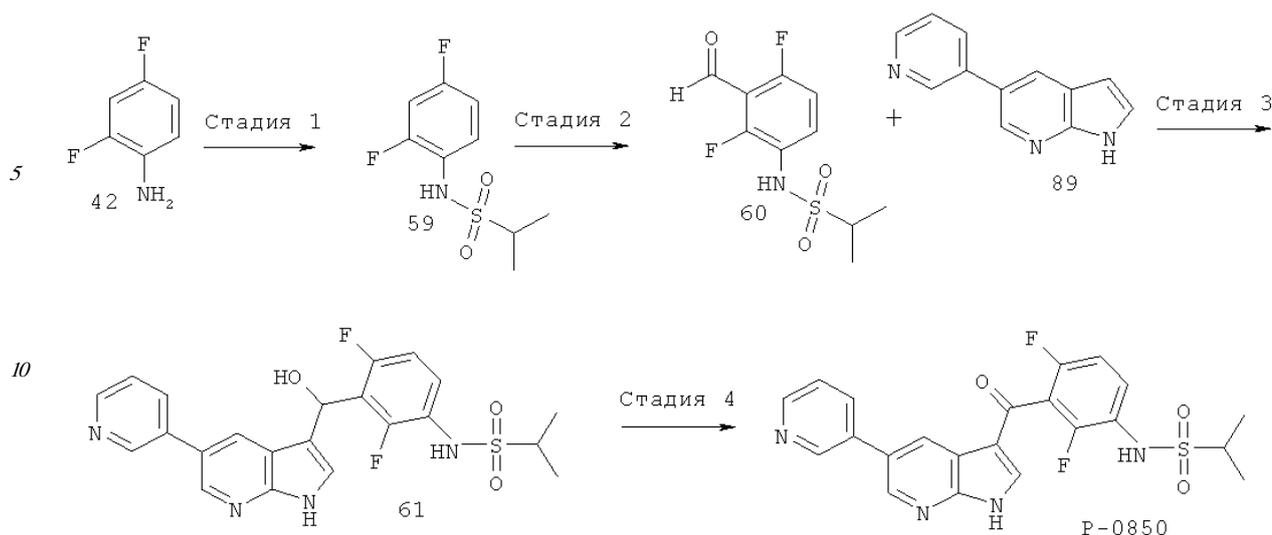
К N-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]этансульфонамиду (58, 35,0 мг, 0,060 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (19 мг, 0,072 ммоль).

35 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением соединения (P-0728, 5,6 мг, 22%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=443,1$ .

Пример 5: Получение [2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-2-сульфоновой кислоты P-0850

40 Соединение P-0850 синтезировали в четыре стадии из 2,4-дифторфениламина 42, как показано на Схеме 17.

Схема 17



Стадия 1 - Получение (2,4-дифторфенил)амида пропан-2-сульфоновой кислоты (59); К 2,4-дифторфениламину (42, 4,0 мл, 40,0 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) добавляли пиридин (3,37 мл, 42,3 ммоль), пропан-2-сульфонилхлорид (6,00 г, 42,3 ммоль) и диметиламинопиридин (0,20 г, 1,64 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле метанолом (3%) в метиленхлориде с получением белого твердого вещества (59, 8,0 г, 85%). МС(ИЭР)  $[M-H]^+ = 234,0$ .

Стадия 2 - Получение (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-2-сульфоновой кислоты (60):

К (2,4-дифторфенил)амиду пропан-2-сульфоновой кислоты (59, 2,35 г, 9,95 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота добавляли 1,60 М н-бутиллитий (1,60 М в гексане, 6,53 мл, 10,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут и затем добавляли еще одну порцию н-бутиллития (1,60 М в гексане, 6,84 мл, 10,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и добавляли N,N-диметилформаид (0,92 мл, 11,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 5%) с получением соединения (60, 1,4 г, 53,4%). МС (ИЭР)  $[M-H]^+ = 263,4$ .

Стадия 3 - Получение {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}амида пропан-2-сульфоновой кислоты (61):

К (2,4-дифтор-3-формилфенил)амиду пропан-2-сульфоновой кислоты (60, 220,0 мг, 0,83 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли 5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (89, 150,0 мг, 0,77 ммоль, полученный как описано в Примере 17) и гидроксид калия (537,0 мг, 9,6 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в дихлорметане,

с получением соединения (61, 160 мг, 45,3%). На этой стадии также получали и выделяли минорное соединение {2,4-дифтор-3-[метокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амид пропан-2-сульфоновой кислоты.

МС(ИЭР)  $[M+H]^+=460,1$ .

Стадия 4 - Получение [2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-2-сульфоновой кислоты (P-0850):

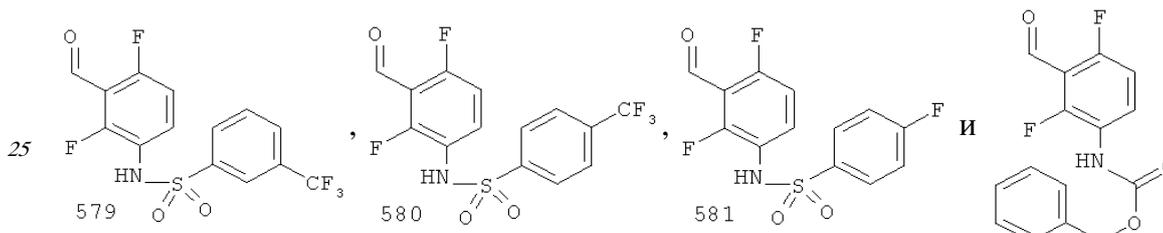
К {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амиду пропан-2-сульфоновой кислоты (61, 40,0 мг, 0,087 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (48,0 мг, 0,11 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут.

Реакционную смесь выливали в раствор тиосульфата натрия и карбоната калия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением соединения (P-0850, 13,4 мг, 33,5%). МС(ИЭР)

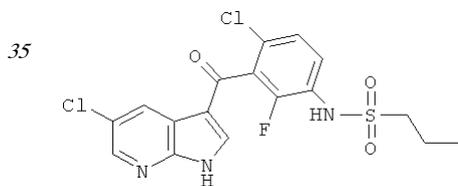
$[M+H]^+=458,1$ .

N-(2,4-Дифтор-3-формилфенил)-3-трифторметилбензолсульфонамид 579, N-(2,4-дифтор-3-формилфенил)-4-трифторметилбензолсульфонамид 580 и N-(2,4-дифтор-3-формилфенил)-4-фторбензолсульфонамид 581, и бензиловый эфир (2,4-дифтор-3-формилфенил)карбаминовой кислоты:



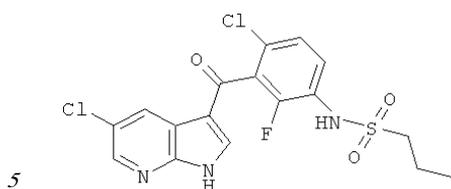
получали в соответствии со Стадиями 1 и 2 Схемы 17 путем замены пропан-2-сульфонилхлорида соответственно на 3-трифторметилбензолсульфонил-хлорид, 4-трифторметилбензолсульфонилхлорид, 4-фторбензолсульфонил-хлорид и бензилхлорформиат на Стадии 1.

[4-Хлор-3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1004



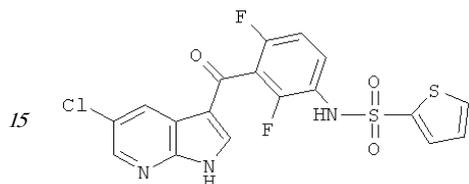
получали с использованием протокола Схемы 17, с заменой 2,4-дифторфениламина на 4-хлор-2-фторфениламин, и пропан-2-сульфонилхлорида на пропан-1-сульфонилхлорид на Стадии 1, и 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на 6-хлор-7-азаиндол 80 (см. Пример 9) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=430,1$ .

[4-Хлор-2-фтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0904



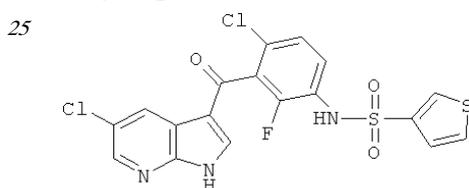
получали с использованием протокола Схемы 17, с заменой 2,4-дифторфениламина на 4-хлор-2-фторфениламин, и пропан-2-сульфонилхлорида на пропан-1-сульфонилхлорид на Стадии 1, и 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на 7-азаиндол 94 на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=396,2$ .

10 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид тиофен-2-сульфоновой кислоты Р-1267



получали с использованием протокола Стадий 3 и 4 Схемы 17, с заменой 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на 5-хлор-7-азаиндол 80 (см. Пример 9), и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-2-сульфоновой кислоты 60 на (2,4-дифтор-3-формилфенил)амид тиофен-2-сульфоновой кислоты 512 (см. Пример 21) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=451,9$ .

20 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид тиофен-3-сульфоновой кислоты Р-1268



получали с использованием протокола Стадий 3 и 4 Схемы 17, с заменой 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на 5-хлор-7-азаиндол 80 (см. Пример 9) и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-2-сульфоновой кислоты 60 на (2,4-дифтор-3-формилфенил)амид тиофен-3-сульфоновой кислоты 513 (см. Пример 21) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=454,1$ .

35 Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 17, с возможной заменой пропан-2-сульфонилхлорида соответствующим хлорангидридом на Стадии 1 и/или 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина соответствующим азаиндолом на Стадии 3. Азаиндолы были приобретены или синтезированы, как описано в Примерах 6, 13, 14, 16 и 17. Некоторые соединения выделяли после Стадии 3 в виде гидрокси- или метокси-производных. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

{3-[5-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил} амиддиметиламин-1-сульфоновой кислоты (Р-1257),

45 N-[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил] бензолсульфонамид (Р-0798),

[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты (Р-0773),

[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид

- диметиламин-1-сульфоновой кислоты (P-0898),  
 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]  
 бензолсульфонамид (P-0885),  
 N-[2,4-Дифтор-3-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]  
 5 бензолсульфонамид (P-0902),  
 {2,4-Дифтор-3-[гидрокси-(5-изопропенил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]  
 фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1239),  
 [2,4-Дифтор-3-(5-изопропенил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид  
 пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0991),  
 10 {2,4-Дифтор-3-[гидрокси-(5-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}  
 амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1240),  
 {2,4-Дифтор-3-[метокси-(5-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}амид  
 пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1241),  
 {2,4-Дифтор-3-[гидрокси-(5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}  
 15 амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1242),  
 [2,4-Дифтор-3-(5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид  
 пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0997),  
 {2,4-Дифтор-3-[гидрокси-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}  
 амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1243),  
 20 {2,4-Дифтор-3-[метокси-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}  
 амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1244),  
 (2,4-Дифтор-3-{гидрокси-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-  
 ил]метил}фенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1245),  
 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид пропан-  
 25 1-сульфоновой кислоты (P-0933),  
 [2,4-Дифтор-3-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-  
 1-сульфоновой кислоты (P-0907),  
 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид пиперидин-  
 1-сульфоновой кислоты (P-1020),  
 30 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-  
 метоксибензолсульфонамид (P-0983),  
 N-[3-(4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]  
 бензолсульфонамид (P-0954),  
 [3-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид диметиламин-1-  
 35 сульфоновой кислоты (P-0950),  
 [3-(5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид  
 диметиламин-1-сульфоновой кислоты (P-0837),  
 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид  
 диметиламин-1-сульфоновой кислоты (P-1258),  
 40 [3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид бутан-1-  
 сульфоновой кислоты (P-1263),  
 [2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид бутан-  
 1-сульфоновой кислоты (P-1264),  
 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид бутан-1-  
 45 сульфоновой кислоты (P-1265),  
 [3-(5-Этокси-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид пропан-  
 1-сульфоновой кислоты (P-1252),  
 {2,4-Дифтор-3-[5-(2-метокси-этокси)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]фенил}

амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1253),

{3-[5-(2-Диэтиламиноэтокси)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1254),

5 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-этилбензолсульфонамид (P-1700),

N-[3-(5-Этил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-1783),

[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид тиофен-3-сульфоновой кислоты (P-1798),

10 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид бензо[в]тиофен-2-сульфоновой кислоты (P-1799),

[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-п]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфоновой кислоты (P-1800),

15 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-цианобензолсульфонамид (P-1822),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-фтор-4-метилбензолсульфонамид (P-1823),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-изопропилбензолсульфонамид (P-1839),

20 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-фторбензолсульфонамид (P-1840),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3,5-дифторбензолсульфонамид (P-1841),

25 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-метилбензолсульфонамид (P-1842),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-оксазол-5-илбензолсульфонамид (P-1843),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-фторбензолсульфонамид (P-1865),

30 N-{2,4-Дифтор-3-[5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил]фенил}-3-фторбензолсульфонамид (P-1871),

N-{2,4-Дифтор-3-[5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил]фенил}-4-фторбензолсульфонамид (P-1872),

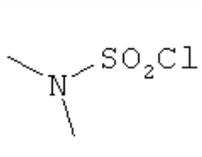
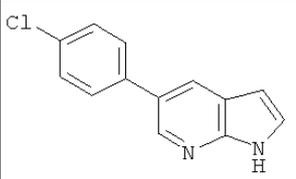
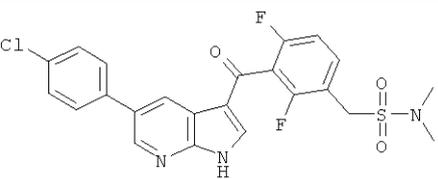
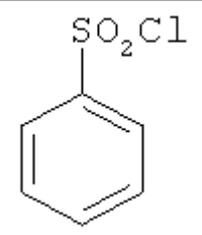
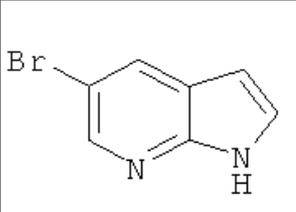
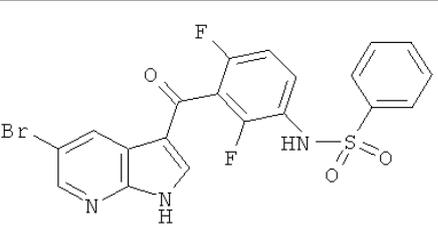
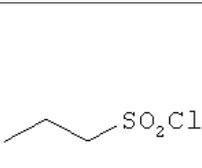
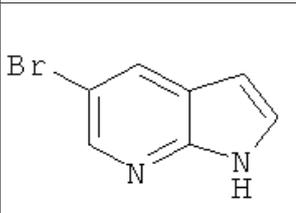
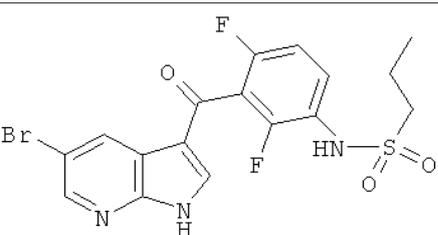
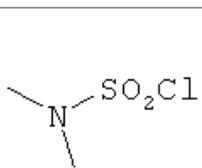
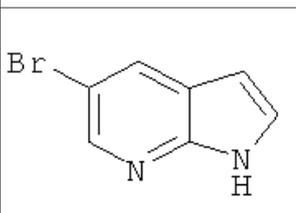
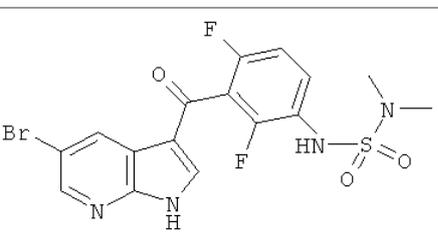
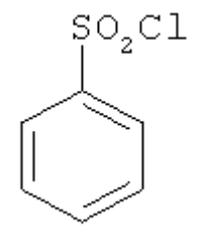
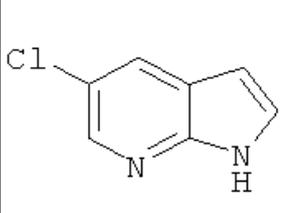
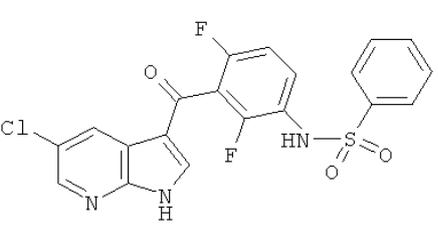
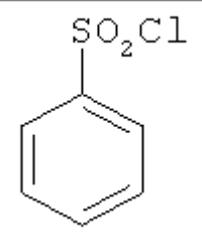
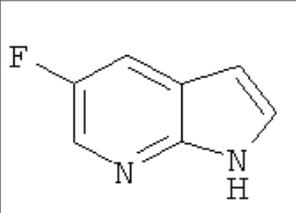
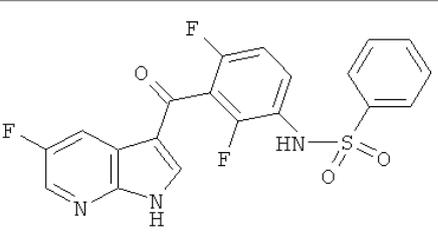
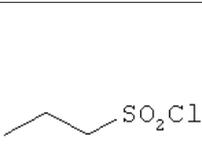
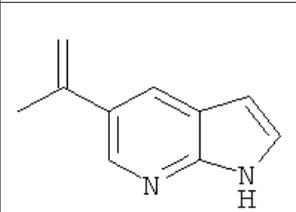
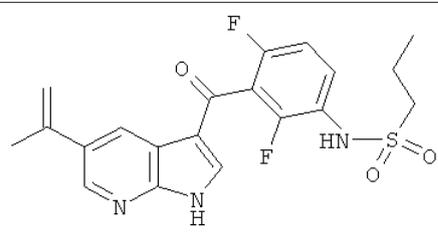
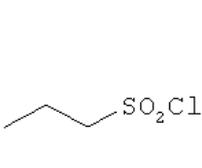
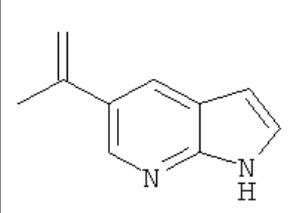
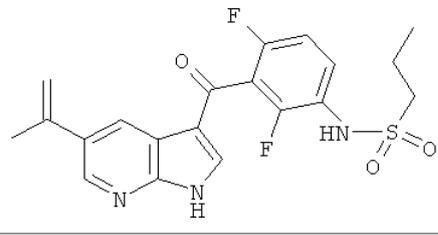
35 (2,4-Дифтор-3-{5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил}фенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1998),

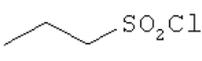
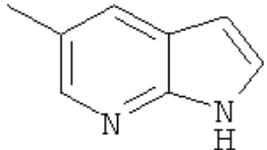
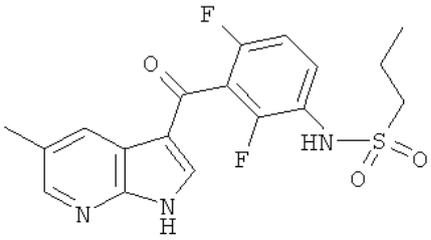
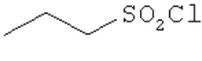
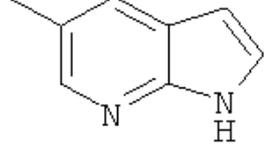
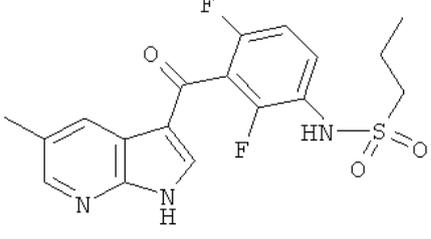
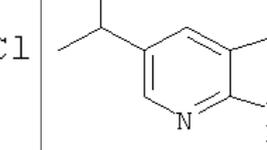
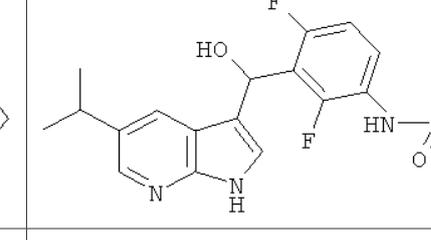
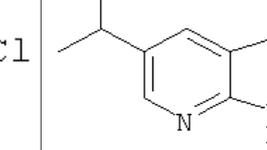
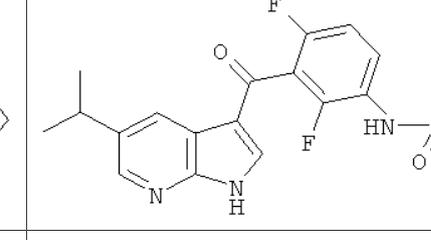
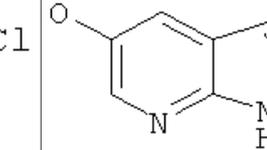
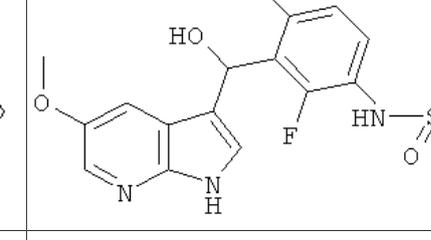
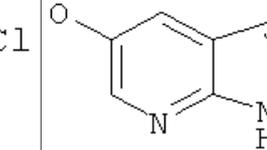
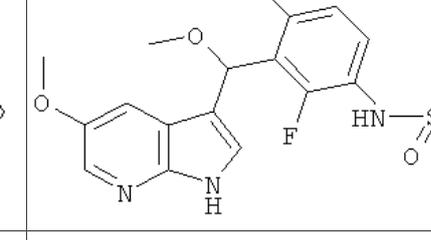
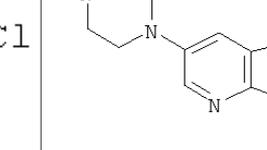
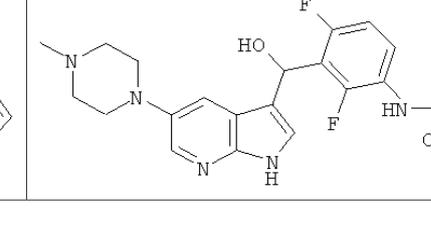
N-{2,4-Дифтор-3-[5-(2-метокси-этокси)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил]фенил}-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-2005) и

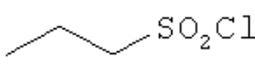
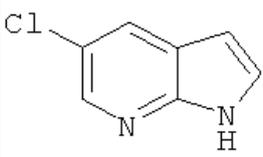
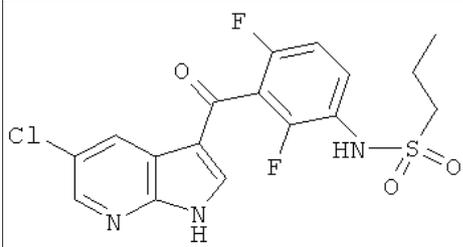
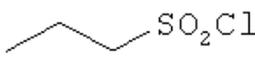
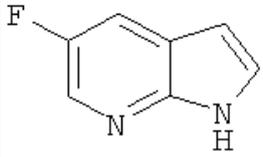
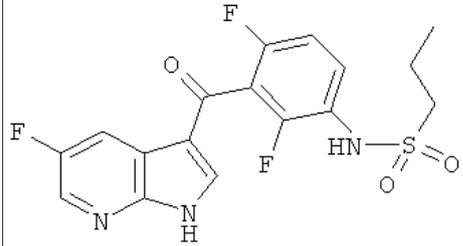
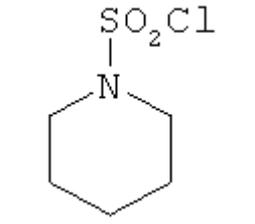
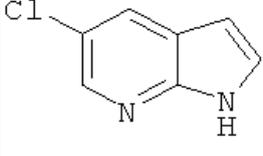
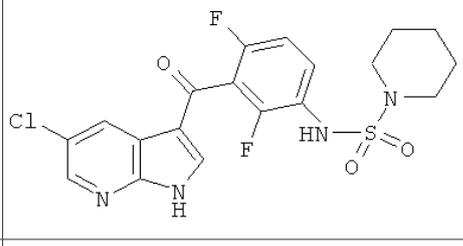
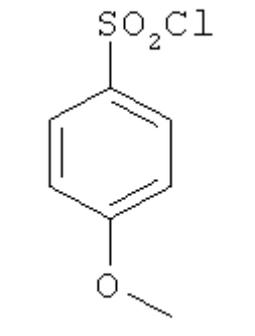
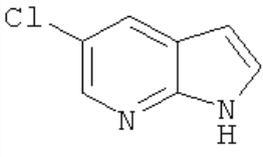
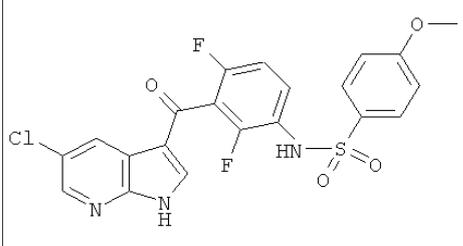
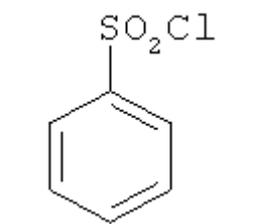
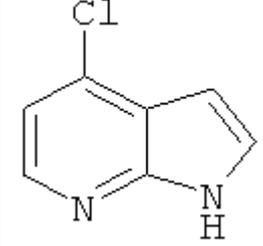
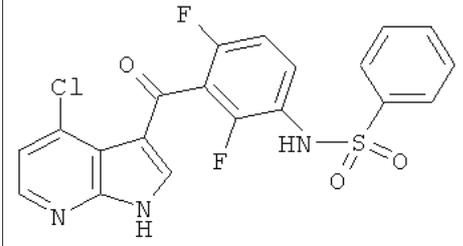
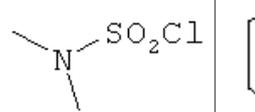
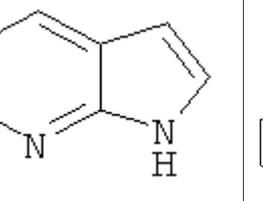
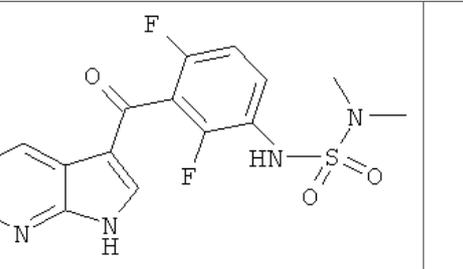
N-(2,4-Дифтор-3-{5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил}фенил)-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-2013).

40 В следующей таблице представлен хлорангидрид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3), используемые с получением целевых соединений (столбец 4). В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса. Соединения, выделенные после Стадии 3 Схемы 17, обозначены в столбце 1.

45	Сульфонил-хлорид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
----	------------------	----------	------------	--

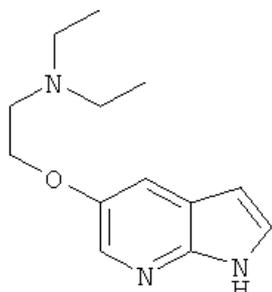
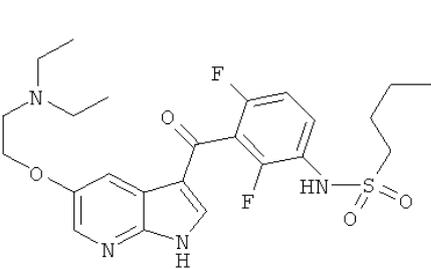
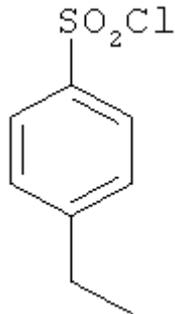
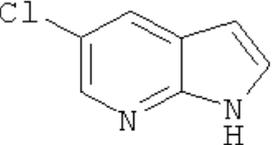
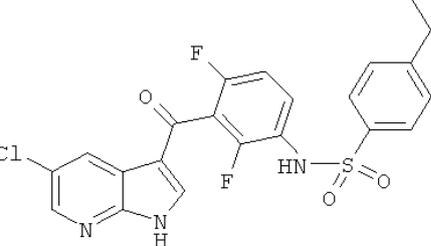
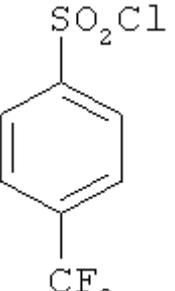
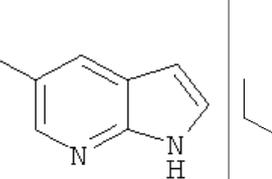
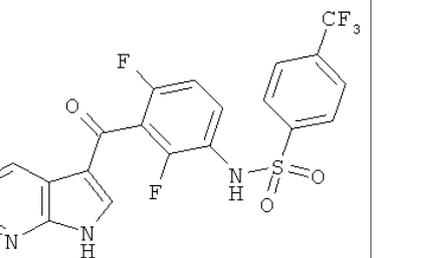
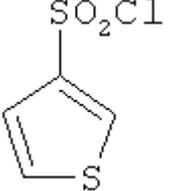
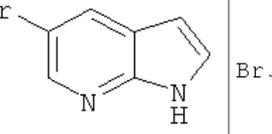
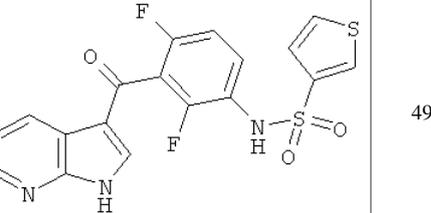
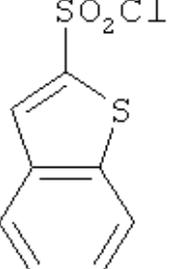
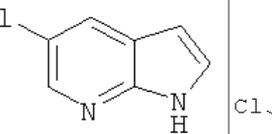
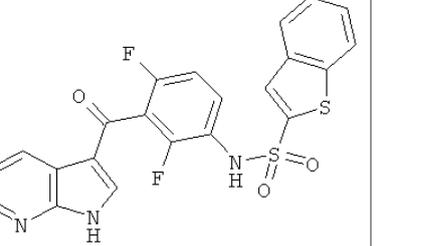
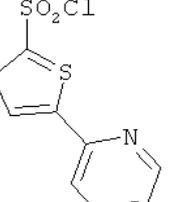
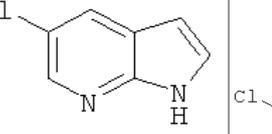
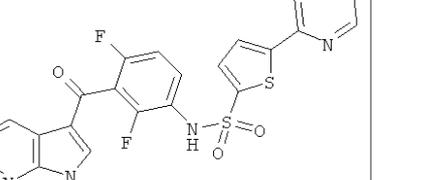
5	P-1257 			415,1
10	P-0798 			489,9 491,1 [M-H <sup>+</sup> ]
15	P-0773 			455,9 457,9 [M-H <sup>+</sup> ]
20	P-0898 			497,0 499,1
25	P-0885 			446,1 448,1 [M-H <sup>+</sup> ]
30	P-0902 			430,1 [M-H <sup>+</sup> ]
40	P-1239 Стадия 3 			422,2 [M-H <sup>+</sup> ]
45	P-0991 			420,2

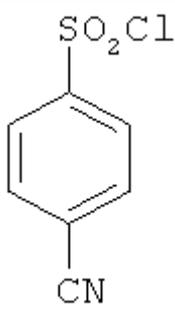
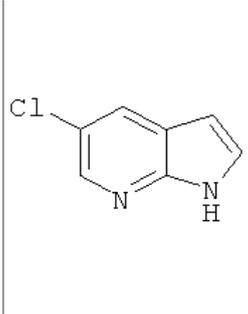
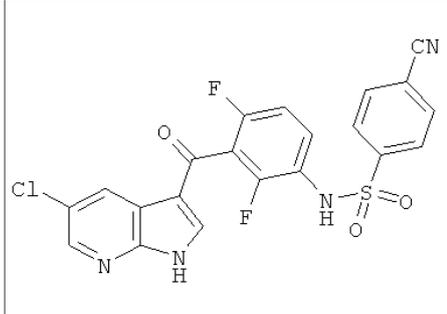
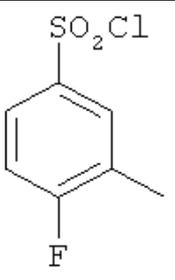
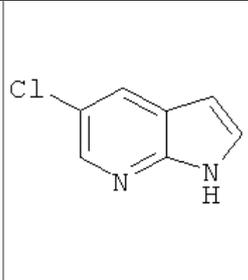
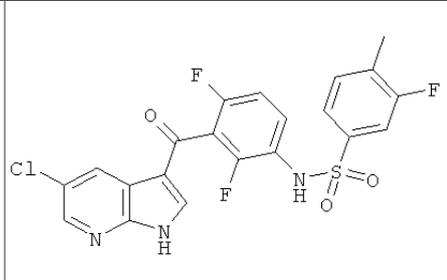
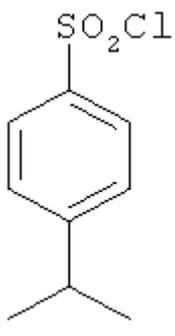
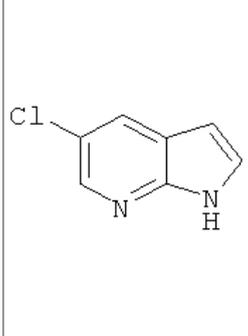
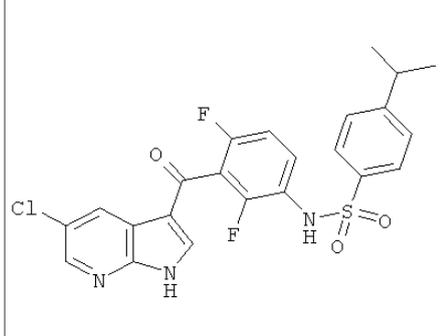
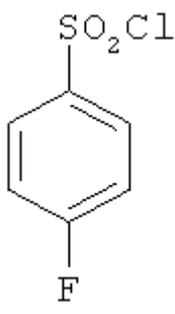
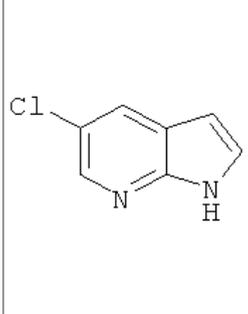
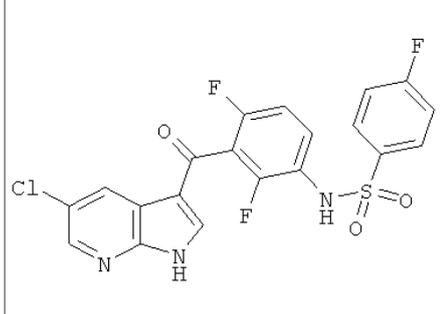
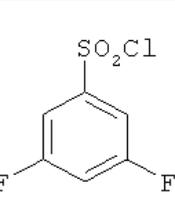
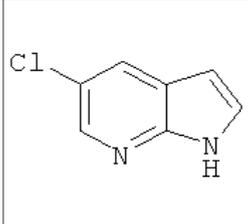
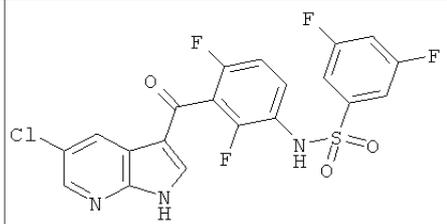
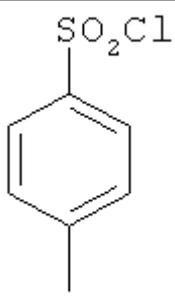
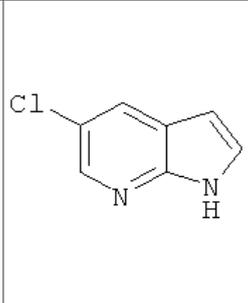
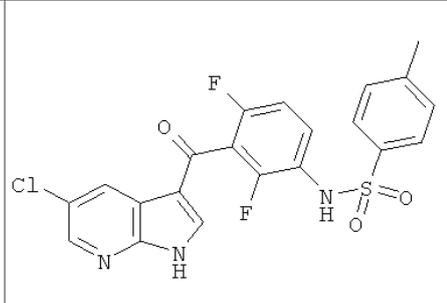
5	P-1240 Стадия 3				396,4 [M-H <sup>+</sup> ]
10	P-1241 Стадия 3				410,3
15	P-1242 Стадия 3				424,3 [M-H <sup>+</sup> ]
20	P-0997				422,3
25	P-1243 Стадия 3				412,3 [M-H <sup>+</sup> ]
30	P-1244 Стадия 3				426,4 [M-H <sup>+</sup> ]
35	P-1245 Стадия 3				480,3 [M-H <sup>+</sup> ]
40					
45					

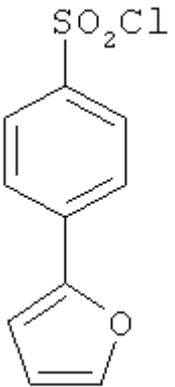
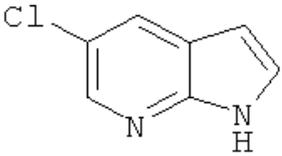
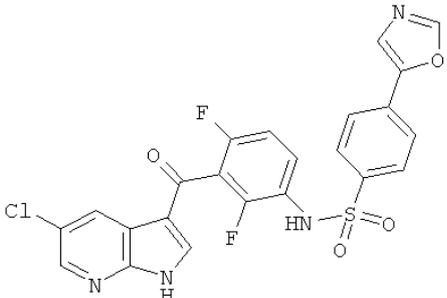
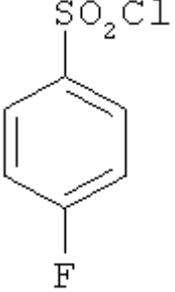
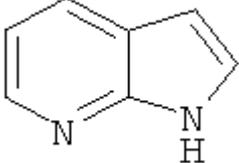
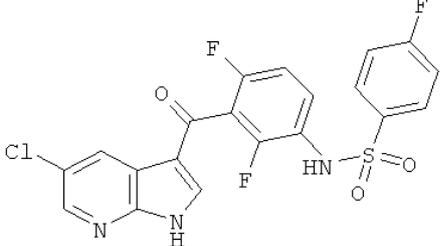
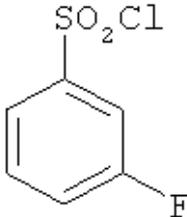
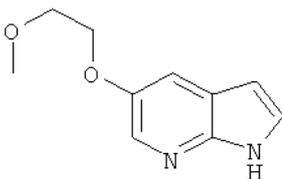
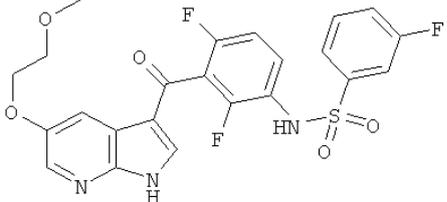
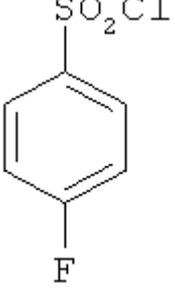
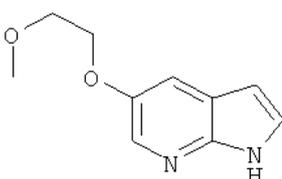
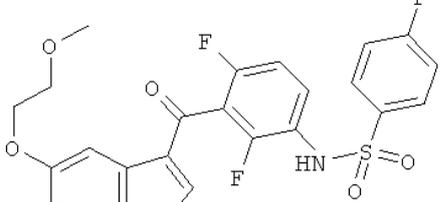
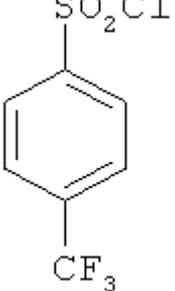
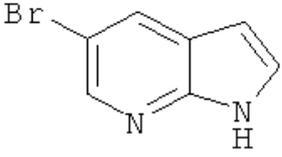
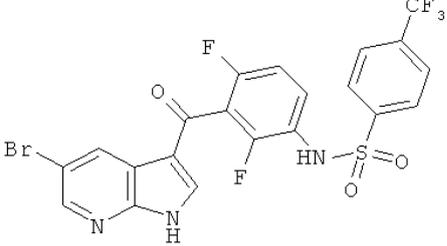
5	P-0933 			414,2
10	P-0907 			396,1 [M-H <sup>+</sup> ]
15	P-1020 			455,2
20	P-0983 			476,1 [M-H <sup>+</sup> ]
25	P-0954 			448,2
30	P-0950 			381,2

45

5	P-0837				458,1
10	P-1258				415,1
15	P-1263				472,1 474,1
20	P-1264				424,2
25	P-1265				426,0 [M-H <sup>+</sup> ]
30	P-1265				426,0 [M-H <sup>+</sup> ]
35	P-1252				424,2
40	P-1253				454,2

5	<p>P-1254</p> 			495,3
10 15	<p>P-1700</p> 			476,2
20 25	<p>P-1783</p> 			510
30	<p>P-1798</p> 			495,9 497,6 [M-H <sup>+</sup> ]
35 40	<p>P-1799</p> 			502,0 (-)
45	<p>P-1800</p> 			531,1

5	<p>P-1822</p> 			473,1
10 15	<p>P-1823</p> 			480,1
20 25	<p>P-1839</p> 			488
30	<p>P-1840</p> 			464
35 40	<p>P-1841</p> 			482
45	<p>P-1842</p> 			460,0 [M-H <sup>+</sup> ]

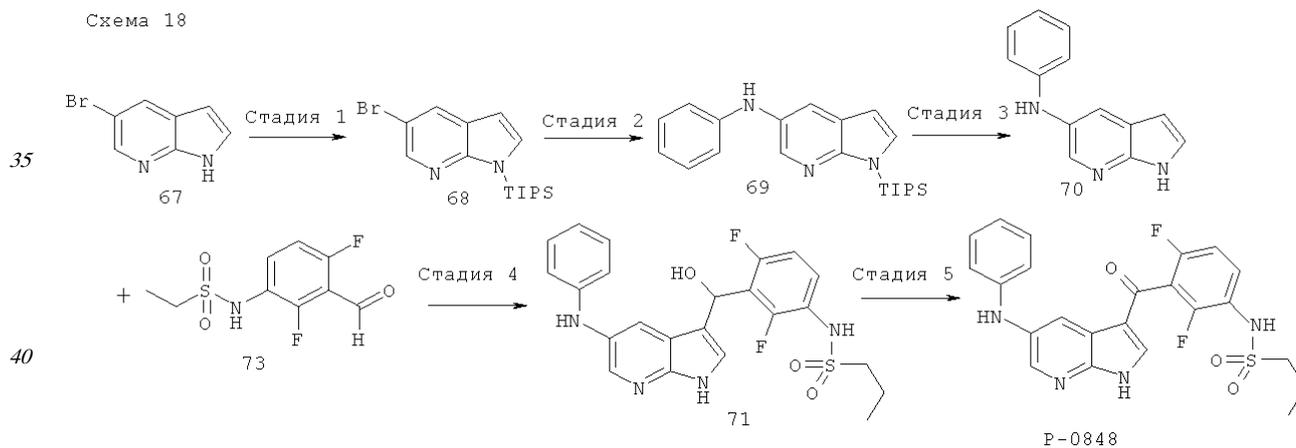
<p>5</p> <p>P-1843</p>				<p>513.0 [M-H<sup>+</sup>]</p>
<p>15</p> <p>P-1865</p>				<p>432.1</p>
<p>20</p> <p>P-1871</p>				<p>506.2</p>
<p>30</p> <p>P-1872</p>				<p>506.2</p>
<p>35</p> <p>40</p>				

5	P-1998				530,3
10	P-2005				556,0
15	P-2013				539,2

25 Пример 6: Синтез [2,4-дифтор-3-(5-фениламино-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-0848 и родственных соединений

30 [2,4-Дифтор-3-(5-фениламино-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0848 синтезировали в пять стадий из 5-бром-7-азаиндола 67, как показано на Схеме 18.

Схема 18



Стадия 1 - Получение 5-бром-1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (68).

45 К 5-бром-7-азаиндолу (67, 1,5 г, 7,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,27 г, 11,0 ммоль) и триизопропилсиланилхлорид (2,6 мл, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и

экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане, с получением соединения (68, 1,6 г, 59%). МС(ИЭР)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=352,3.

5 Стадия 2 - Получение 5-фенил-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил) амина (69):

10 К 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (68, 0,10 г, 0,3 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли анилин (0,04 мл, 0,42 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,15 г, 1,56 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (9,2 мг, 0,01 ммоль) и (3)-(-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (6,3 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 160°C в течение 10 минут в микроволновом устройстве SEM Discover. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (3%) в гексане, с получением соединения (69, 40 мг, 40%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=366,6.

15 Стадия 3 - Получение фенил(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)амина {70}:

20 К 5-фенил-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)амину (69, 0,14 г, ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли тетра-н-бутиламмония фторид (0,197 г, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (3%) в гексане, с получением соединения (70, 60 мг, 76%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=210,3.

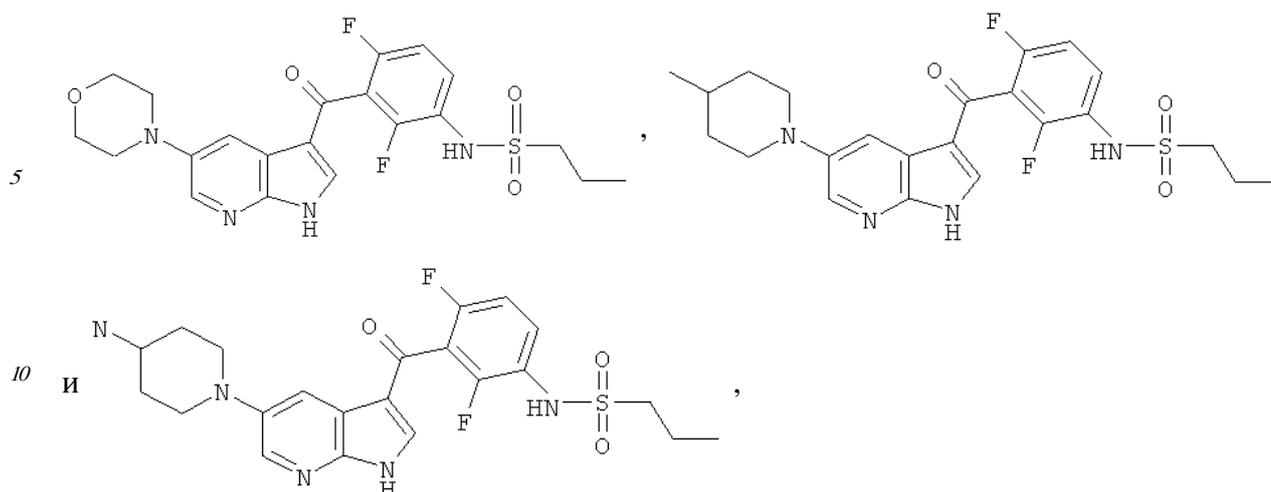
Стадия 4 - Получение {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-фениламино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амида пропан-1-сульфоновой кислоты (71):

25 К фенил(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)амину (70, 17,0 мг, 0,09 ммоль) в метаноле (5,0 мл) в атмосфере азота добавляли гидроксид калия (92,0 мг, 1,6 ммоль) и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (73, 19,0 мг, 0,072 ммоль, полученный как описано в Примере 7). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (1%) в дихлорметане, с получением соединения (71, 17 мг, 50%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=473,5.

Стадия 5 - Получение [2,4-дифтор-3-(5-фениламино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0848):

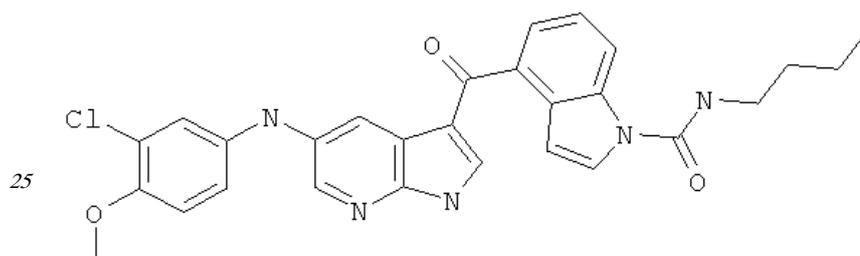
35 К {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-фениламино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (71, 7,5 мг, 0,016 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десс-Мартина (6,70 мг, 0,0158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (1%) в дихлорметане, с получением соединения (P-0848, 40 6,2 мг, 84%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=471,2.

45 [2,4-Дифтор-3-(5-морфолин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0853, {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-0860 и {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1246



соответственно получали с использованием протокола Схемы 18, с заменой анилина  
15 соответственно на морфолин, 4-метилпиперидин и 4-метилпиперазин на Стадии 2. Р-0853 МС(ИЭР)  $[M+H]^+=465,2$ . Р-0860 МС(ИЭР)  $[M+H]^+=477,3$ . Р-1246 МС(ИЭР)  $[M+H]^+=478,4$ .

Бутиламид 4-[5-(3-хлор-4-метоксифениламино)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-  
20 карбонил]индол-1-карбоновой кислоты Р-1859

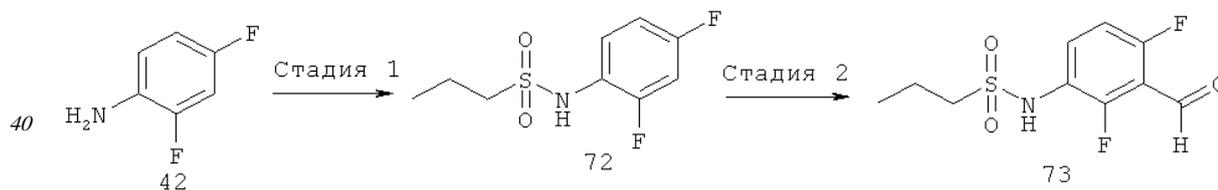


получали с использованием протокола Схемы 18, с заменой анилина на 3-хлор-4-  
30 метоксифениламин на Стадии 2 и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфо-  
новой кислоты 73 на бутиламид 4-формилиндол-1-карбоновой кислоты 519 (см. Пример 22) на Стадии 4, МС(ИЭР)  $[M+H]^+=516,2$ .

Пример 7: Синтез (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфо-  
35 новой кислоты 73

Соединение 73 синтезировали в две стадии из 2,4-дифторфениламина 42, как показано  
на Схеме 19.

Схема 19



Стадия 1 - Получение (2,4-дифторфенил)амида пропан-1-сульфо-  
45 новой кислоты (72):

К 2,4-дифторфениламину (42, 3,0 мл, 29,8 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл)  
добавляли триэтиламин (9,13 мл, 65,5 ммоль) и пропан-1-сульфонилхлорид (2,90 мл,  
25,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной  
температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1 М НСl и экстрагировали  
этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  
сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения

(72, 2,0 г, 28%), которое использовали на следующей стадии.

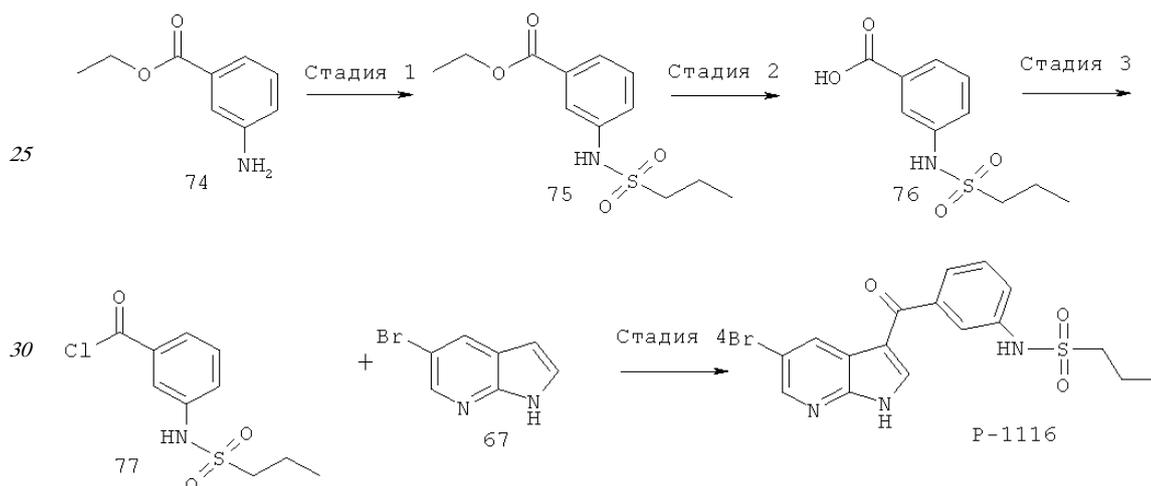
Стадия 2 - Получение (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (73);

К (2,4-дифторфенил)амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (72, 1,5 г, 6,38 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденному при  $-78^{\circ}\text{C}$  в бане со смесью ацетон/сухой лед, в атмосфере азота добавляли диизопропиламид лития (0,80 М в тетрагидрофуране, 24 мл, свежеприготовленный из *n*-бутиллития и диизопропиламина). Через 30 минут к реакционной смеси по каплям добавляли *N,N*-диметилформаимид (542 мкл, 7,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 40 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (5%) в гексане, с получением светло-желтого твердого вещества (73, 300 мг, 18%). МС(ИЭР)  $[\text{M}-\text{H}^+]^+ = 262,3$ .

Пример 8: Синтез [3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-1116

Соединение P-1116 синтезировали в четыре стадии из этилового эфира 3-аминобензойной кислоты 74, как показано на Схеме 20.

Схема 20



Стадия 1 - Получение этилового эфира 3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (75):

К этиловому эфиру 3-аминобензойной кислоты (74, 5,0 г, 0,030 моль) в метиленхлориде (30,0 мл) добавляли пиридин (3,67 мл, 0,045 моль) и пропан-1-сульфонилхлорид (3,75 мл, 33,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (75, 6,0 г, 74,1%).

Стадия 2 - Получение 3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (76):

К этиловому эфиру 3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (75, 1,60 г, 5,90 ммоль) в воде добавляли гидроксид лития (1,0 г, 4,2 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический

слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и промывали этилацетатом с получением соединения (76, 1,2 г, 84,5%) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР)  $[M-H]^+ = 242,1$ .

Стадия 3 - Получение 3-(пропан-1-сульфоамино)бензоилхлорида (77):

Раствор 3-(пропан-1-сульфоамино)бензойной кислоты (76, 1,20 г, 4,93 ммоль) в тионилхлориде нагревали с обратным холодильником в течение 3,0 часов. В результате выпаривания растворителя получали соединение 77 в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

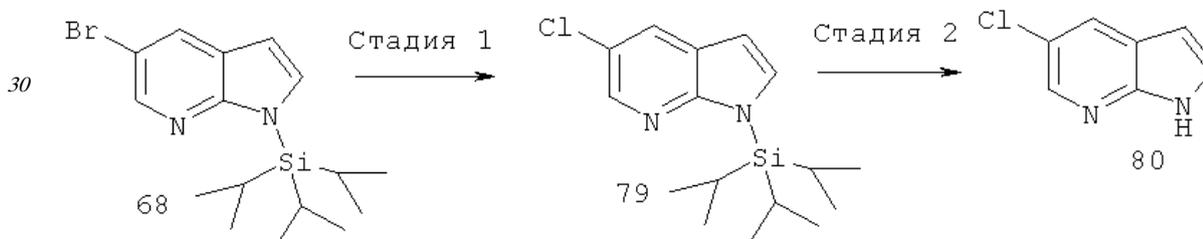
Стадия 4 - Получение [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1116):

К трихлориду алюминия (4,8 г, 36,0 ммоль) в метиленхлориде (70,0 мл) в атмосфере азота добавляли 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (67, 797 мг, 4,04 ммоль), растворенный в метиленхлориде (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующим добавлением 3-(пропан-1-сульфоамино)бензоилхлорида (77, 1,10 г, 4,20 ммоль), растворенного в метилендихлориде (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением белого твердого вещества (P-1116, 300,0 мг). МС(ИЭР)  $[M-H]^+ = 420,1, 422,1$ .

Пример 9: Синтез 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина 80

Соединение 80 синтезировали в две стадии из 5-бром-1-триизопропилсиллил-7-азаиндола 68, как показано на Схеме 21.

Схема 21



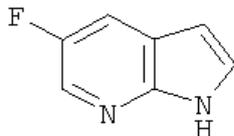
Стадия 1 - Получение 5-хлор-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (79):

К 5-бром-1-триизопропилсиллил-7-азаиндолу (68, 1,60 г, 4,53 ммоль, полученному как описано в Примере 6) в тетрагидрофуране (50,0 мл) в атмосфере азота при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли трет-бутиллитий (1,70 М в гексане, 6,12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с последующим добавлением гексахлорэтана (1,29 г, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения (79, 1,60 г). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 309,3$ .

Стадия 2 - Получение 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (80):

К 5-хлор-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридины (79, 1,40 г, 4,53 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли фторид тетра-*n*-бутиламмония (1,42 г, 5,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10

минут. Реакционную смесь концентрировали и выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения (80, 0,40 г, 58% за 2 стадии). МС(ИЭР)  $[M-H^+]^- = 153,1$ . 5-Фтор-1Н-пирроло [2,3-б]пиридин 81

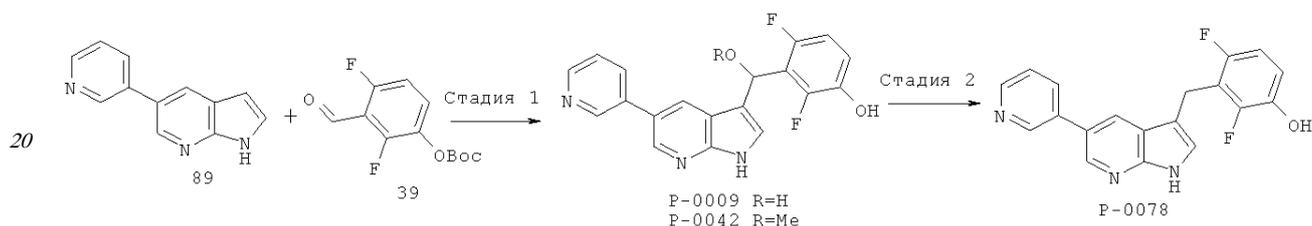


получали с использованием протокола Схемы 21, с заменой гексахлорэтана на N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид на Стадии 1. МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 137,1$ .

Пример 10: Синтез 2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенола Р-0078 и родственных соединений

Соединение Р-0078 синтезировали в две стадии из 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89, как показано на Схеме 24.

Схема 24



Стадия 1 - Получение 2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенола (Р-0009):

К 2,4-дифтор-3-формилфениловому эфиру /трет-бутилового эфира карбоновой кислоты (39, 0,405 г, 15,7 ммоль) в метаноле (36 мл) в атмосфере азота добавляли 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (89, 288,0 мг, 14,8 ммоль, полученный как описано в Примере 17) и гидроксид калия (145,0 мг, 25,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (4%) в метиленхлориде, с получением двух отдельных соединений: бесцветного масла (Р-0009, 0,23 г, 44,1%, МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 354,1$ ) и бесцветного масла (Р-0042, 0,050 г, 9,2%, МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 367,1$ ).

Стадия 2 - Получение 2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил) фенола (Р-0078):

К 2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил] фенолу (Р-0009, 34,0 мг, 0,096 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13,0 ммоль) и триэтилсилан (2,0 мл, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь выливали в раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения (Р-0078, 6,0 мг, 19%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 338,1$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным

на Схеме 24, с заменой одного или обоих из: 2,4-дифтор-3-формилфенилового эфира трет-бутилового эфира карбоновой кислоты 39 на соответствующий альдегид, и/или 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на соответствующий азаиндол на Стадии 1.

5 Азаиндолы были приобретены или синтезированы, как описано в Примерах 6 и 17. Альдегиды были получены, как описано в Примере 5 (путем Стадии 2). Некоторые соединения выделяли после Стадии 1 в виде гидрокси- или метокси-производных.

Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

10 {3-[(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метоксиметил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-2-сульфоновой кислоты (P-0356),

{3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил}амид пропан-2-сульфоновой кислоты (P-0867),

{2,4-Дифтор-3-[метокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амид пропан-2-сульфоновой кислоты (P-0947),

15 {3-[(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0188),

{3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0910),

20 {2,4-Дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}амиддиметиламино-1-сульфоновой кислоты (P-0944),

{2,4-Дифтор-3-(5-фениламино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0818),

{2,4-Дифтор-3-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0911),

25 {2,4-Дифтор-3-(5-морфолин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0964),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил]фенил}амид пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0984) и

30 Метилловый эфир {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}карбаминовой кислоты (P-0065).

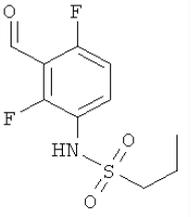
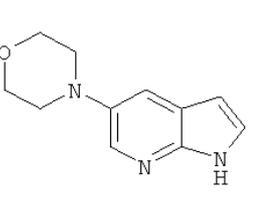
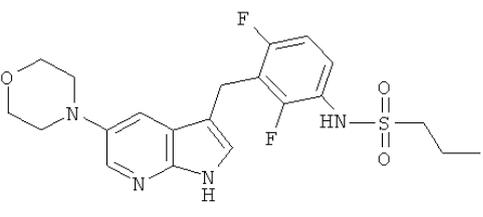
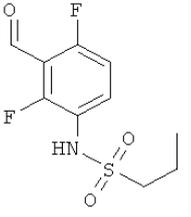
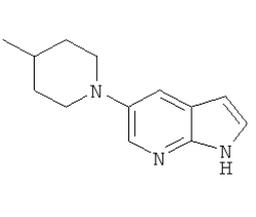
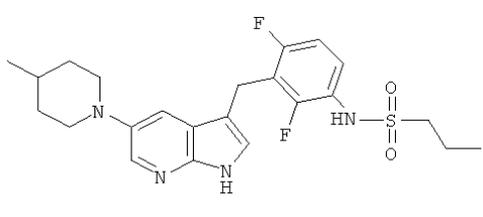
В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса. Соединения, выделенные после Стадии 1 Схемы 24, указаны в столбце 1.

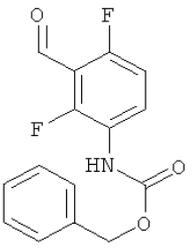
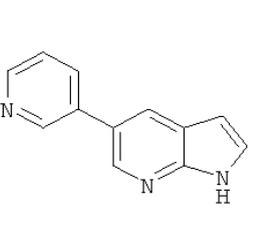
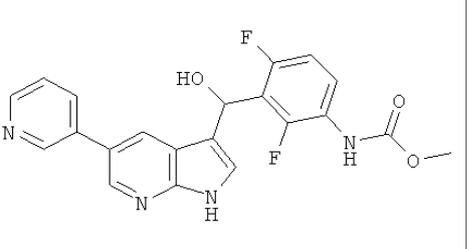
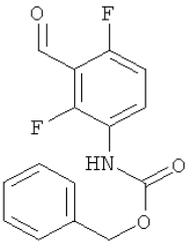
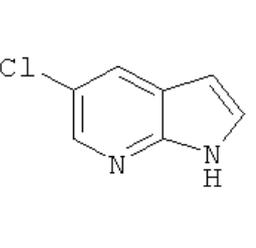
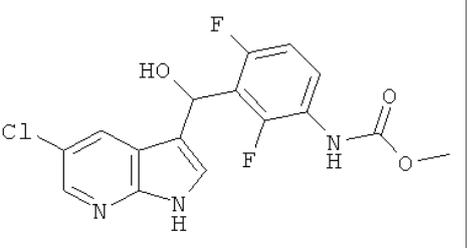
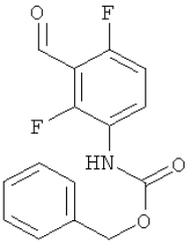
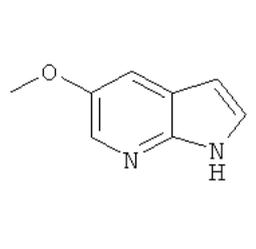
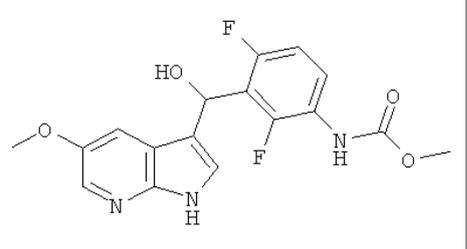
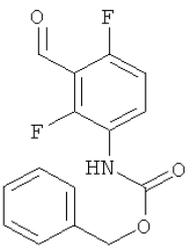
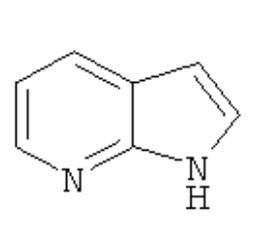
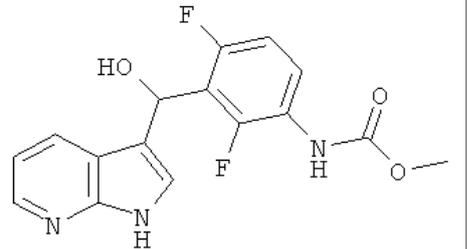
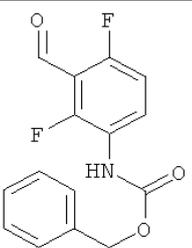
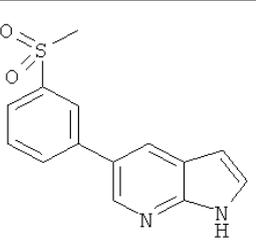
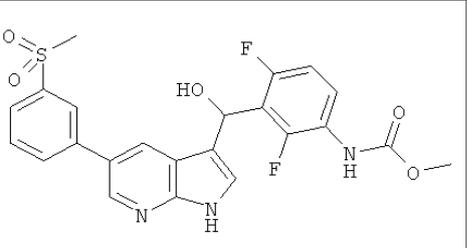
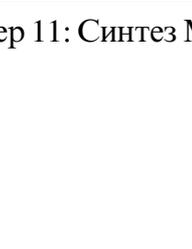
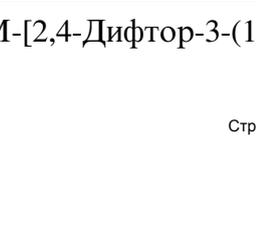
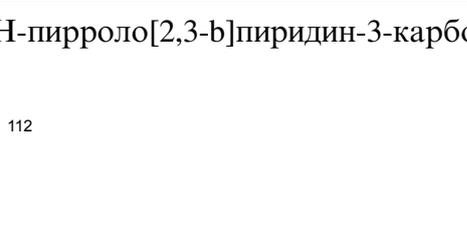
35

	Альдегид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
40				474,1 476,1

45



5	P-0964				449,3 [M+H] <sup>+</sup>
10	P-0984				463,3

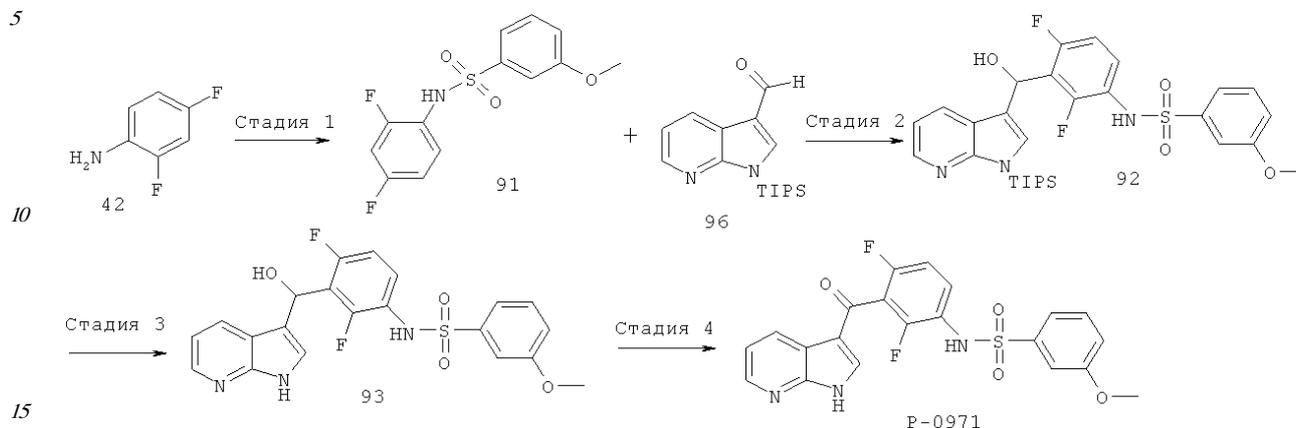
15	P-0065 Стадия 1				
20	Выделенное Стадия 1				
25	Выделенное Стадия 1				
30	Выделенное Стадия 1				
35	Выделенное Стадия 1				
40	Выделенное Стадия 1				
45	Выделенное Стадия 1				

Пример 11: Синтез М-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил) фенил]

## -3-метоксибензолсульфонамида Р-0971

Соединение Р-0971 синтезировали в четыре стадии из 2,4-дифторфениламина 42, как показано на Схеме 26.

Схема 26



Стадия 1 - Получение N-(2,4-дифторфенил)-3-метоксибензолсульфонамида (91):

К 2,4-дифторфениламину (42, 0,44 мл, 4,4 ммоль) в метиленхлориде (10,0 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (1,00 мл, 12,4 ммоль) и 3-метоксибензолсульфонилхлорид (1,00 г, 4,84 ммоль). Через 12 часов реакционную смесь выливали в охлажденную 1 М HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением светло-желтого твердого вещества (91, 0,90 г, 69%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=300$ .

Стадия 2 - Получение N-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-метоксибензолсульфонамида (92).

К N-(2,4-дифторфенил)-3-метоксибензолсульфонамиду (91, 0,148 г, 0,494 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл), охлажденном при  $-78^{\circ}\text{C}$  в бане со смесью ацетон/сухой лед, в атмосфере азота по каплям добавляли диизопропиламид лития (0,85 М в тетрагидрофуране, 1,45 мл, 1,23 ммоль). Через 30 минут в реакционную смесь по каплям добавляли 1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид (96, 0,15 г, 0,500 ммоль, полученный как описано в Примере 12) в тетрагидрофуране (2,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при  $-78^{\circ}\text{C}$  и позволяли достичь комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (40%) в гексане, с получением светло-желтого твердого вещества (92, 0,080 г, 26,8%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=602$ .

Стадия 3 - Получение N-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-метоксибензолсульфонамида (93);

К N-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-метоксибензолсульфонамиду (92, 0,075 г, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл), добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (0,039 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (3%) в дихлорметане, с получением светло-желтого твердого вещества (93, 0,030 г, 55%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+$  = 446.

Стадия 4 - Получение N-[2,4-дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-метоксибензолсульфонамида (P-0971):

К N-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-метоксибензолсульфонамиду (93, 0,02 г, 0,05 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десс-Мартина (0,02 г, 0,015 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре.

Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (3%) в дихлорметане, с получением светло-желтого

твердого вещества (P-0971, 0,010 г, 50%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+$  = 444.

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 26, с заменой 3-метоксибензолсульфонилхлорида на соответствующий сульфонилхлорид на Стадии 1. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-2,5-диметоксибензолсульфонамид (P-1131),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-метоксибензолсульфонамид (P-0958),

[2,4-Дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пиперидин-1-сульфоновой кислоты (P-0952),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-0931),

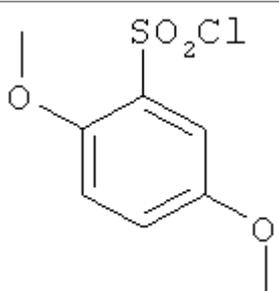
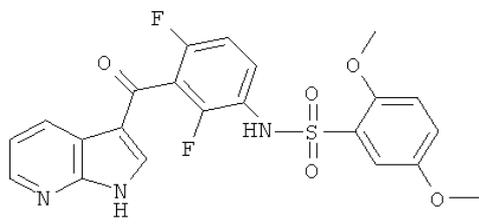
4-Бутокси-N-[2,4-дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-1006),

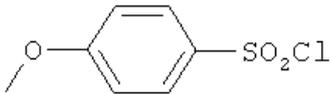
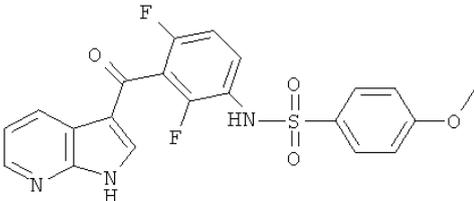
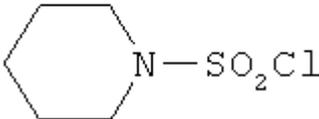
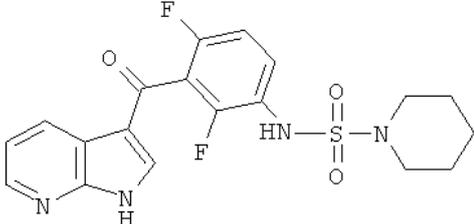
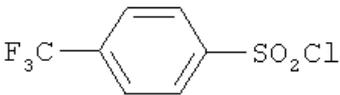
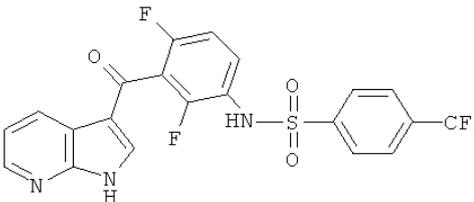
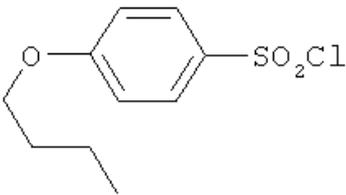
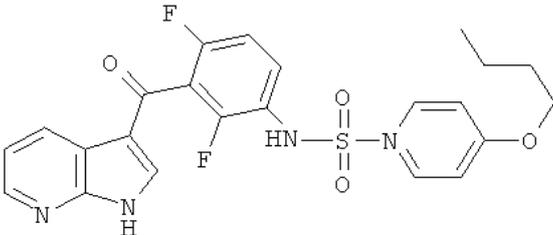
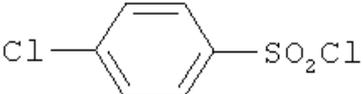
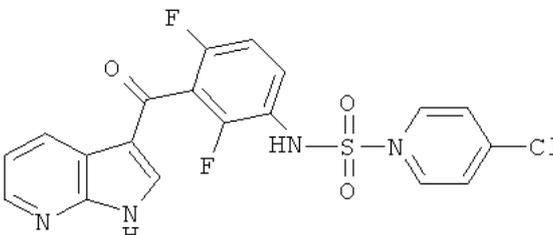
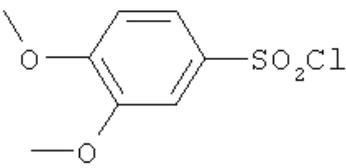
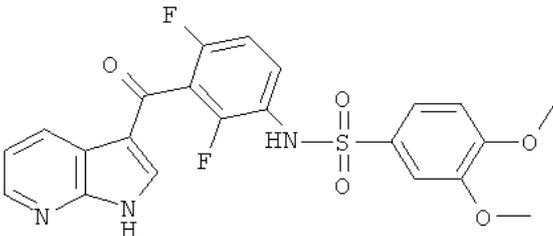
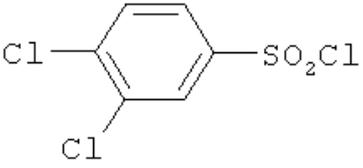
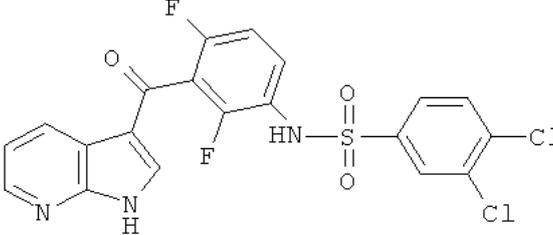
4-Хлор-N-[2,4-дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-0937),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3,4-диметоксибензолсульфонамид, (P-1090) и

3,4-Дихлор-N-[2,4-дифтор-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-1015).

В следующей таблице представлен сульфонилхлорид (столбец 2), используемый для получения целевого соединения (столбец 3). В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 4 приведена измеренная масса.

	Сульфонилхлорид	Соединение	МС(ИЭР) $[M+H]^+$ измеренная
P-1131			474,2

5	P-0958			444,2
10	P-0952	* 		421,2
15	P-0931			482,2
20	P-1006			486,2
25	P-0937			446,1 [M-H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup>
30	P-1090			474,2
35	P-1015			480,0 482,1 [M-H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup>
40				
45				

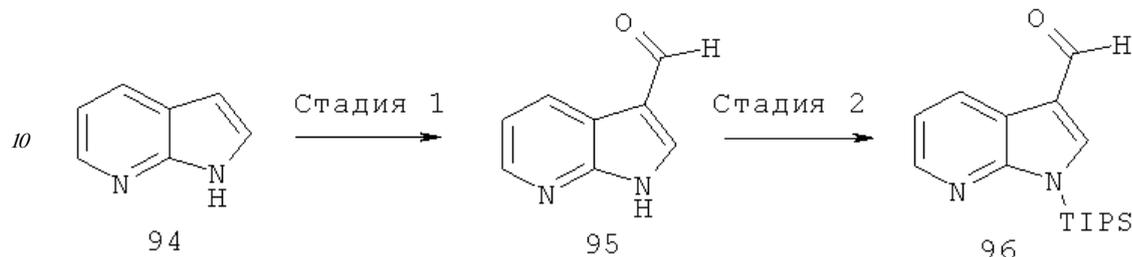
\*Пиперидин-1-сульфонилхлорид, полученный из сульфони́лхлорида и пиперидина в ацетонитриле, нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов,

концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

Пример 12: Синтез 1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбальдегида 96

Соединение 96 синтезировали в две стадии из 7-азаиндола 94, как описано на Схеме 27.

Схема 27



Стадия 1 - Получение 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбальдегида (95):

К 1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (94, 16,0 г, 135 ммоль) в воде (110 мл) добавляли гексаметилентетрамин (26,0 г, 185 ммоль) и уксусную кислоту (55,0 мл, 967 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Добавляли воду (329 мл), и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и промывали водой с получением соединения (95, 15,0 г, 76%). МС (ИЭР)  $[M+H]^+=147$ .

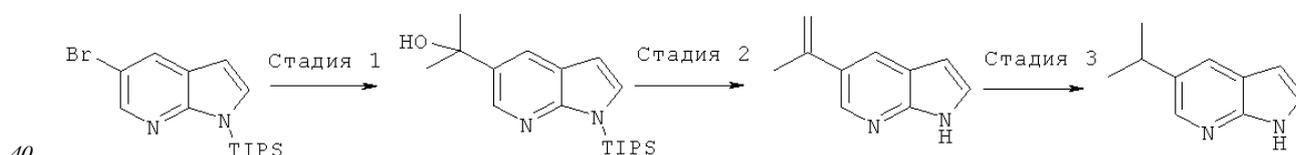
Стадия 2 - Получение 1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбальдегида (96):

К 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбальдегиду (95, 4,05 г, 27,71 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,5 г, 38 ммоль) и триизопропилсиланилхлорид (8,0 мл, 38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане, с получением соединения (96, 3,0 г, 36%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=303$ .

Пример 13: Синтез 5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 99

Соединение 98 синтезировали в три стадии из 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 68, описанном на Схеме 28.

Схема 28



Стадия 1 - Получение 2-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-пропан-2-ола (97):

К 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (68, 2,0 г, 5,66 ммоль, полученному как описано в Примере 6) в тетрагидрофуране (20,0 мл), охлажденному при  $-78^{\circ}\text{C}$  в бане со смесью ацетон/сухой лед, в атмосфере азота по каплям добавляли трет-бутиллитий (1,7 М в тетрагидрофуране, 7,3 мл, 12 ммоль). Через 20 минут к реакционной смеси по каплям добавляли ацетон (0,830 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем позволяли достичь комнатной

температуры. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (10%) в гексане, с получением

5 соединения (97, 1,30 г, 69%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=333$ . Стадия 2 - Получение 5-изопропенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (98):

К 2-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)пропан-2-олу (97, 0,500 г, 1,5 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли триэтилсилан (1,00 мл, 6,3 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,50 мл, 6,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь

10 нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением

15 соединения (98, 0,200 г, 84%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=159$ .

Стадия 3 - Получение 5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (99):

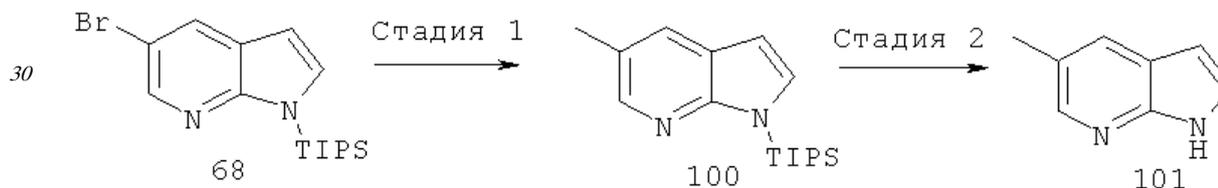
К 5-изопропенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (98, 0,080 г, 0,501 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (5,0

20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 40 ф./кв.дюйм (275,8 кПа) в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения (99, 0,078 г, 96%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=161$ .

Пример 14: Синтез 5-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 101 Соединение 101 синтезировали в две стадии из 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]

25 пиридина 68, описанного на Схеме 29.

Схема 29



Стадия 1 - Получение 5-метил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина

35 (100);

К  $PdCl_2(dppf)$  (0,04 г, 0,05 ммоль) в толуоле (10,0 мл) в атмосфере азота добавляли 5-бром-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (68, 0,3 г, 0,8 ммоль, полученный как описано в Примере 6, 1,0 мл в толуоле) и бромид метилмагния (1,0 М в тетрагидрофуране, 3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в

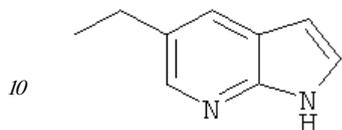
40 течение 2 часов и затем позволяли достичь комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в лимонную кислоту (0,1 М в воде) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением

45 соединения (100, 0,16 г, 60,0%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=289,4$ .

Стадия 2 - Получение 5-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (101):

К 5-метил-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (100, 0,160 г, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (0,145

г, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (3%) в дихлорметане, с получением светло-желтого твердого вещества (101, 0,07 г, 95%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]=133,2. 5-Метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин

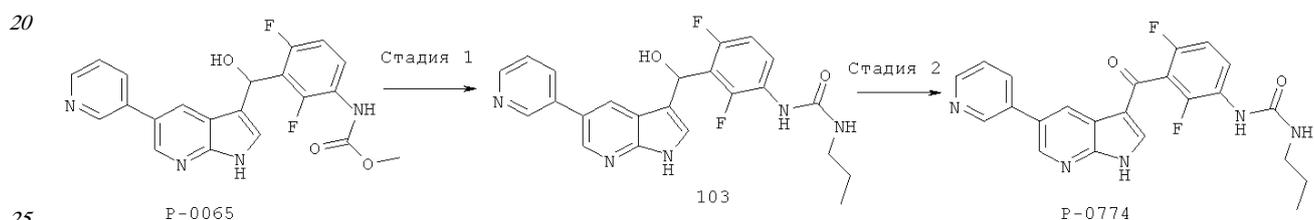


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 29, с заменой бромида метилмагния на бромид этилмагния на Стадии 1.

Пример 15; Синтез 1-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пропилмочевины Р-0774 и родственных соединений

Соединение Р-0774 синтезировали в две стадии из метилового эфира {2,4-дифтор-3-[гидрокси(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}карбаминовой кислоты Р-0065, описанного на Схеме 30.

Схема 30



Стадия 1 - Получение 1-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-пропилмочевины (103):

К метилому эфиру {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}карбаминовой кислоты (Р-0065, 30,0 мг, 0,07 ммоль, полученному как описано в Примере 10) добавляли 1-пропанамин (2,0 мл, 20 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 20 минут в микроволновом устройстве СЕМ Discover. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением соединения (103, 20,0 мг, 60%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]=438,51.

Стадия 2 - Получение 1-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пропилмочевины (Р-0774);

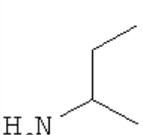
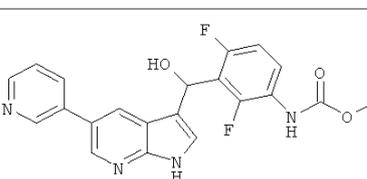
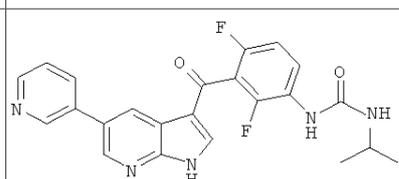
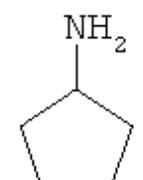
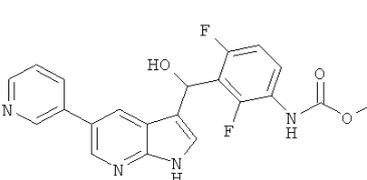
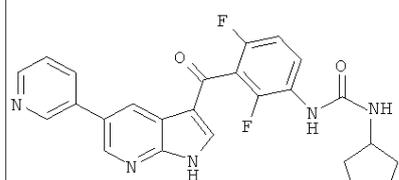
К 1-{2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]фенил}-3-пропилмочевине (103, 20,0 мг, 0,04 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десс-Мартина (23,0 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (1%) в дихлорметане, с получением соединения (Р-0774, 6,0 мг, 30%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]=436,5.

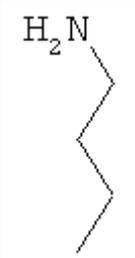
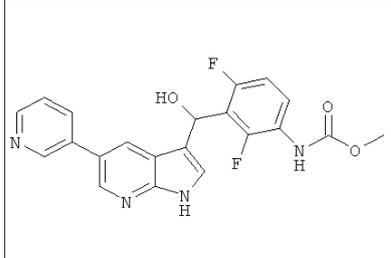
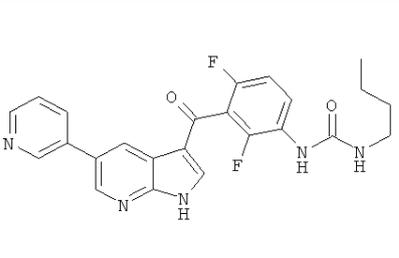
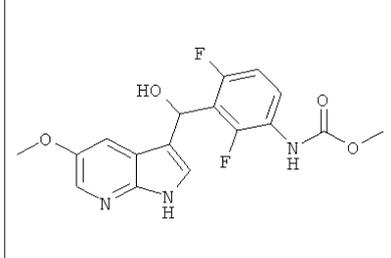
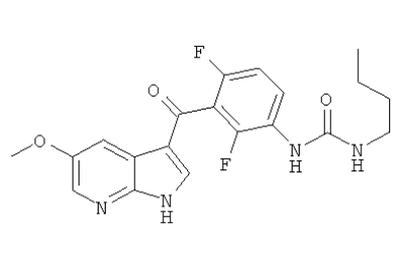
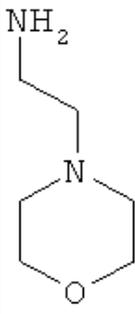
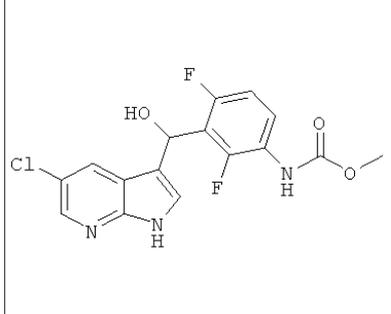
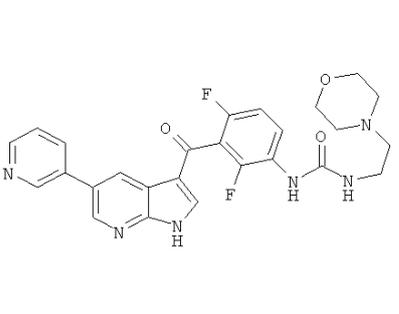
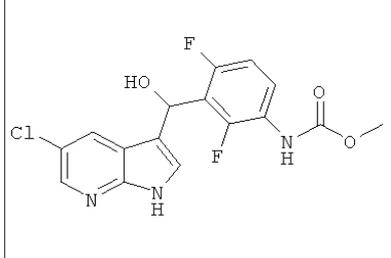
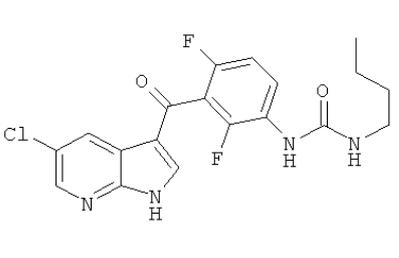
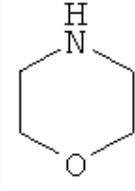
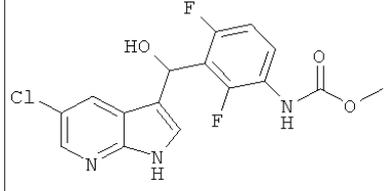
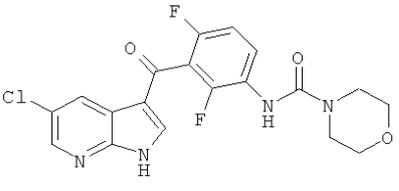
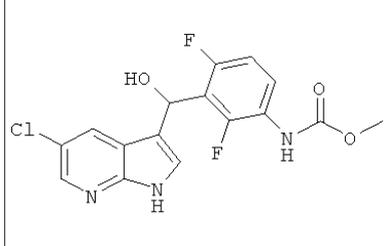
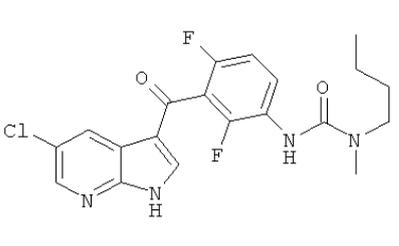
Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 30, с заменой 1-пропанамина на соответствующий амин и с возможной заменой

метилового эфира {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-ил]метил]фенил} карбаминовой кислоты Р-0065 на соответствующий метиловый эфир карбаминовой кислоты (см. Пример 10) на Стадии 1. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

- 5 1-втор-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]мочевина (Р-1289),  
 1-Циклопентил-3-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]мочевина (Р-1317),  
 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]мочевина (Р-1318),  
 10 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]мочевина (Р-1567),  
 1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил]-3-(2-морфолин-4-ил-этил)мочевина (Р-1580),  
 15 1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил]мочевина (Р-1586),  
 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил]амид морфолин-4-карбоновой кислоты (Р-1606),  
 1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил]-1-метилмочевина (Р-1612),  
 20 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]-1-метилмочевина (Р-1884),  
 [2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]амид морфолин-4-карбоновой кислоты (Р-1894),  
 25 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]-1-этилмочевина (Р-1983),  
 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]-1-этилмочевина (Р-1994), и  
 [2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*])пиридин-3-карбонил]фенил]амид 3-диэтиламино-пирролидин-1-карбоновой кислоты (Р-2015).

В следующей таблице представлен амин (столбец 2) и метиловый эфир карбаминовой кислоты (столбец 3), используемые для получения целевых соединений (столбец 4). В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

35	Амин	Метиловый эфир карбаминовой кислоты	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
40				450,4
45				462,4

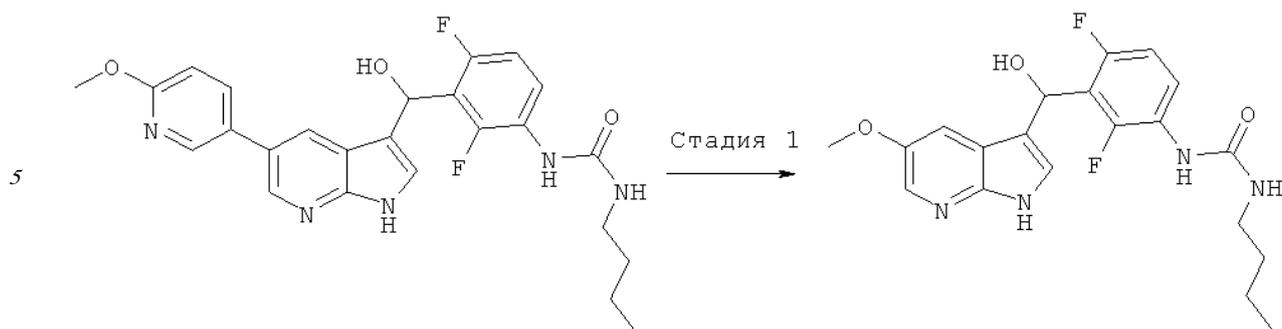
5	P-1318				450,5
10	P-1567				403,2
15	P-1580				464,3
20	P-1586				407,3
25	P-1606				421,1
30	P-1612				421,3

5	P-1884				417,4
10	P-1894				417,4
15	P-1983				401,4
20	P-1994				431,4
25	P-1994				431,4
30	P-2015				472,4

35 Промежуточный продукт со Стадии 1 Схемы 30 альтернативно может вступать в реакцию в восстанавливающих условиях с получением аналогичных соединений, в которых карбонильный линкер от 3-го положения азаиндола к фенильному кольцу представляет собой метилен. Продукт Стадии 1 представляет собой смесь гидроксила и метоксиметильного линкера в 3-м положении, который может быть подвергнут стадии

40 восстановления в виде смеси или может быть выделен в виде гидроксила или метокси для применения в этой реакции. Пример этого восстановления представляет собой использование продукта Стадии 1 при получении P-1567 для получения 1-бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)фенил]мочевины P-1571.

45



Стадия 1 - Получение 1-бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)фенил]мочевины (P-1571):

Смесь 1-бутил-3-2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)метил]фенилмочевины (41 мг, 0,000081 моль, выделенной после Стадии 1 Схемы 30), триэтилсилана (2 мл, 0,01 моль) и трифторуксусной кислоты (1 мл, 0,01 моль) в 20

15

мл ацетонитрила нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь концентрировали, и остаток перерастворяли в этилацетате и растворе бикарбоната натрия. Органический слой собирали и сушили над MgSO<sub>4</sub>. После хроматографии

получали не совсем белое твердое вещество (P-1571, 18 мг, 57%). МС(ИЭР) [М-Н<sup>+</sup>]<sup>-</sup> = 389,2.

20

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом Стадии 1 Схемы 30 с последующей вышеуказанной стадией восстановления в качестве Стадии 2, где продукт Стадии 1 Схемы 30 может быть выделен в виде гидрокси- или метокси-производного, или использован в виде смеси, с заменой 1-пропанамина на соответствующий амин, и метилового эфира {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3в]пиридин-3-ил)метил]фенил} карбаминовой кислоты P-0065 на соответствующий метиловый эфир карбаминовой кислоты (см. Пример 10) на Стадии 1. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

25

1-Циклопентил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)фенил]мочевина (P-1572),

30

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-циклопентилмочевина (P-1575),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]мочевина (P-1587),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-(2-морфолин-4-ил-этил)мочевина (P-1594),

35

[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]амид морфолин-4-карбоновой кислоты (P-1595),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-(2,2,2-трифтор-этил)мочевина (P-1601),

40

1-Циклопентил-3-{2,4-дифтор-3-[5-(3-метансульфонил-фенил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил]фенил} мочевина (P-1615),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-1-метилмочевина (P-1625),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-циклопропилметилмочевина (P-1652),

45

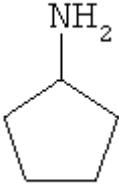
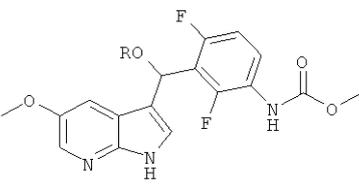
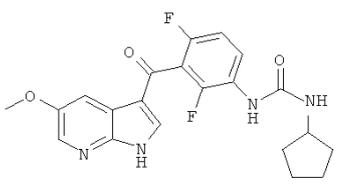
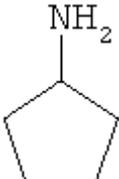
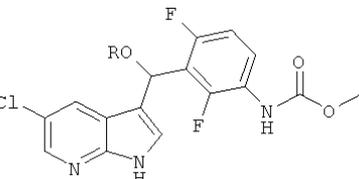
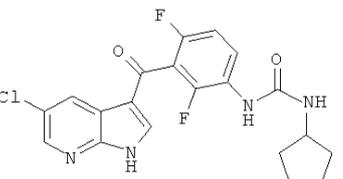
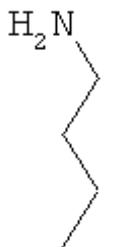
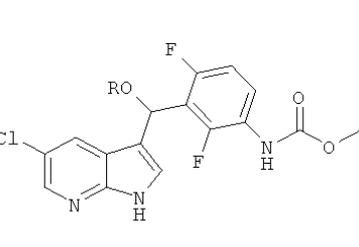
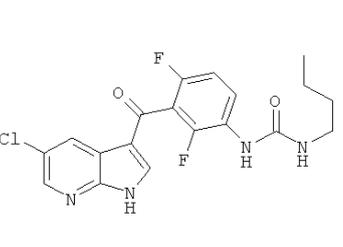
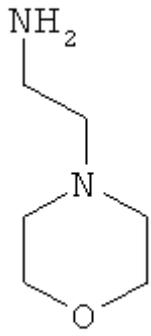
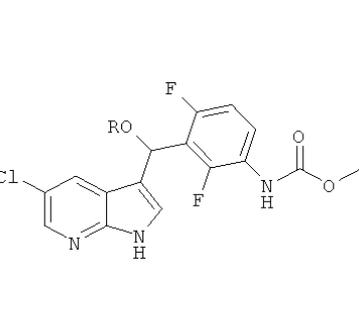
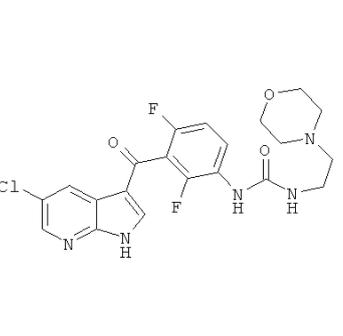
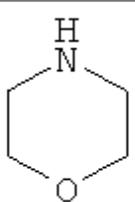
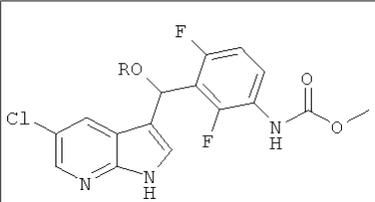
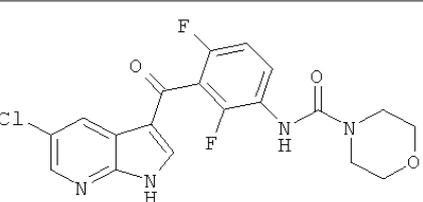
1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-(4-фторфенил)мочевина (P-1657),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфенил]-3-(4-фтор-

бензил)мочевина (P-1654) и

[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)фенил]амид 3-диэтиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты (P-2014).

В следующей таблице представлен амин (столбец 2) и метиловый эфир карбаминовой кислоты (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). Для метилового эфира карбаминовой кислоты R может представлять собой H или CH<sub>3</sub>, где соединение представляет собой смесь двух, или любое из выделенных соединений, где R представляет собой H, или R представляет собой CH<sub>3</sub>. В столбце 1 представлен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

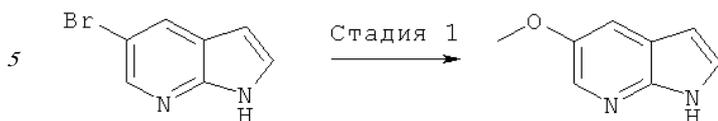
	Амин	Метиловый эфир карбаминовой кислоты	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
15				401,2
20				405,2
25				393,3
35				450,3
45				407,2

5	P-1601				419,2
10	P-1615				525,2
15	P-1625				407,3
20	P-1652				391,2
25	P-1657				461,2
30	P-1654				445,2
40	P-2014				458,4
45					

Пример 16: Синтез 5-метокси-1Н-пирроло[2,3-в]пиридина 104 и родственных соединений

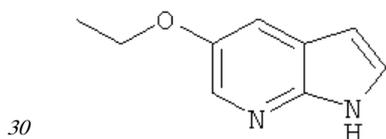
Соединение 104 синтезировали в одну стадию из 5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 67, как описано на Схеме 31.

Схема 31



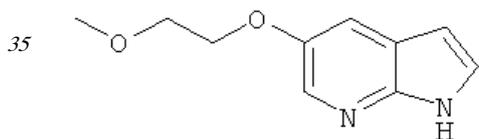
Стадия 1 -Получение 5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (104);

К 5-бром-7-азаиндолу (67, 500,0 мг, 2,53,ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли йодид меди (I) (966 мг, 5,08 ммоль) и метоксид натрия в метаноле (3 М, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (104, 15 140 мг, 28%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=149,1$ . В альтернативном способе 2,3 г (11,7 ммоль) 5-бром-7-азаиндола (67, 2,3 г, 11,7 ммоль) растворяли в 75 мл N,N-диметилформамида и 50 мл метанола (50 мл), добавляя метоксид натрия (32 г, 0,6 моль) и бромид меди (I) (3,2 г, 22,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение трех часов при 100°C в атмосфере аргона. Смесь разбавляли этилацетатом и выливали в раствор хлорида аммония : гидроксида аммония (4:1). Органический слой экстрагировали хлоридом аммониягидроксидом аммония (4:1), промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%-70%) в гексанах, с получением желтого твердого вещества (104, 0,27 25 г, 15,6%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=149,2$ . 5-Этокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 506



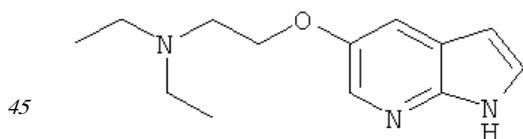
получали с использованием протокола Схемы 31, с заменой метанола на этанол и метоксида натрия на этоксид натрия.

5-(2-Метокси-этокси)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 507



получали с использованием протокола Схемы 31, с заменой метанола на 2-метоксиэтанол и метоксида натрия на 2-метоксиэтоксид натрия (полученный из 2-метоксиэтанола и гидроксида натрия). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=193,3$ .

Диэтил-[2-(1 Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илокси)этил]амин 508

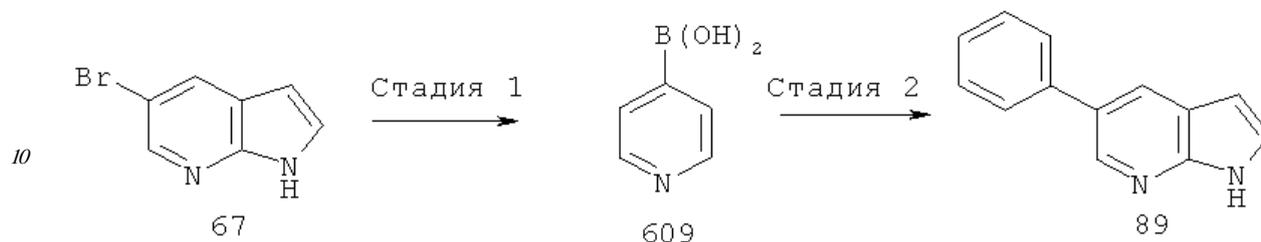


получали с использованием протокола Схемы 31, с заменой метанола на 2-диэтиламиноэтанол и метоксида натрия на 2-диэтиламиноэтоксид натрия (полученный

из 2,2-диэтиламиноэтанола и гидрида натрия). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=234,5$ .

Пример 17: Синтез 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина 89 5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин 89 синтезировали в одну стадию из 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина 67, как описано на Схеме 32.

Схема 32



Стадия 1 -Получение 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (89):

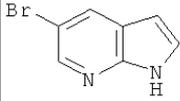
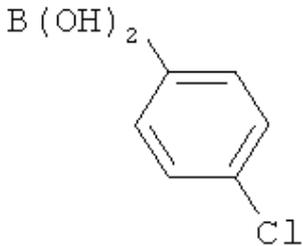
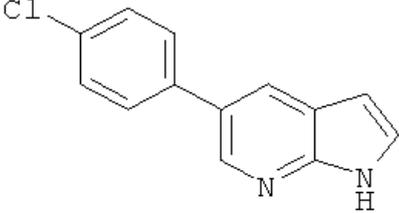
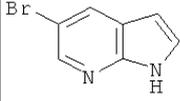
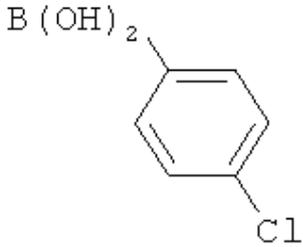
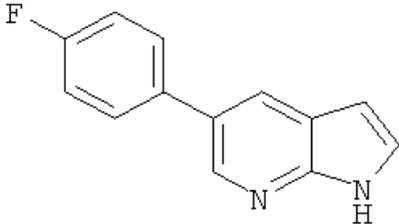
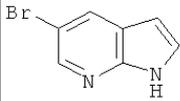
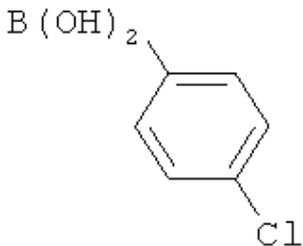
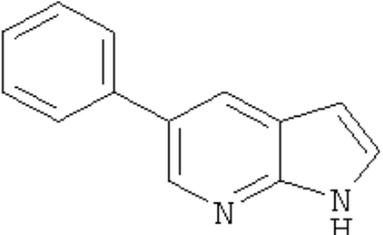
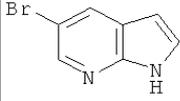
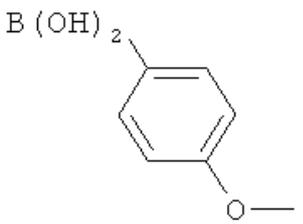
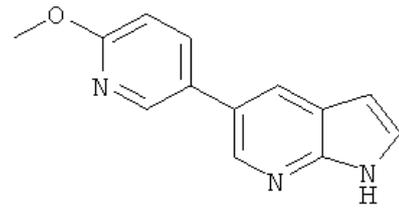
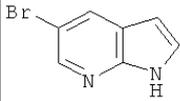
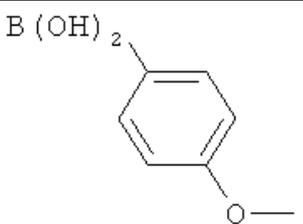
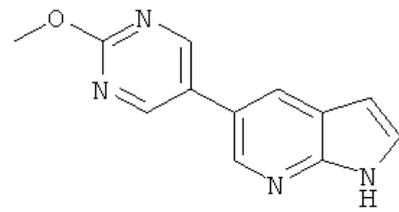
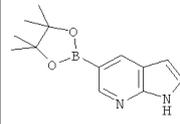
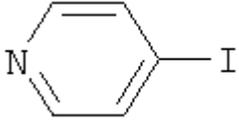
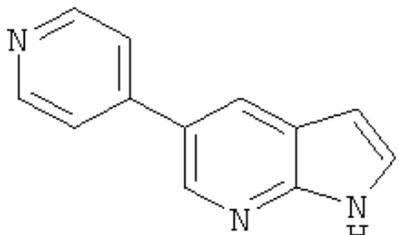
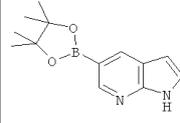
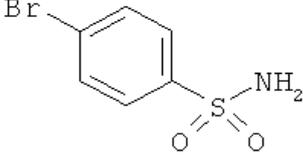
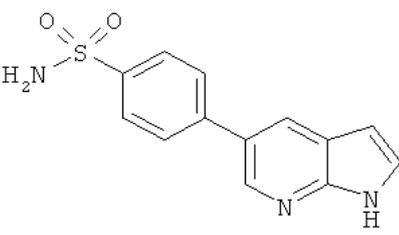
К 6-бром-7-азаиндолу (67, 1,00 г, 5,08 ммоль) в воде (13,0 мл) и ацетонитриле (36 мл) добавляли пиридин-3-бороновую кислоту (609, 1,0 г, 8,1 ммоль), карбонат калия (1,79 г, 0,0130 моль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (50,0 мг, 0,043 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 170°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (25%) в гексане, с получением светло-желтого твердого вещества (89, 820 мг, 82%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=196,1$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 32, либо с заменой пиридин-3-бороновой кислоты на соответствующую бороновую кислоту, либо с заменой 6-бром-7-азаиндола на 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин и взаимодействия с подходящим арилом или гетероарилгалогенидом (т.е. путем сочетания со сложным эфиром бороновой кислоты по азаиндолу и галогенидом по группе, которая должна связываться в 5-м положении азаиндола). Следующие соединения получали этим способом:

- 5-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (514),
- 5-(4-Фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (605),
- 5-Фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
- 5-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
- 5-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
- 5-Пиридин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
- 4-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензолсульфонамид,
- 3-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензолсульфонамид,
- 5-Пиримидин-5-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,
- 5-(3-Метансульфонилфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (P-0173), и
- 3-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензамид (P-1622).

В следующей таблице указано исходное вещество 5-бром-7-азаиндол или 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (столбец 1) и соответствующий реагент, который должен быть связан в 5-м положении азаиндола (столбец 2) с получением конечного соединения (столбец 3), где измеренная масса приведена в столбце 4.

Исходный азаиндол	Реагент, связанный в 5-м положении	Соединение	МС(ИЭР) $[M+H]^+$ измеренная
-------------------	------------------------------------	------------	------------------------------

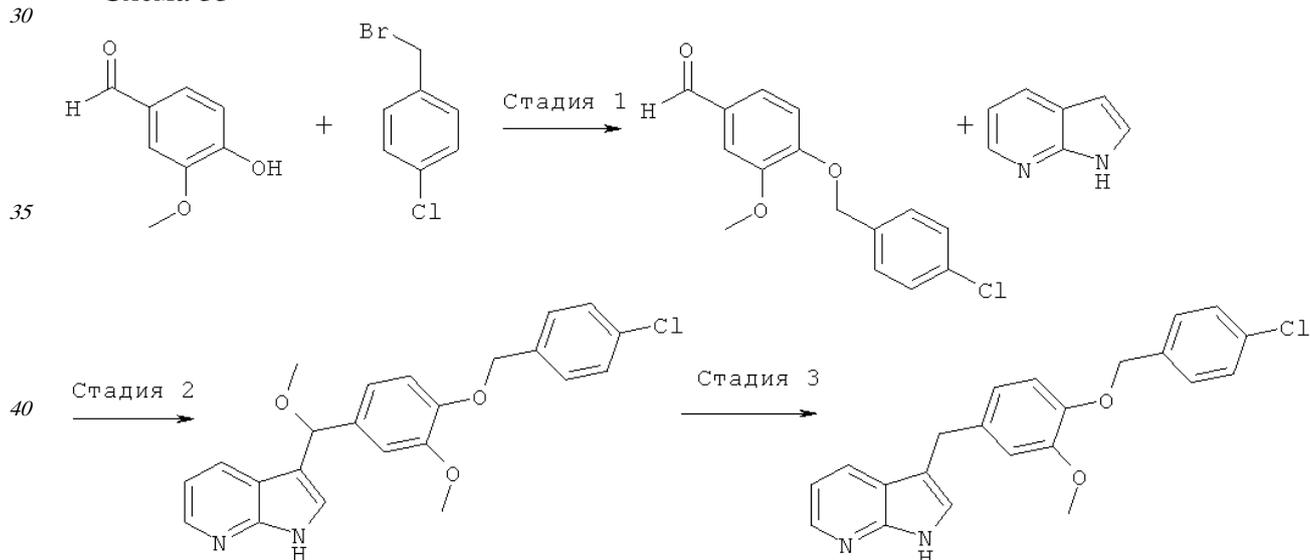
5				229,1
10				213,1
15				195,2
20				
25				226,2
30				227,2
35				
40				196,2
45				274,1

5				274,1
10				197,2
15				273,1
20				238,2

25 **Пример 18: Синтез 3-(4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридина P-1247**

Соединение P-1247 синтезировали в три стадии из 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид 105, как показано на Схеме 33.

Схема 33



45 **Стадия 1 - Получение 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегида (106).**

К 4-гидрокси-3-метоксибензальдегиду (105, 600,0 мг, 3,94 ммоль) и 4-хлорбензилбромиду (557, 1,20 г, 5,84 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли карбонат калия (0,390 г, 2,82 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке

при 300 ватт при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и летучие вещества удаляли путем выпаривания. Желаемое соединение очищали путем перекристаллизации из гексанов с получением 106 (1,01 г, 93%). МС(ИЭР)  $[M-H^+]^- = 275,1$ .

Стадия 2 - Получение 3-((4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксифенил)(метокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (107):

К 1Н-Пирроло[2,3-б]пиридину (94, 0,235 г, 1,99 ммоль) и 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегиду (106, 0,500 г, 1,81 ммоль) добавляли 5 мл метанола с последующим добавлением твердого гидроксида калия (0,203 г, 3,61 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 18 дней. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, и летучие вещества удаляли с получением твердого вещества, которое суспендировали в горячем этилацетате. Суспензию оставляли охлаждаться, и твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации с получением 107 (548 мг, 74%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 409,4$ .

Стадия 3 - Получение 3-(4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (P-1247).

К 3-((4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксифенил)(метокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (107, 0,548 г, 1,34 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 2,21 ммоль) и триэтилсилан (3,47 мл, 2,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 часов. Летучие вещества удаляли, и желаемое соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 0% до 60% этилацетата в гексанах, с получением белого твердого вещества (P-1247, 505 мг, 99%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 379,4$ .

Дополнительные соединения получали с использованием протокола Схемы 33, стадий 2 и 3, с заменой 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегида 106 на подходящий альдегид (полученный как описано в Примере 34), и с возможной заменой 1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 94 на соответствующий замещенный 7-азаиндол (см. Пример 9 или Пример 16) на Стадии 2. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

3-[3-Метокси-4-(4-трифторметилбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1721),

3-[3-Трифторметил-4-(4-трифторметилбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1797),

3-{3-Метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензилокси]бензил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1821),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-2-фтор-5-метокси-бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1844),

3-[4-(3-Фтор-4-трифторметилбензилокси)-3-метокси-бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1849),

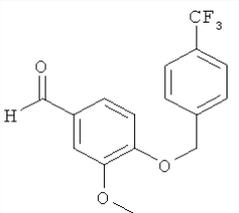
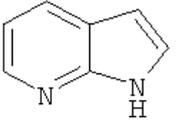
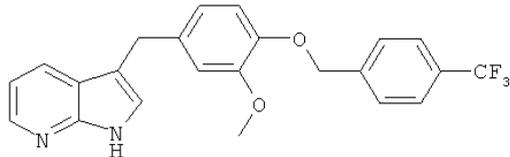
3-[4-(4-Хлор-3-трифторметилбензилокси)-3-метокси-бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1851),

2-[2-Метокси-4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)феноксиметил]-1Н-бензоимидазол (P-1870),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1885),

- 3-[4-(3,4-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-и]пиридин (P-1886),  
 3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторбензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1896),  
 2-[2-Фтор-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)феноксиметил]-1H-бензоимидазол  
 (P-1899),  
 5 3-(4-Бензилркси-2,5-дифторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1901),  
 5-Хлор-3-[4-(4-хлорбензилокси)-2-фтор-5-метокси-бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин  
 (P-1970),  
 5-Хлор-3-[4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-  
 b]пиридин (P-1972),  
 10 3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин  
 (P-1973),  
 2-[4-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)-5-фтор-2-метоксифеноксиметил]  
 -1H-бензоимидазол (P-1976),  
 2-[5-Фтор-2-метокси-4-(5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)  
 15 феноксиметил]-1H-бензоимидазол (P-1977),  
 2-[5-Фтор-2-метокси-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)феноксиметил]-1H-  
 бензоимидазол (P-1978),  
 3-{4-[2-(2-Бромэтоксид)этокси]-2-фтор-5-метокси-бензил}-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]  
 пиридин (P-1984),  
 20 5-Хлор-3-[2,5-дифтор-4-(2-метоксиэтоксид)бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-  
 1986),  
 5-Хлор-3-[2-фтор-5-метокси-4-(2-метокси-этоксид)бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин  
 (P-1990),  
 {3-[4-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)-5-фтор-2-метоксифенокси]  
 25 пропил}диэтиламин (P-2004),  
 5-Хлор-3-{2-фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиэтоксид)этоксид]бензил}-1H-пирроло[2,3-  
 b]пиридин (P-2002),  
 3-(4-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-2022),  
 3-{2-Фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиэтоксид)этоксид]бензил}-5-метокси-1H-пирроло  
 30 [2,3-b]пиридин (P-2022), и  
 3-{2-Фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиэтоксид)этоксид]бензил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин  
 (P-2026).

В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3),  
 используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 указан номер  
 35 соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

	Альдегид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
40 P-1721				413,2

45

5	P-1797				451,3
10	P-1821				457,4
15	P-1844				397,2
20	P-1849				432,4
25	P-1851				
30	P-1870				385,4
35	P-1885				445,3

5	P-1886				413,3
10	P-1896				367,3
15	P-1899				373,4
20	P-1901				351,4
25	P-1970				431,2
30	P-1972				449,2
40	P-1973				415,3

45

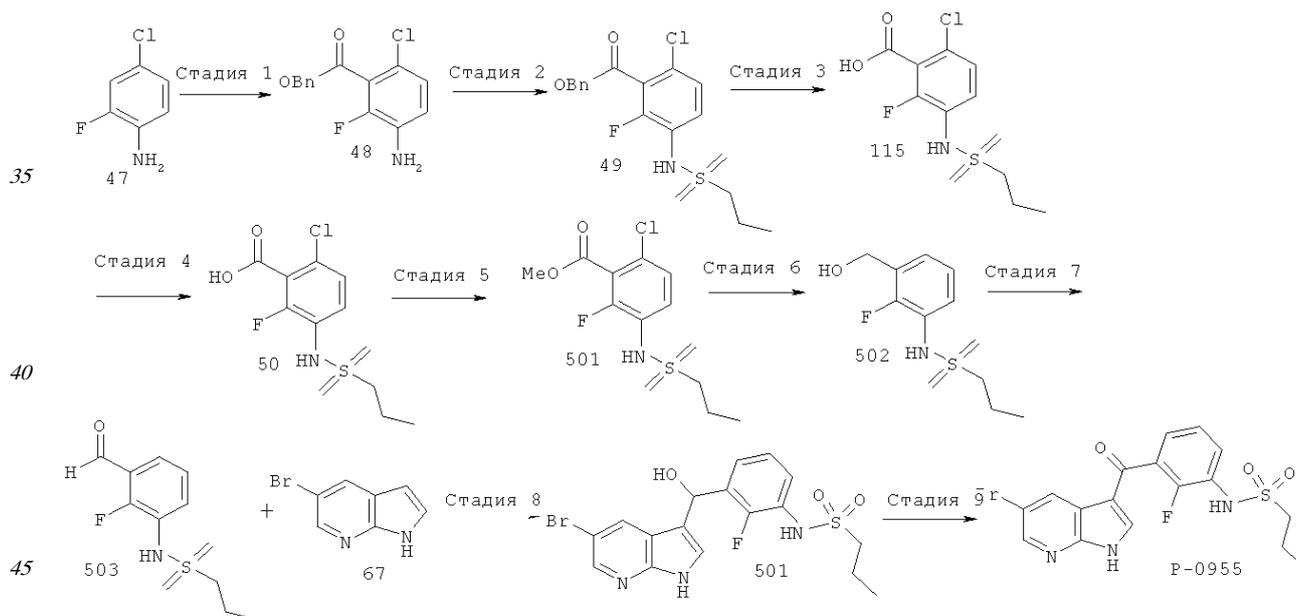
5	<p>P-1976</p>			437,3
10	<p>P-1977</p>			433,4
15	<p>P-1978</p>			403,4
20	<p>P-1984</p>			457,4 459,4
25	<p>P-1986</p>			353,4
30	<p>P-1990</p>			365,3
35	<p>P-2004</p>			420,4
40				
45				

5	P-2002				409,3
10	P-2022				438,1
15	P-2025				405,2
20	P-2026				373,2

25 Пример 19: Синтез [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил] амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-0955 и родственных соединений

В качестве альтернативного способа к способу Примера 2, соединение P-0955 синтезировали путем девятистадийного способа из 4-хлор-2-фторфениламина 47, как показано на Схеме 37.

30 Схема 37



Стадия 1 - Получение бензинового эфира 3-амино-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (48):

К 4-хлор-2-фторфениламину (47, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота медленно добавляли м-бутиллитий (2,50 М в гексане, 24,4 мл). Через 20 минут к реакционной смеси медленно добавляли 1,2-бис-(хлордиметилсиланил)этан (12,9 г, 60,0 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (40,0 мл). Через 1 час к реакционной смеси медленно добавляли н-бутиллитий (2,50 М в гексане, 25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до -78°C с последующим медленным добавлением н-бутиллития (2,50 М в гексане, 26,0 мл). Через 80 минут к реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (10,0 мл, 70,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение ночи с последующим добавлением воды (80 мл) и концентрированной соляной кислоты (25 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Органический слой отделяли. Водный слой подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 20%) с получением бесцветного масла (48, 12,5 г, 78,3%). МС(ИЭР)[М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=280,0.

Стадия 2 - Получение бензилового эфира 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (49);

К бензиловому эфиру 3-амино-6-хлор-2-фторбензойной кислоты (48, 1,20 г, 4,3 ммоль) в метиленхлориде (28 мл) добавляли пиридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) и пропансульфонилхлорид (0,685 г, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бесцветного масла (49, 960 мг, 58,0%). МС(ИЭР) [М-Н<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=384,1.

Стадия 3 - Получение 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (115);

К бензиловому эфиру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (49, 6,00 г, 15,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1,0 М водный гидроксид калия (100 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли до рН 2 с помощью 1 н. соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества 115 (3,95 г, 85,8%).

Стадия 4 - Получение 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (50).

К 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоте (115, 0,69 г, 2,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 20%-ный гидроксид палладия на углероде (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50 ф./кв.дюйм (344,75 кПа) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества 50, которое использовали на следующей стадии. МС(ИЭР) [М-Н<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=260,1.

Стадия 5 - Получение метилового эфира 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (501):

К 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоте (50, 5,05 г, 0,0193 моль)

в метиленхлориде (100 мл) в атмосфере азота добавляли N,N-диметилформаид (0,075 мл, 0,97 ммоль). Реакционную смесь охлаждали смесью льда/воды с последующим медленным добавлением оксалилхлорида (2,00 М в метиленхлориде, 10,8 мл, 21,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,0 часов.

5 Реакционную смесь охлаждали смесью льда/воды с последующим медленным добавлением метанола (36,0 мл, 0,89 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением неочищенного белого твердого вещества 4,0 г.

10 Стадия 6 - Получение (2-фтор-3-гидроксиметилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (502):

К метиловому эфиру 2-фтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (501, 3,80 г, 13,8 ммоль) в тетрагидрофуране (133 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли тетрагидроалюминат лития (1,00 М в тетрагидрофуране, 20,0 15 мл, 20,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов с последующим добавлением 10 г  $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . Через 12 часов реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением 20 белого твердого вещества (502, 3,0 г, 87,9%).

20 Стадия 7 - Получение (2-фтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (503):

К (2-фтор-3-гидроксиметилфенил)амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (502, 0,20 г, 0,81 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (0,377 г, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 10 минут, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (503, 100 мг, 50,0%). МС(ИЭР)  $[\text{M}-\text{H}^+]^+ = 244,1$ .

30 Стадия 8 - Получение {3-[(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-2-фторфенил}амида пропан-1-сульфоновой кислоты (504):

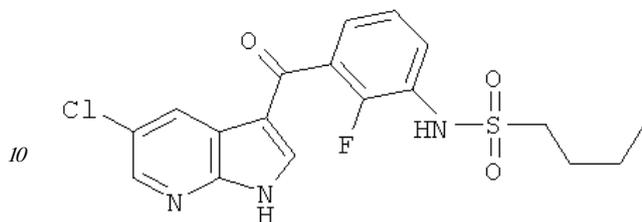
К 5-бром-7-азаиндолу 67 (312 мг, 1,58 ммоль) в метаноле (28 мл) в атмосфере азота добавляли (2-фтор-3-формилфенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (503, 370 мг, 1,5 ммоль) и гидроксид калия (422,8 мг, 7,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 35 при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением 40 желаемого соединения в виде белого твердого вещества (504, 300 мг, 45,0%).

Стадия 9 - Получение [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0955):

К {3-[(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-2-фторфенил}амиду (504, 0,650 г, 1,47 ммоль) в тетрагидрофуране (25,0 мл), охлажденному смесью льда/ 45 воды, добавляли периодинан Десс-Мартина (0,748 г, 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливали в воду, содержащую тиосульфат натрия и карбонат калия, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной

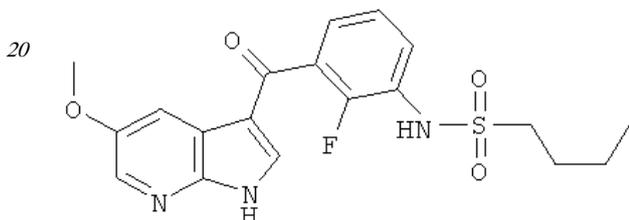
хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, и промывали этилацетатом с получением белого твердого вещества (P-0955, 0,35 г, 54,1%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=460,0, 462,0$ .

5 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил]амид бутан-1-сульфоновой кислоты P-1250



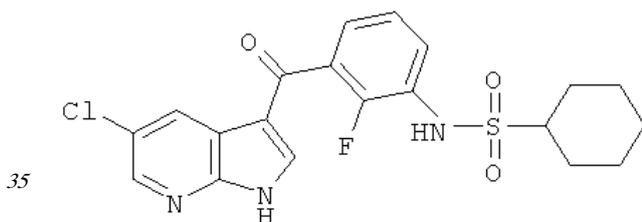
получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 37, с заменой пропан-2-сульфонилхлорида на бутан-1-сульфонилхлорид на Стадии 1 и 5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 67 на 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 80 (см. Пример 9) на Стадии 8. МС(ИЭР)  $[M-H]^- = 408,1$ .

15 [2-Фтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид пропан-1-сульфоновой кислоты P-1256



25 получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 37, с заменой 5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 67 на 5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 104 (см. Пример 16) на Стадии 8. МС(ИЭР)  $[M-H]^- = 390,1$ .

30 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2-фторфенил]бензолсульфонамид P-1255

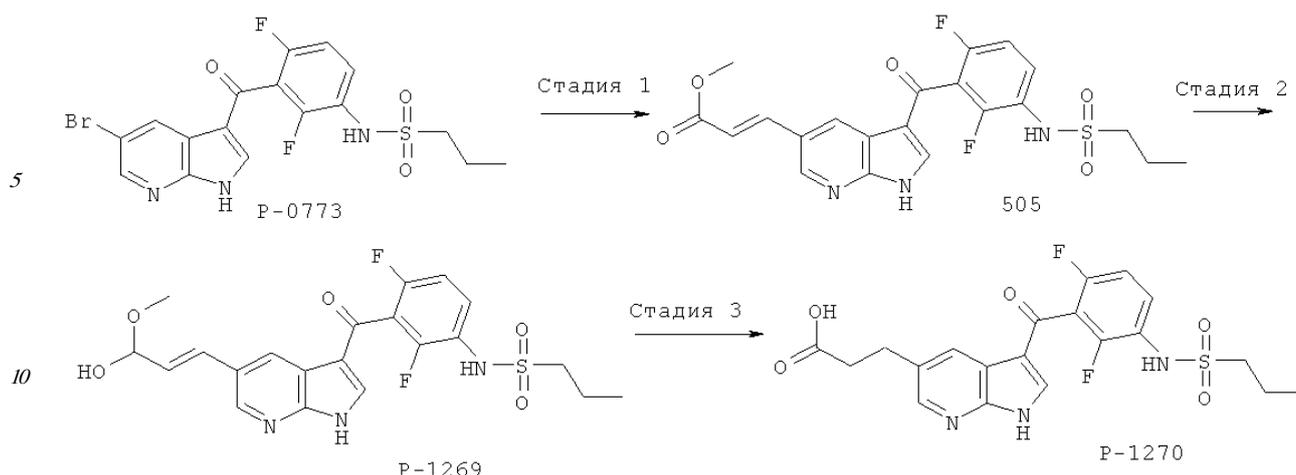


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 37, с заменой пропан-2-сульфонилхлорида на бензолсульфонилхлорид на Стадии 1 и 5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 67 на 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 80 (см. Пример 9) на Стадии 8. МС(ИЭР)  $[M-H]^- = 428,0$ .

Пример 20: Синтез 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илпропионовой кислоты P-1270

45 Соединение P-1270 синтезировали в три стадии из [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-0773, как показано на Схеме 38.

Схема 38



Стадия 1 - Получение метилового эфира (Е)-3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илакриловой кислоты (505):

К [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0773, 125,0 мг, 0,27 ммоль, полученному как описано в Примере 4) в N,N-диметилформаиде (4,0 мл) в атмосфере азота добавляли ацетат палладия (15 мг, 0,068 ммоль), трифенилфосфин (36 мг, 0,14 ммоль), метилакрилат (0,098 мл, 1,1 ммоль) и триэтиламин (0,114 мл, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение ночи, затем выливали в воду, подкисляли водой и экстрагировали этилацетатом. К фильтрату в метилхлориде (5,0 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,50 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2 - Получение 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)-бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илакриловой кислоты (P-1269):

К метилому эфиру (Е)-3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илакриловой кислоты (100,0 мг, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) и воде (1,50 мл) добавляли гидроксид лития (21 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли 1 н. HCl до pH приблизительно 1, и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (P-1269, 30 мг). МС(ИЭР) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=448,0.

Стадия 3 - 3-3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илпропионовая кислота (P-1270):

К 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоамино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-илакриловой кислоте (P-1269, 20,0 мг, 0,045 ммоль) в метаноле (5,0 мл) добавляли 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10 мг) в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (10%) в метилхлориде, с получением белого твердого вещества (P-1270, 8,8 мг). МС(ИЭР) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=450,1.

Пример 21: Синтез (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида тиофен-2-сульфоновой кислоты

508

Соединение 512 синтезировали в четыре стадии из 2,4-дифторфениламина 42, как показано на Схеме 39.

Схема 39

5

10



Стадия 1 - Получение этилового эфира 3-амино-4,2-дифторбензойной кислоты (509);

15

20

25

30

К 4,2-дифторфениламину (42, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (2,50 М в гексане, 24,4 мл). Через 20 минут к реакционной смеси медленно добавляли 1,2-бис-(хлордиметилсиланил)этан (12,9 г, 60,0 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (40,0 мл). Через 1 час к реакционной смеси медленно добавляли н-бутиллитий (2,50 М в гексане, 25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим медленным добавлением н-бутиллития (2,50 М в гексане, 26,0 мл). Через 80 минут к реакционной смеси добавляли этилхлорформиат (6,69 мл, 70,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение ночи с последующим добавлением воды (80 мл) и концентрированной соляной кислоты (25 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 часов. Органический слой отделяли. Водный слой подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 20%) с получением бесцветного масла (509, 4,6 г, 39%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=218,1$ .

Стадия 2 - Получение этилового эфира 2,6-дифтор-3-(тиофен-2-сульфоамино)бензойной кислоты (510):

35

40

К этиловому эфиру 3-амино-2,4-дифторбензойной кислоты (509, 1,20 г, 5,93 ммоль) в метилхлориде (28 мл) добавляли пиридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) и тиофен-2-сульфонилхлорид (0,97 г, 5,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 20%) с получением бесцветного масла (510, 1,2 г, 65,0%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=348,2$ .

Стадия 3 - Получение (2,4-дифтор-3-гидроксибензил)амида тиофен-2-сульфоновой кислоты (511):

45

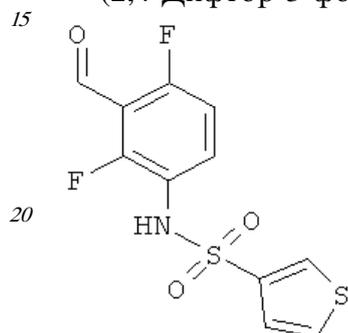
К этиловому эфиру 2,6-дифтор-3-(тиофен-2-сульфоамино)бензойной кислоты (510, 1,6 г, 3,5 ммоль) в тетрагидрофуране (25,0 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли тетрагидроалюминат лития (1,00 М в тетрагидрофуране, 8,08 мл, 8,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов с последующим добавлением 10 г  $\text{NaSO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . Через 12 часов

реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением белого твердого вещества (511, 300,0 мг, 21,0%).

5 Стадия 4 - Получение (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида тиофен-2-сульфоновой кислоты (512):

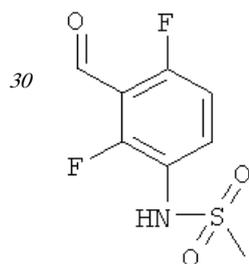
К (2,4-дифтор-3-гидрокси1иетилфенил)амиду тиофен-2-сульфоновой кислоты (511, 0,46 г, 1,52 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (0,71 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический  
10 слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (512, 100 мг, 21%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=304,2$ .

(2,4-Дифтор-3-формилфенил)амид тиофен-3-сульфоновой кислоты 513

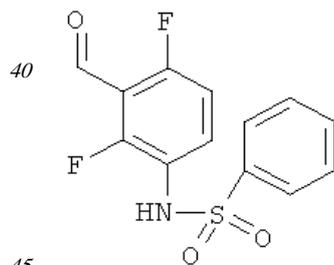


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 39, с заменой  
25 тиофен-2-сульфонилхлорида на тиофен-3-сульфонилхлорид на Стадии 2. МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=304,2$ ,

N-(2,4-Дифтор-3-формилфенил)метансульфонамид 577



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 39, с заменой  
40 тиофен-2-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид на Стадии 2. М-(2,4-Дифтор-3-формилфенил)-3-фторбензолсульфонамид 578



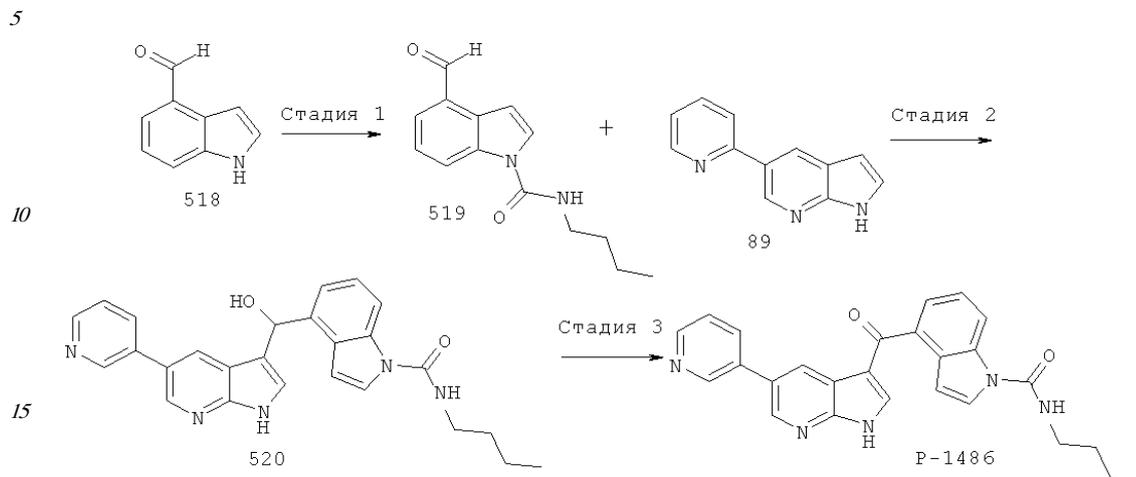
получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 39, с заменой  
45 тиофен-2-сульфонилхлорида на 3-фторбензолсульфонилхлорид, на Стадии 2.

Пример 22: Синтез бутиламида 4-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-

карбонил)индол-1-карбоновой кислоты Р-1486 и родственных соединений

Соединение Р-1486 синтезировали в три стадии из 1Н-индол-4-карбальдегида 518, как показано на Схеме 41.

Схема 41



Стадия 1 - Получение бутиламида 4-формилиндол-1-карбоновой кислоты (519):

К 1Н-индол-4-карбальдегиду (518, 1,57 г, 10,8 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 1-изоцианатбутан (1,81 мл, 16,2 ммоль), затем 4-диметиламинопиридин (130 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 часов. Реакционный раствор гасили 1 М НСl (водн.) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали бикарбонатом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого

25

твердого вещества (519, 2,62 г, 45%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=245,2$ .

Стадия 2 - Получение бутиламида 4-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]индол-1-карбоновой кислоты (520):

К 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридину (89, 51 мг, 0,26 ммоль, полученному как в Примере 17) в метаноле (2 мл) добавляли бутиламид 4-формилиндол-1-карбоновой кислоты (519, 84 мг, 0,34 ммоль) и гидроксид калия (44 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением не совсем белого твердого вещества (520, 7 мг, 6%). МС(ИЭР)

35

$[M+H^+]^+=440,3$ .

Стадия 3 - Получение бутиламида 4-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (Р-1486):

К бутиламиду 4-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]индол-1-карбоновой кислоты (520, 7 мг, 0,016 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (7,4 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) с использованием градиента буфера А (5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% муравьиной кислоты) и буфера Б (95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% муравьиной кислоты). Р-1486

40

45

выделяли в виде рыхлого белого твердого вещества (2,8 мг, 40%). МС(ИЭР)

$[M+H]^+=438,3$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 41, с возможной заменой 1-изоцианатобутана на соответствующий изоцианат на Стадии 1 и с возможной заменой 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на соответствующий 7-азаиндол на Стадии 2. Азаиндол был приобретен или синтезирован, как описано в Примерах 16 и 17. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

Бутиламид 4-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1576),

Бутиламид 4-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1602),

Бензиламид 4-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1611),

Бензиламид 4-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1618),

Бутиламид 4-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1687),

Бутиламид 4-[5-(4-сульфамойлфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1854),

Бутиламид 4-[5-(3-сульфамойлфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1858),

Бутиламид 4-[5-(2-метоксиимидазин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1860),

Бутиламид 4-(5-имидазин-5-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1862),

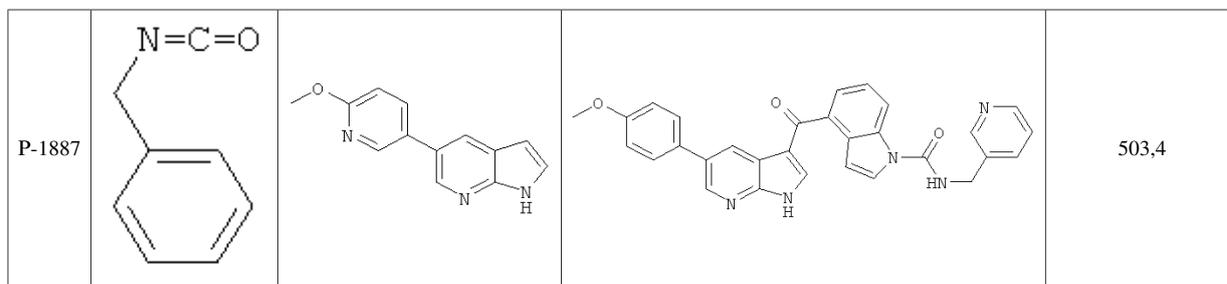
Бутиламид 4-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1875), и

(Пиридин-3-илметил)амид 4-[5-(6-метоксиимидазин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1887).

В следующей таблице указан изоцианат, используемый на Стадии 1 (колонка 2), и 7-азаиндол, используемый на Стадии 2 (столбец 3), для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса,

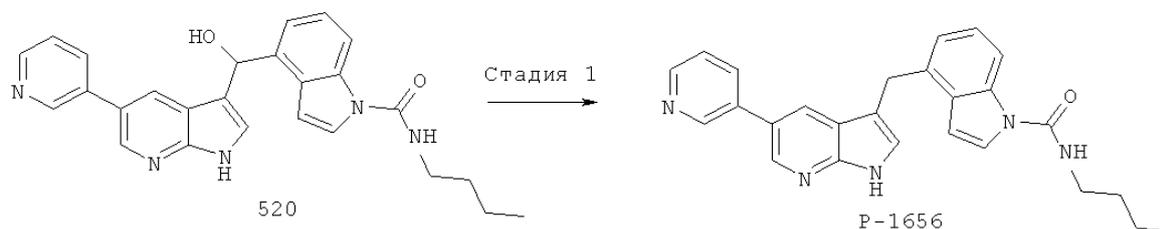
	Изоцианат	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) $[M+H]^+$ измеренная
P-1576				437,3
P-1602				471,2

5	p-1611				471,3
10	P-1618				505,2
15	P-1687				439,2 441,2
20	P-1854				514,2 [M-H <sup>+</sup> ]
25	P-1858				516,2
30	P-1860				469,3
35	P-1862				439,3
40	P-1875				391,4
45					



Альтернативно, продукт Стадии 2 Схемы 41 может вступать в реакцию с образованием соответствующих соединений с метиленовым линкером в 3-м положении азаиндола. Например, бутиламид 4-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты P-1656 получали из бутиламида 4-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]индол-1-карбоновой кислоты 520, как показано на Схеме 41 а.

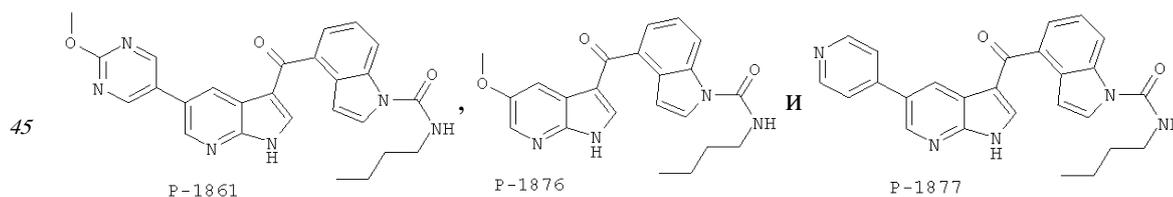
Схема 41 а



Стадия 1 - Получение бутиламида 4-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1656):

Смесь бутиламида 4-[гидрокси-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метил]индол-1-карбоновой кислоты (520, 18 мг, 0,041 ммоль), трифторуксусной кислоты (0,5 мл), триэтилсилана (1 мл) и ацетонитрила (8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) с использованием градиента буфера А (5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% муравьиной кислоты) и буфера Б (95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% муравьиной кислоты). P-1656 выделяли в виде не совсем белого твердого вещества (4,8 мг, 28%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 424,2$ .

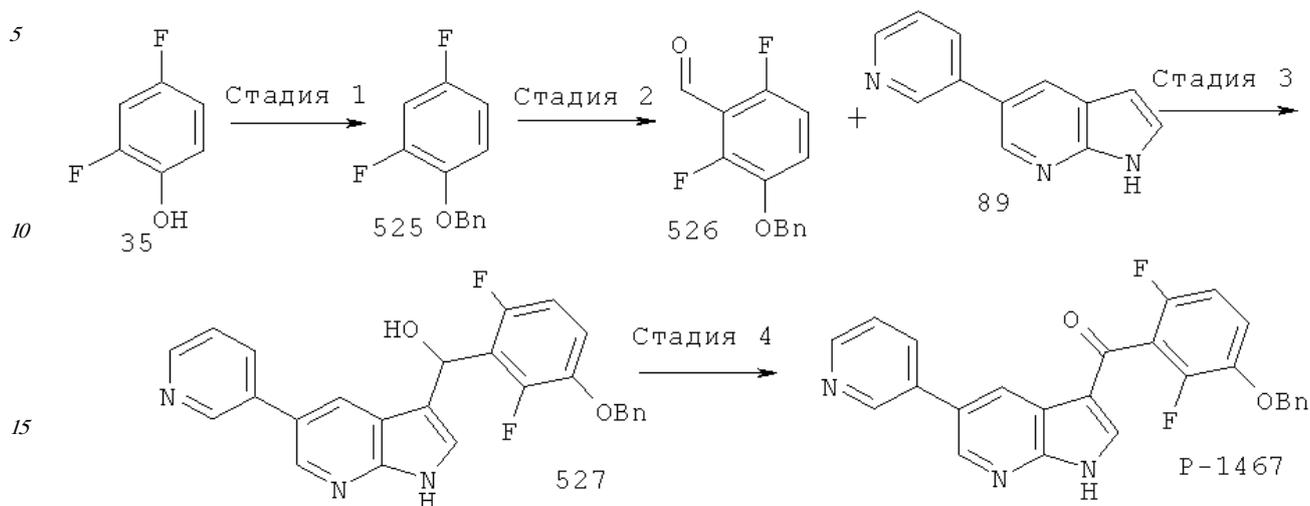
Соответствующее гидроксиметильное производное на Схеме 41, Стадия 2, подвергли взаимодействию в соответствии с протоколом Схемы 41 а для получения бутиламида 4-[5-(2-метокси-пиримидин-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил]индол-1-карбоновой кислоты P-1861, бутиламида 4-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты P-1876 и бутиламида 4-(5-пиридин-4-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты P-1877, структуры которых изображены ниже.



Пример 23: Синтез (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона P-1467 и родственных соединений

Соединение P-1467 синтезировали в четыре стадии из 2,4-дифторфенола 35, как показано на Схеме 43.

Схема 43



Стадия 1 -Получение 1-бензилокси-2,4-дифторбензола (525):

К 2,4-дифторфенолу (35, 7,60 г, 0,0584 моль) в N,N-диметилформамиде (50,0 мл) добавляли бензилбромид (8,0 мл, 0,067 моль) и карбонат калия (9,00 г, 0,0651 моль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (525, 3,20 г, 25%).

Стадия 2 - Получение 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегида (526):

К 1-бензилокси-2,4-дифторбензолу (525, 3,00 г, 13,6 ммоль) в тетрагидрофуране (48 мл), охлажденному смесью сухой лед/ацетон, в атмосфере азота добавляли n-бутиллитий (1,60 M в гексане, 8,94 мл). Через 20 минут к реакционной смеси добавляли N,N-диметилформамид (1,46 мл, 0,0189 моль). Еще через 20 минут содержимое колбы перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли до pH, равного 1, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения в виде желтого твердого вещества (526, 2,5 г, 74%).

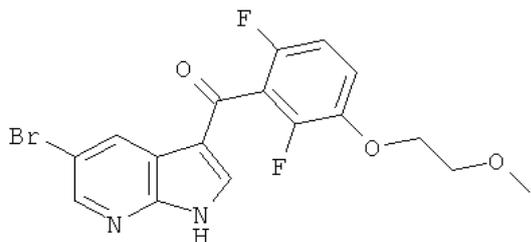
Стадия 3 - Получение (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) метанола (527):

К 5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридину (89, 750,0 мг, 0,003842 моль, полученному как в Примере 17) в метаноле (20,0 мл) добавляли 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегид (526, 1,12 г, 4,5 ммоль) и гидроксид калия (1,50 г, 0,0267 моль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем выливали в воду, подкисляли 1 н. HCl до pH приблизительно 2 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения (527, 700 мг, 35%).

Стадия 4 - Получение (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанона (P-1467):

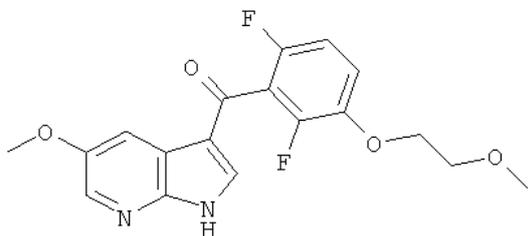
К (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) метанолу (527, 300,0 мг, 0,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (344 мг, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали с использованием диоксида кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (10%) в дихлорметане, с получением соединения (P-1467, 240 мг, 80%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=442,2$ .

(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-[2,6-дифтор-3-(2-метоксиэтокси)фенил] метанон P-1453



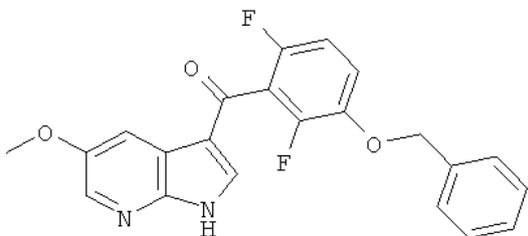
получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 43, с заменой бензилбромида на 1-бром-2-метоксиэтан на Стадии 1 и 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин на 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (67) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=410,1, 412,1$ .

[2,6-Дифтор-3-(2-метоксиэтокси)фенил]-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) метанон P-1584



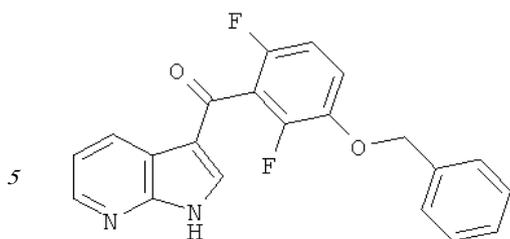
получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 43, с заменой бензилбромида на 1-бром-2-метоксиэтан на Стадии 1 и 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридина на 5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (104, полученный как в Примере 22) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=363,2$ .

(3-Бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон P-1597

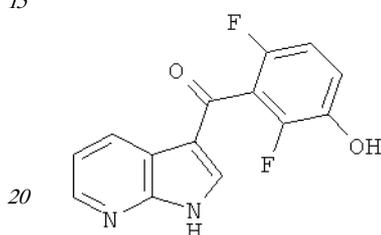


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 43, с заменой 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина на 5-метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (104, полученный как в Примере 16) на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=395,2$ .

(3-Бензилокси-2,6-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон P-1802



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 43, с заменой 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина на 7-азаиндол. К раствору (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона (Р-1802, 0,5 г, 1,37 моль) в метаноле (70 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) добавляли палладий на углероде (120 мг, 10% масс., 0,58 моль). Смесь перемешивали при гидрировании (60 ф./кв.дюйм, 413,7 кПа) в течение шести часов. После удаления растворителя остаток сушили в вакууме с получением (2,6-дифтор-3-гидрокси-фенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона 651



в виде белого твердого вещества (363 мг, 96%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 275,36$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии со Стадиями 3 и 4 Схемы 43, с заменой 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегида 526 на соответствующий альдегид и/или пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на соответствующий азаиндол на Стадии 3. Используемые азаиндолы синтезировали, как описано в Примерах 9 или 16. Используемые альдегиды синтезировали, как описано в Примере 5 или 21. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

30 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (Р-1541),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (Р-1542),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-фторбензолсульфонамид (Р-1581),

35 N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-фторбензолсульфонамид (Р-1582),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-фторбензолсульфонамид (Р-1583),

40 N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-трифторметилбензолсульфонамид (Р-1598),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-трифторметилбензолсульфонамид (Р-1599),

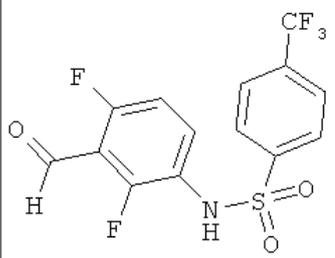
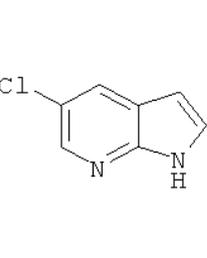
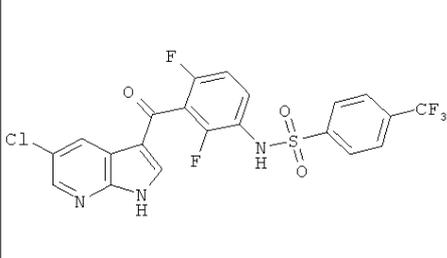
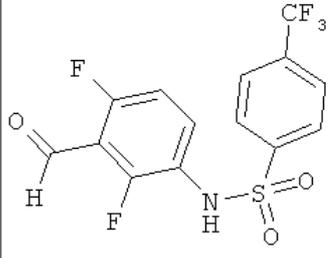
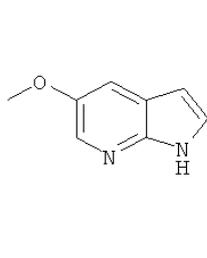
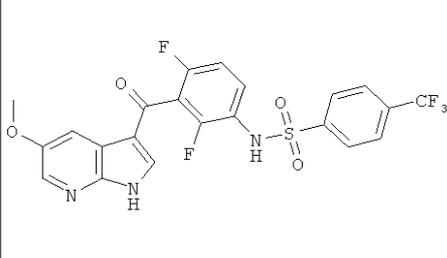
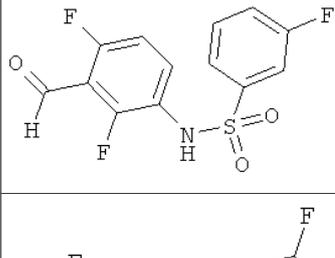
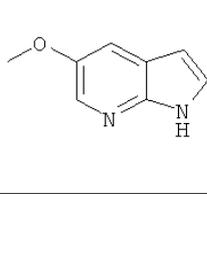
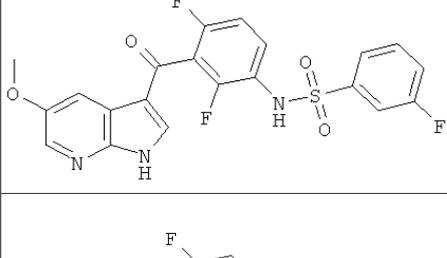
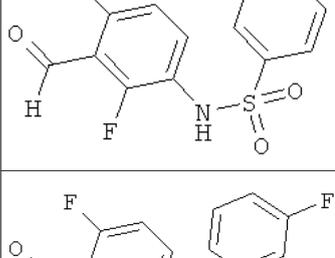
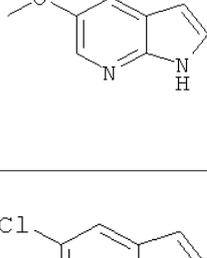
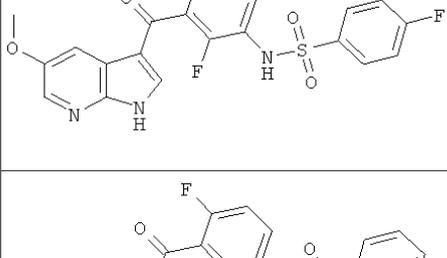
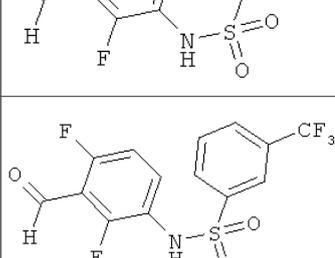
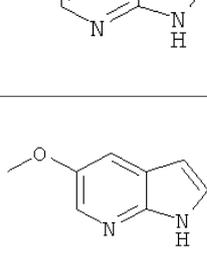
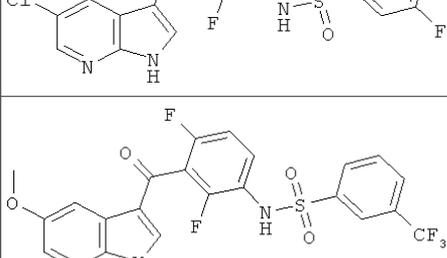
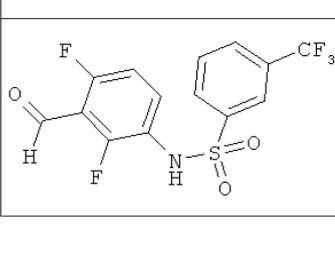
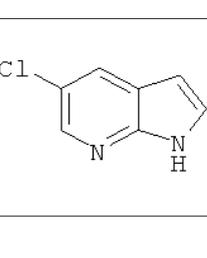
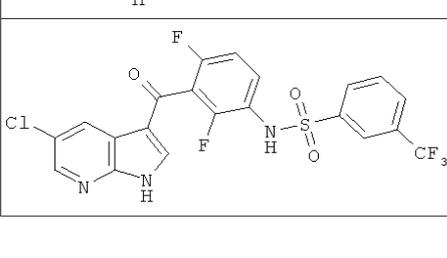
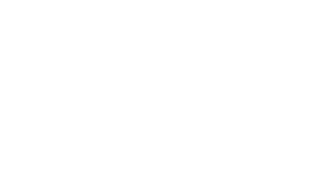
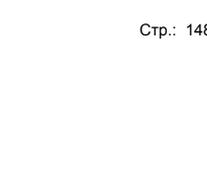
(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-{2-фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}метанон (Р-2003),

45 (4-Бензилокси-2,6-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (Р-2020)

и

[4-(4-Хлорбензилокси)-3-метоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (Р-1698).

В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

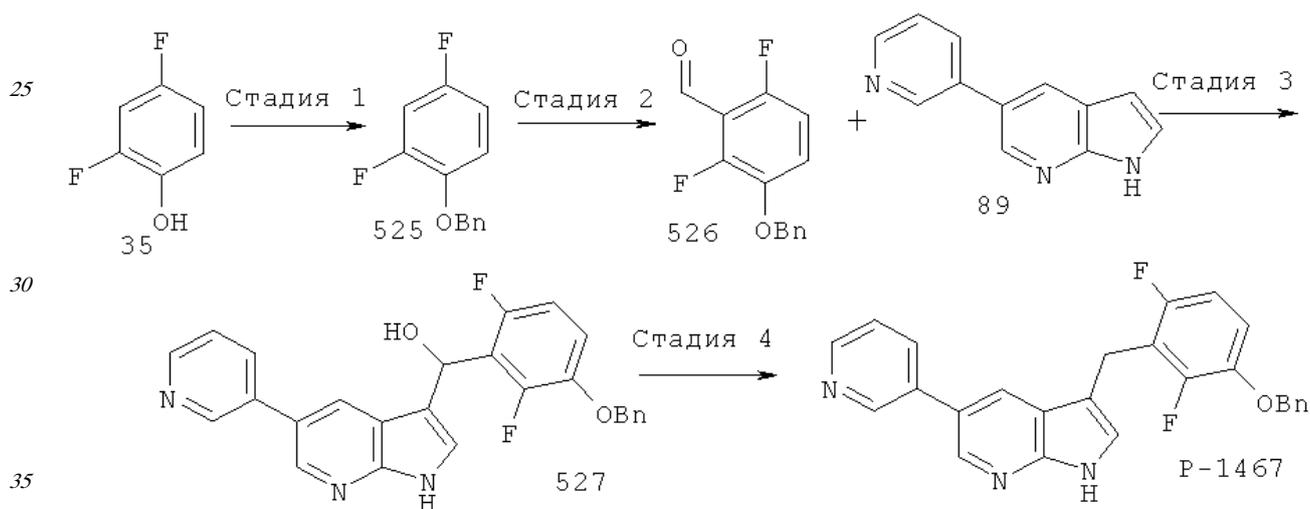
5	Альдегид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> изме- ренная
10				516,2
15				512,2
20				462,2
25				462,2
30				466,1
35				510,1
40				514,0

5		423,3
10		363,1
15		393,2

Пример 24: Синтез 3-(3-бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридина P-1455:

Соединение P-1455 синтезировали в четыре стадии из 2,4-дифторфенола 35, как показано на Схеме 43а.

Схема 43а



Стадии 1-3 идентичны Стадиям 1-3 Схемы 43.

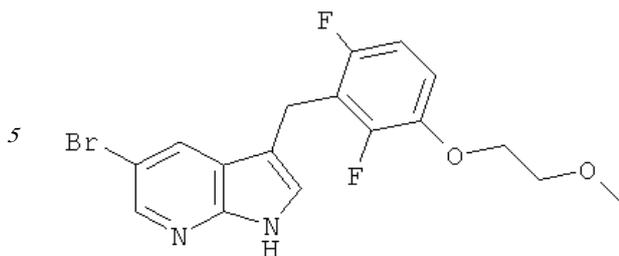
Стадия 4 - Получение 3-(3-бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридина (P-1455):

К (3-бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) метанолу (527, 580,0 мг, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (29,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,9 мл, 0,025 моль) и триэтилсилан (3,9 мл, 0,024 моль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду, подщелачивали 1 М карбонатом калия до pH, равного 4, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением желтого твердого вещества (P-1455, 530 мг). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 428,3$ .

40

45

## 5-Бром-3-[2,6-дифтор-3-(2-метокси-этокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин Р-1454



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 43а, путем замены  
 10 бензилбромида на 1-бром-2-метоксиэтан на Стадии 1 и 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло  
 [2,3-б]пиридина на 5-бром-1Н-пирроло[2,3-А]пиридин (67) на Стадии 3. МС(ИЭР)  
 [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=410,1, 412,1.

Дополнительные соединения получали в соответствии со Стадиями 3 и 4 Схемы 43а,  
 с заменой 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегида 526 на соответствующий альдегид и/  
 15 или пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89 на соответствующий азаиндол (см.  
 Пример 9 или Пример 16) на Стадии 3. Следующие соединения получали в соответствии  
 с этим способом:

Н-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]-3-  
 20 трифторметилбензолсульфонамид (Р-1590) и

Н-[2,4-Дифтор-3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]-3-  
 трифторметилбензолсульфонамид (Р-1600).

В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3),  
 используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 указан номер  
 25 соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

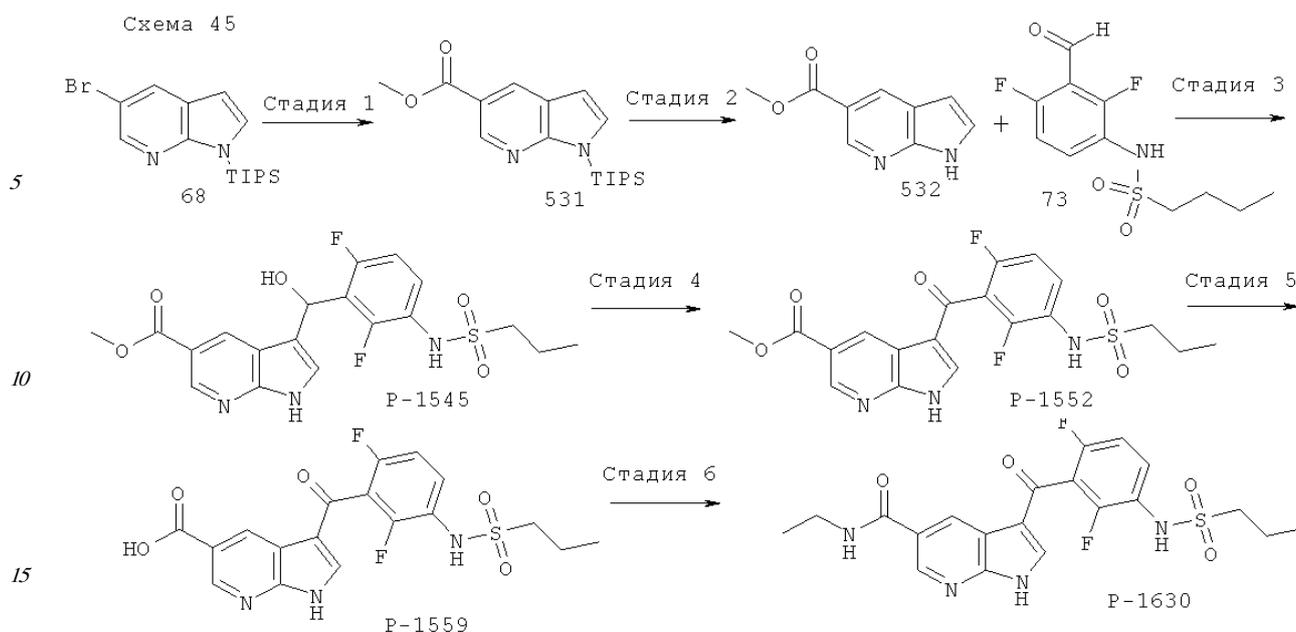
	Альдегид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> измеренная
30 P-1590				
35 P-1600				

Пример 25: Синтез 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло  
 [2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты этиламид Р-1630

40 Соединение Р-1630 синтезировали в шесть стадий из 6-бром-1-триизопропилсиллил-  
 7-азаиндол 68, как показано на Схеме 45.

45

Схема 45



Стадия 1 - Получение метилового эфира 1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,2-  
b]пиридин-5-карбоновой кислоты (531):

К 5-бром-1-триизопропилсиланил-7-азаиндолу (68, 1,50 г, 4,2 ммоль, полученному как  
описано в Примере 6) в тетрагидрофуране (20,0 мл), охлажденному смесью сухой лед/  
ацетон, в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (10,0 М в гексане, 0,467  
мл). Через 60 минут к реакционной смеси добавляли метилхлорформиат (0,394 мл, 5,1  
ммоль). Через еще один час реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали  
этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и  
фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения в  
виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на  
следующей стадии.

Стадия 2 - Получение метилового эфира 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой  
кислоты (532):

К метилому эфиру 1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-  
карбоновой кислоты (531, 0,950 г, 2,9 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли  
фторид тетрабутиламмония, тригидрат (1,20 г, 3,8 ммоль). Реакционную смесь  
перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь  
концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,  
элюируя метанолом (4%) в метиленхлориде, с получением соединения в виде белого  
твердого вещества (532, 300 мг, 60%).

МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 177,2$ .

Стадия 3 - Получение метилового эфира 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)  
фенил]гидроксиметил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1545):

К метилому эфиру 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (532, 155,0  
мг, 0,88 ммоль) в метаноле (15,0 мл) добавляли (2,4-дифтор-3-формилфенил)амид  
пропан-1-сульфоновой кислоты (73, 260,0 мг, 0,99 ммоль, полученный как описано в  
Примере 7) и гидроксид калия (859 мг, 15,3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную  
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь  
выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над  
безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали  
с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в

гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1545, 110 мг, 28%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=440,2$ .

Стадия 4 - Получение метилового эфира 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1552):

К метиловому эфиру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)фенил]гидроксиметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1545, 100,0 мг, 0,23 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (107 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали с помощью силикагеля и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1552, 80 мг, 80%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=438,2$ .

Стадия 5 - Получение 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)-бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1559):

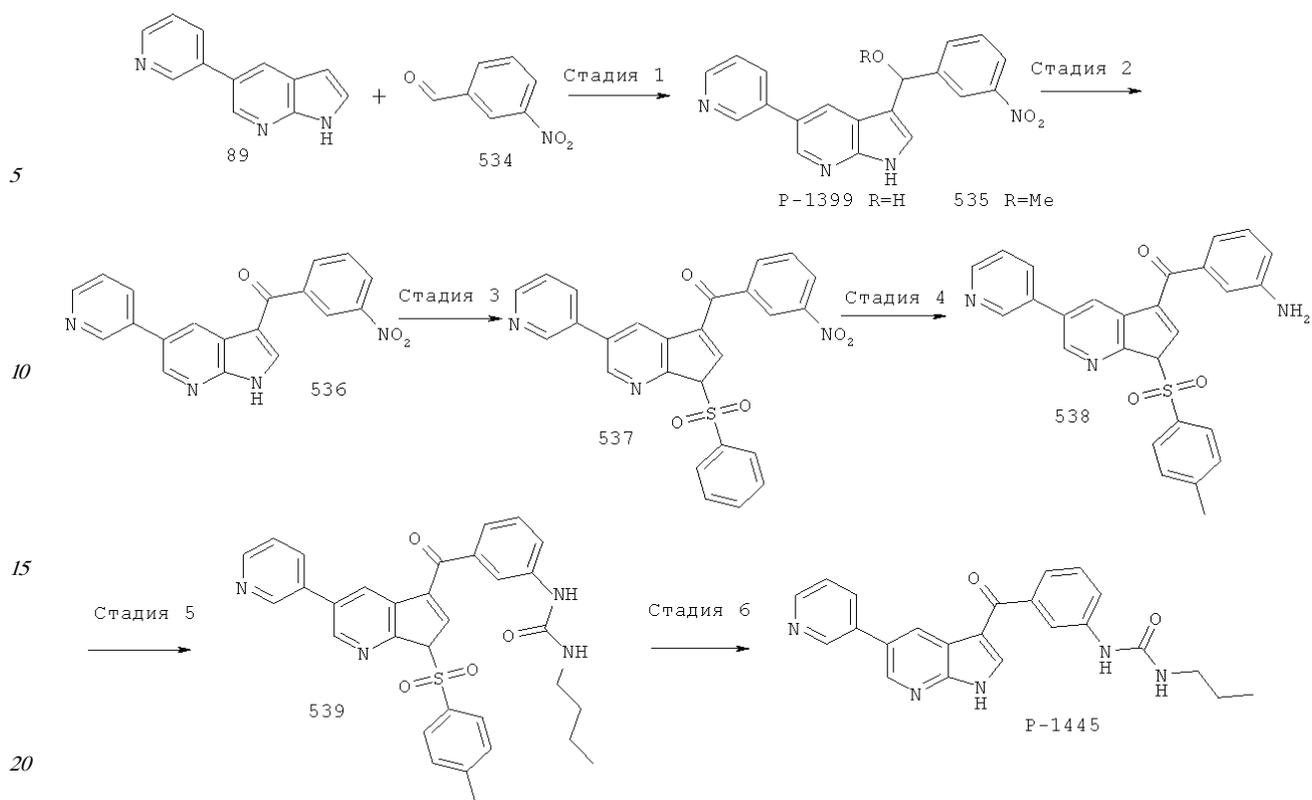
К метиловому эфиру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1552, 80,0 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли воду (3,0 мл) и гидроксид лития (82 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли 1 н. HCl до pH приблизительно 1 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и промывали этилацетатом с получением не совсем белого твердого вещества (P-1559, 60 мг, 77%) МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=424,2$ .

Стадия 6: Получение этиламида 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоты (P-1630):

К 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфониламино)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбоновой кислоте (P-1559, 38,0 мг, 0,090 ммоль) в тетрагидрофуране (2,3 мл) добавляли раствор этиламина (2,0 М в тетрагидрофуране, 0,20 мл), гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (80,0 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламин (0,30 мл, 2,2 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (40%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1630, 13,2 мг, 33%). МС(ИЭР)  $[M-H^+]^- = 449,0$ .

Пример 26: Синтез 1-бутил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]мочевины P-1445

Соединение P-1445 синтезировали в шесть стадий из 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 89, как показано на Схеме 49.



## Схема 49

Стадия 1 - Получение (3-нитрофенил)-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (P-1399):

25 К 3-нитробензальдегиду (534, 1,08 г, 7,17 ммоль) в метаноле (34 мл) добавляли 5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (89, 1,08 г, 5,52 ммоль, полученный как описано в Примере 17) и гидроксид калия (1,55 г, 27,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане, с получением двух различных соединений: белого твердого вещества (P-1399, R=H, 1,20 г, 63%) МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 347,2$ , и светло-желтого твердого вещества (535, R=Me, 0,434 г, 22%).

35 Стадия 2 - Получение (3-нитрофенил)-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (536);

40 К (3-нитрофенил)-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанолу (P-1399, R=H, 500 мг, 1,44 ммоль) в диметилформамиде (26 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (674 мг, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, и реакционную смесь выливали в воду.

Все твердые вещества фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (3%) в дихлорметане, с получением соединения (536, 295 мг, 59%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 345,2$ .

45 Стадия 3 - Получение (3-нитрофенил)-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]метанола (537);

К (3-нитрофенил)-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанолу (536, 291 мг, 0,85 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли 1,5 М диизопропиламид лития

в циклогексане (676 мкл, 1,59 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Через 30 минут добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (209 мг, 1,10 ммоль) в тетрагидрофуране, и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Все твердые вещества фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (60%) в гексане, с получением соединения (537, 182 мг, 43%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=499,2$ .

Стадия 4 - Получение (3-аминофенил)-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]метанона (538):

К (3-нитрофенил)-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]метанону (537, 180 мг, 0,361 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 10%-ный палладий на углероде (20 мг) и несколько капель концентрированной водной соляной кислоты. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи, и катализатор отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (90%) в гексане, с получением соединения (538, 58 мг, 34%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=469,3$ .

Стадия 5 - Получение 1-бутил-3-3-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенилмочевины (539):

К (3-аминофенил)-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]метанону (538, 53 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (1,6 мл) добавляли 1-изоцианатбутан (12 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (2%) в дихлорметане, с получением соединения (539, 39 мг, 61%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=568,4$ .

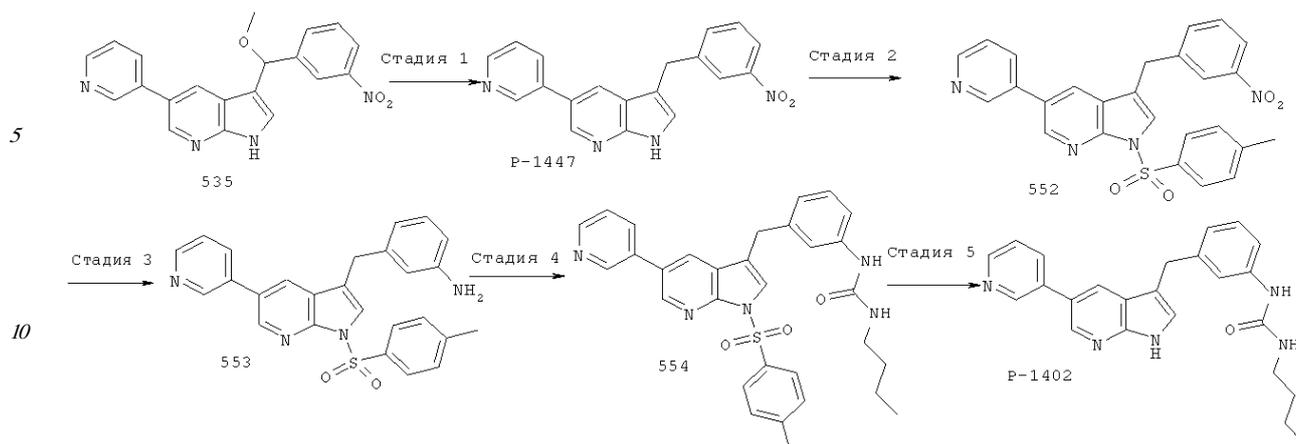
Стадия 6 - Получение 1-бутил-3-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевины (P-1445):

К 1-бутил-3-3-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенилмочевине (539, 33 мг, 0,058 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1,0 М фторид тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (192 мкл) в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Все твердые вещества фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане, с получением соединения (P-1445, 8 мг, 30%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=414,3$ .

Пример 27: Синтез 1-бутил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]мочевины P-1447

Соединение P-1447 синтезировали в пять стадий из 3-[(3-нитрофенил)метоксиметил]-5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 535, как показано на Схеме 50.

Схема 50



Стадия 1 - Получение 3-(3-нитробензил)-5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (P-1402):

К 3-[(3-нитрофенил)метоксиметил]-5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридины (535, 431 мг, 1,20 ммоль, по Примеру 26, Схема 49, Стадия 1) в ацетонитриле (130 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (18 мл, 230 ммоль) и гриэтилсилан (36 мл, 230 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение трех часов. Реакционную смесь выливали в раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (80%) в гексане, с получением соединения (P-1402, 323 мг, 82%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=331,2$ .

Стадия 2 - Получение 3-(3-нитробензил)-5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (552):

К 3-(3-нитробензил)-5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-б]пиридины (P-1402, 141 мг, 0,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 21 мг, 0,512 ммоль) в атмосфере азота. Через тридцать минут добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (114 мг, 0,60 ммоль) в N,N-диметилформамиде, и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Все твердые вещества фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (40%) в гексане, с получением соединения (552, 120 мг, 58%). МС(ЭРД)  $[M+H]^+=485,25$ .

Стадия 3 - Получение 3-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-и]пиридин-3-илметил]фенил амина (553):

К 3-(3-нитробензил)-5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридины (552, 230 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10%-ный палладий на углеводе (10 мг) и несколько капель концентрированной водной соляной кислоты. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи, и катализатор отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (90%) в гексане, с получением соединения (553, 88 мг, 41%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=455,3$ .

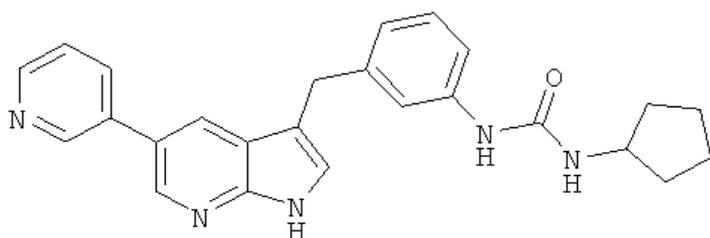
Стадия 4 - Получение 1-бутил-3-3-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил]фенилмочевины (554);

К 3-[5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил] фениламину (553, 14 мг, 0,031 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли 1-изоцианатбутан (3,4 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи и концентрировали, и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (2%) в дихлорметане, с получением соединения (554, 7,2 мг, 42%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=554,4$ .

Стадия 5 - Получение 1-бутил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]мочевины (P-1447):

К 1-бутил-3-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил]мочевине (554, 11 мг, 0,02 ммоль) в тетрагидрофуране (0,7 мл) добавляли 1,0 М фторид тетра-н-бутиламония в тетрагидрофуране (66 мкл) в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали в течение трех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Все твердые вещества фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (4%) в дихлорметане, с получением соединения (P-1447, 2,5 мг, 31%). МС (ИЭР)  $[M+H]^+=400,3$ .

1-Циклопентил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенил] мочевину P-1446

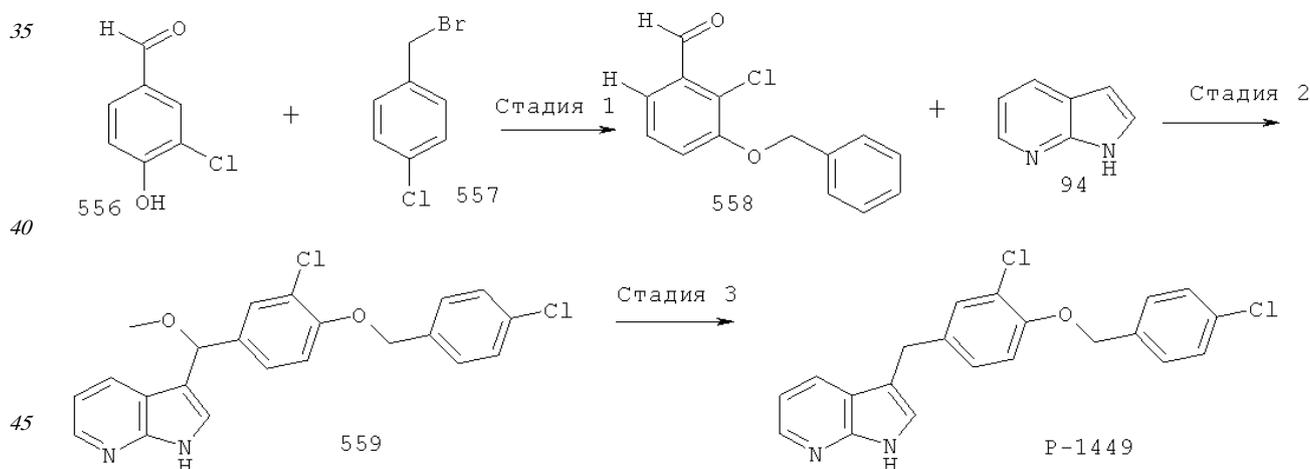


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 50, с заменой 1-изоцианатбутана на изоцианатциклопентан на Стадии 4. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=412,4$ .

Пример 28: Синтез 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина P-1449

Соединение P-1449 синтезировали в три стадии из 3-хлор-4-гидроксибензальдегида 556, как показано на Схеме 51.

Схема 51



Стадия 1 - Получение 3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)бензальдегида (558):

К ацетонитрилу (15,0 мл) добавляли 3-хлор-4-гидроксибензальдегид (556, 0,6 г, 4

ммоль), 4-хлорбензилбромид (557, 1,2 г, 6 ммоль) и карбонат калия (0,9 г, 7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 10 минут в микроволновом устройстве SEM Discover. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексаны) (558, 0,85 г, 76%).

Стадия 2 - Получение 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)фенил]метоксиметил-1Н-пирроло [2,3-b]пиридина (559):

1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин (94, 0,3 г, 2,8 ммоль) смешивали с 3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)бензальдегидом (558, 0,8 г, 3 ммоль), гидроксидом калия (0,9 г, 17 ммоль) и метанолом (90,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в атмосфере азота в течение шести дней. После нейтрализации 6 н. соляной кислотой реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексаны) с получением желтого твердого вещества (559, 0,6 г, 41%). МС (ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 413,2, 415,2$   $[M-H^+]^- = 411,1, 413,1$ .

Стадия 3-Получение 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-b] пиридина (P-1449):

3-[3-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)фенил]метоксиметил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (559, 0,2 г, 0,6 ммоль) смешивали с трифторуксусной кислотой (0,226 мл, 3 ммоль), триэтилсианом (0,4 мл, 3 ммоль) и ацетонитрилом (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение двух дней. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и нейтрализовали 2 М водным гидроксидом натрия. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:гексаны) с получением желтого твердого вещества (P-1449, 0,0744 г, 33%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 383,2, 385,2$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 51, с заменой 3-хлор-4-гидроксибензальдегида 556 на соответствующий альдегид и с возможной заменой 4-хлорбензилбромида 557 на соответствующий бензилгалогенид на Стадии 1, и с возможной заменой 1Н-пирроло[2,3-b]пиридина 94 на соответствующий азаиндол на Стадии 2. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-2-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1450),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1462),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1466),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-этоксibenзил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1470),

3-[2-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1471),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-трифторметоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1487),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-метоксибензил]-5-метокси-1Н-пирроло[2,3-й]пиридин (P-1531),

5-Хлор-3-[4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1532),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (P-

1544),

3-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1568),

3-[3-Метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1569),

3-[3-Метокси-4-(2,4,6-трифторбензилокси)бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-

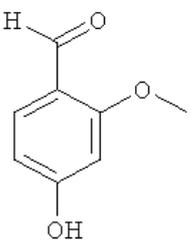
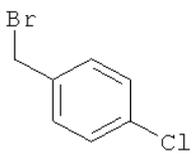
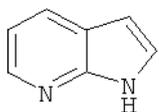
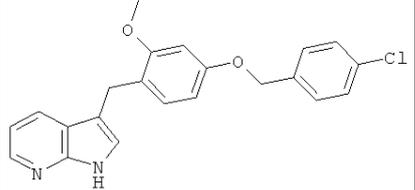
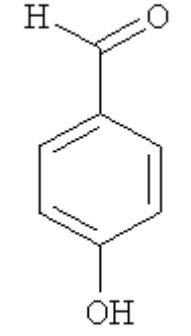
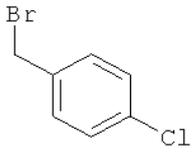
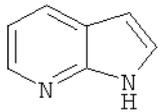
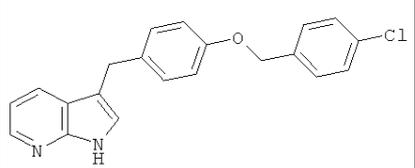
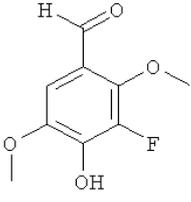
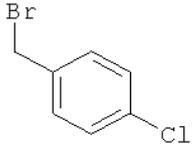
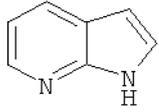
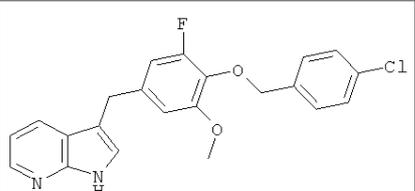
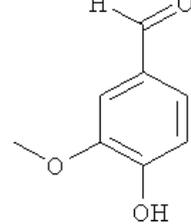
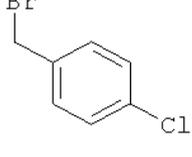
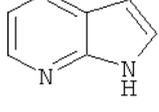
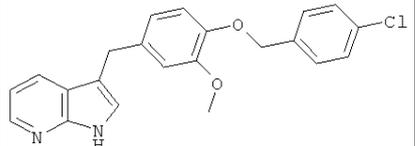
5 1578),

3-[4-(2,6-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1579),

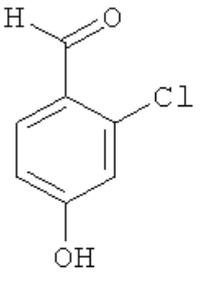
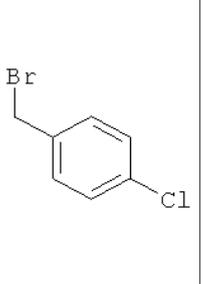
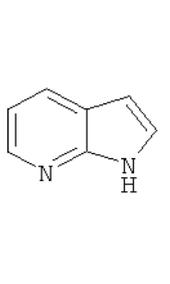
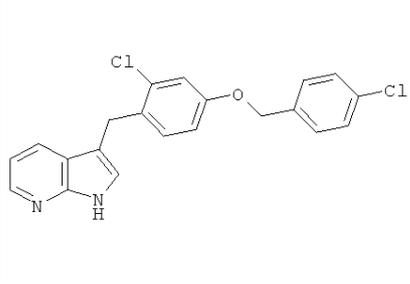
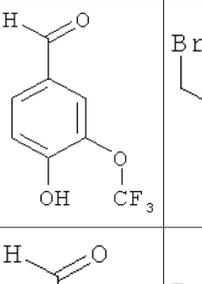
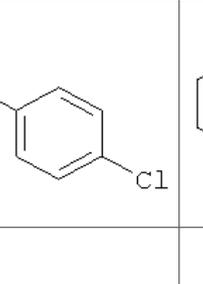
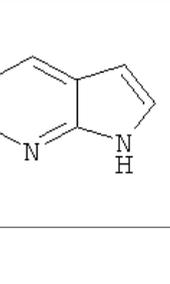
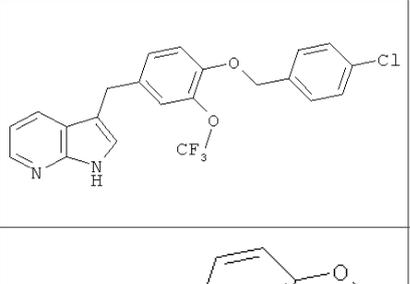
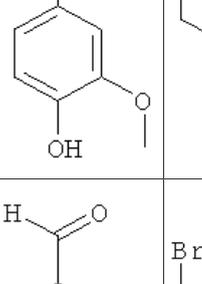
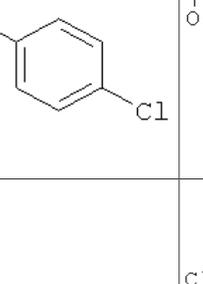
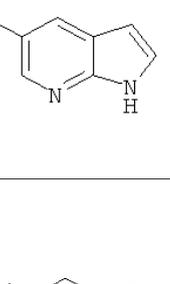
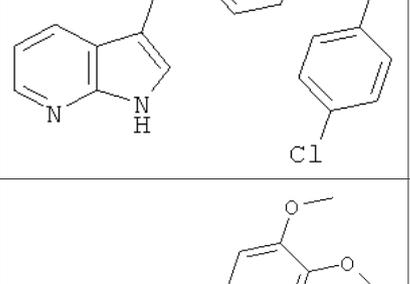
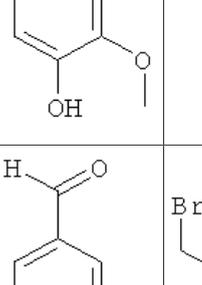
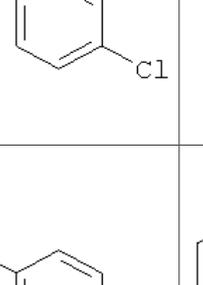
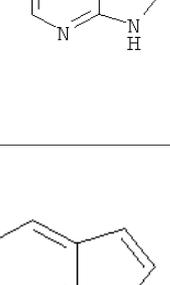
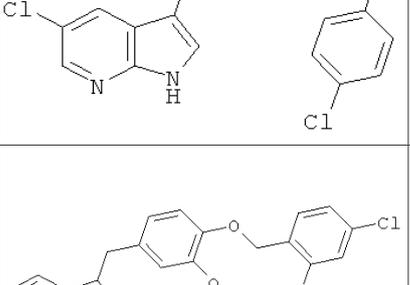
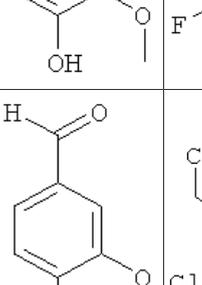
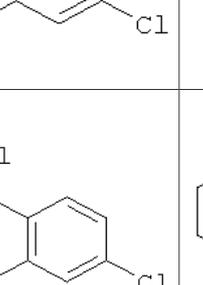
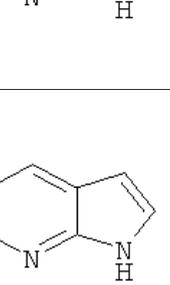
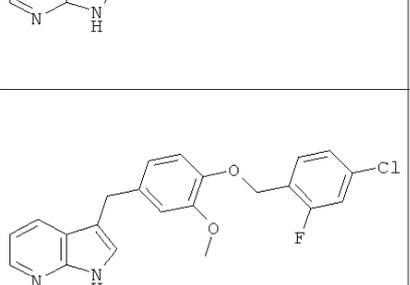
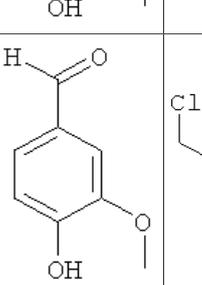
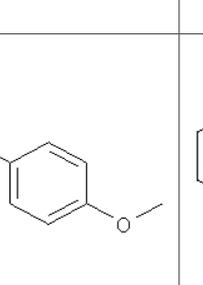
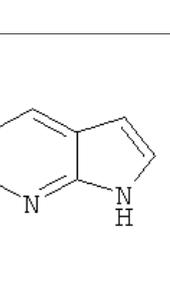
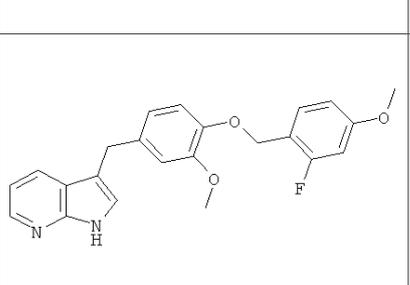
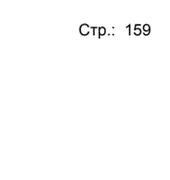
и

3-[3-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)-5-метоксибензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1616).

10 В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2), бензилгалогенид (столбец 3) и азаиндол (столбец 4), используемые для получения целевого соединения (столбец 5). В столбце 1 указан номер соединения, а в столбце 6 измеренная масса.

15	Альдегид	Бензилгалогенид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> тизмеренная
20					379,2 381,2
25					349,1 351,2
30					397,2 399,2
35					393,2 395,2

45

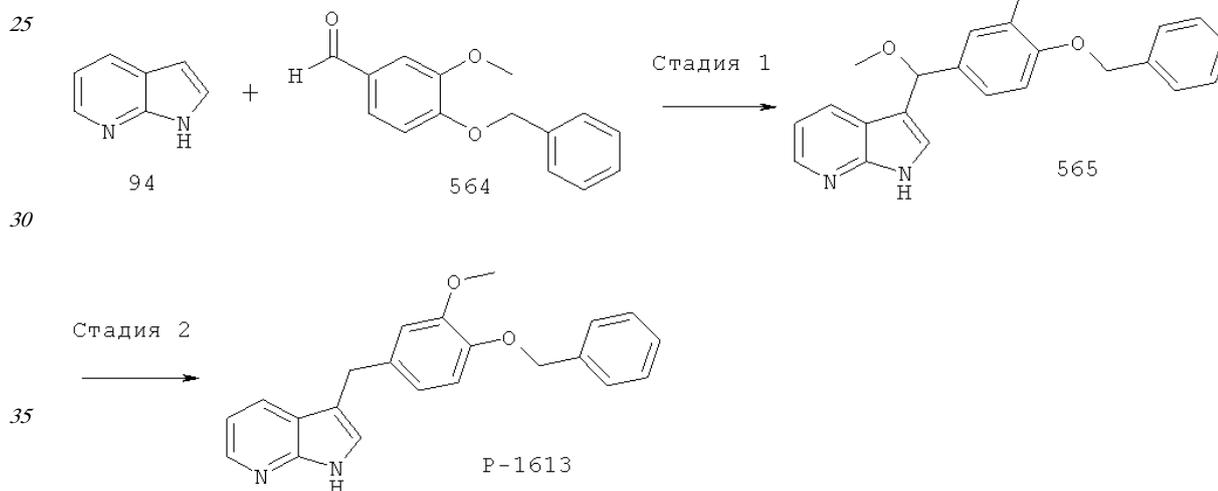
5	P-1471					383,1 385,1
10	P-1487					433,2 435,2
15	P-1531					409,2
20	P-1532					413,1
25	P-1544					397,2
30	P-1568					413,1 415,1 416,2
35	P-1569					375,2

5	P-1578					399,2 397,1 ([M-H <sup>+</sup> ])
10	P-1579					413,2 415,2 416,2 ([M-H <sup>+</sup> ])
15	P-1616					413,1

20 Пример 29: Синтез 3-(4-бензилокси-3-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина P-1613

Соединение P-1613 синтезировали в две стадии из 4-бензилокси-3-метоксибензальдегид 564, как показано на Схеме 53.

Схема 53



Стадия 1 - Получение 3-[(4-бензилокси-3-метоксифенил)-метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин {565}.

40 Метанол (125 мл) и гидроксид калия (4,4 г, 79 ммоль) смешивали с 1H-пирроло[2,3-b]пиридином (94, 3,1 г, 26,6 ммоль) и 4-бензилокси-3-метоксибензальдегидом (564, 12,9 г, 53,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученное белое твердое вещество фильтровали и промывали водой. Неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки.

45 Стадия 2 - Получение 3-(4-бензилокси-3-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (P-1613):

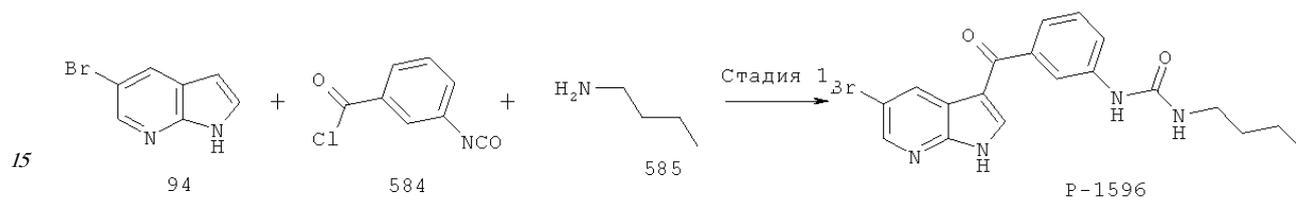
3-[(4-Бензилокси-3-метоксифенил)метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (565, 0,9 г, 2,4 ммоль) и ацетонитрил (50 мл) смешивали с трифторуксусной кислотой (0,360

мл, 4,7 ммоль) и триэтилсиланом (0,746 мл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения (P-1613, 0,454 г 54,8%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 345,3$ .

Пример 30: Синтез 1-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-бутилмочевины P-1596

Соединение P-1596 синтезировали в одну стадию из 5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина 67, как показано на Схеме 55.



Стадия 1 - Получение 1-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-бутилмочевины (P-1596);

К трихлориду алюминия (3,67 г, 0,0275 моль) в дихлорметане (100 мл, 2 моль) в атмосфере азота добавляли 5-бром-7-азаиндол (67, 1,08 г, 0,00548 моль) при комнатной температуре. Через один час в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли 3-изоцианатбензоилхлорид (584, 5,00 г, 0,0275 моль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осторожно добавляли 1-бутанамин (585, 54 мл, 0,54 моль). Все растворители удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения (P-1596, 172 мг, 8%). МС(ИЭР)  $[M-H]^+ = 413,1, 415,0$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 55, с заменой 1-бутанамина 585 на соответствующий амин и с возможной заменой 5-бром-7-азаиндола 67 на 5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин 89 (полученный как описано в Примере 17). Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

1-Бензил-3-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1553),

1-Бензил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1554),

1-(2-Метокси-этил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1566), и

1-Фенил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1591).

В следующей таблице представлен амин (столбец 2) и азаиндол (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). Номер соединения представлен в столбце 1, а измеренная масса в столбце 5.

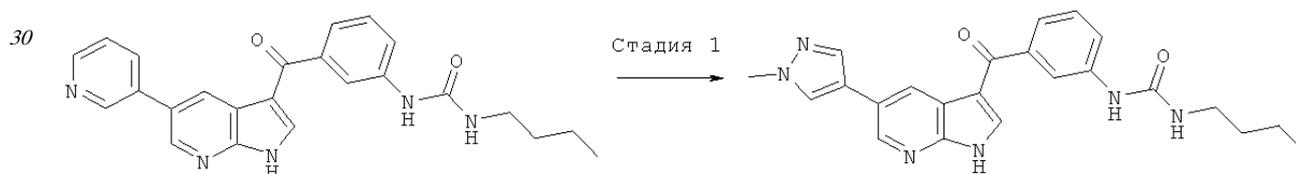
Соединение	Амин	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) $[m+hy]$ измеренная
------------	------	----------	------------	-----------------------------

5	P-1553				447,0 449,1
10	P-1554				448,3
15	P-1566				416,3
20	P-1591				434,3

Пример 31: Синтез 1-бутил-3-3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-карбонил]фенилмочевины P-1880

Соединение P-1880 синтезировали в одну стадию из 1-[3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-карбонил)фенил]-3-бутилмочевины P-1596, как показано на Схеме 56.

Схема 56



35 Стадия 1 - Получение 1-бутил-3-3-[5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-карбонил]фенилмочевины (P-1880):

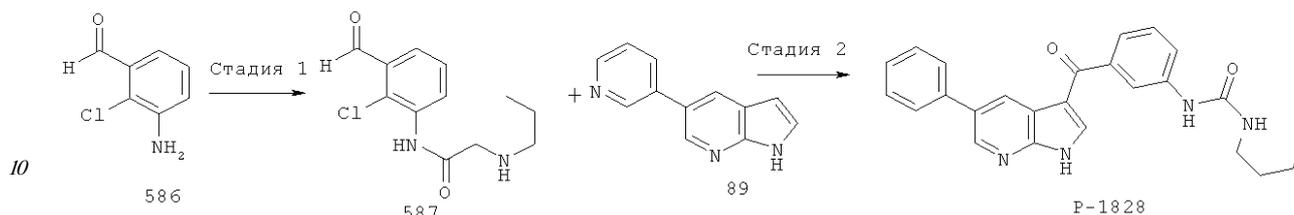
1-[3-(5-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-бутилмочевину (P-1596, 0,077 г, 0,00018 моль, полученную как описано в Примере 47), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,0964 г, 0,000464 моль) и тетраakis (трифенилфосфин)палладий(0) (0,011 г, 0,0000093 моль) смешивали в пробирке для микроволнового устройства в 1,00 М карбонате калия в воде (1,2 мл), ацетонитриле (2,0 мл, 0,037 моль) и тетрагидрофуране (1,0 мл, 0,012 моль). Полученную смесь нагревали при 100°C в микроволновом устройстве в течение 20 минут, затем при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения (P-1880, 52 мг, 67%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=417,4$ .

45

Пример 32: Синтез 1-бутил-3-[2-хлор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевины Р-1828

Соединение Р-1828 синтезировали в две стадии из 3-амино-2-хлорбензойной кислоты 586, как показано на Схеме 57.

5                   Схема 57



Стадия 1 - Получение (3-бутилуреидо)-2-хлорбензойной кислоты (587):

К N,N-диизопропиламину (1,72 мл, 0,0122 моль) в тетрагидрофуране (12 мл, 0,14 моль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота добавляли 1,6 М н-бутиллитий в гексане (7,6 мл).  
 15 Через 30 минут добавляли 3-амино-2-хлорбензойную кислоту (586, 1,00 г, 0,00583 моль).  
 Еще через 30 минут добавляли 1-изоцианатбутан (2,60 мл, 0,0233 моль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и оставляли перемешиваться в течение двух часов. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили 1 М раствором HCl (водным) и дважды  
 20 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан : метанол : уксусная кислота 40:2:1, с получением соединения в виде не совсем белого твердого вещества (587, 147 мг, 9%).

25 Стадия 2 - Получение 1-бутил-3-[2-хлор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевины (Р-1828):

К 3-(3-бутилуреидо)-2-хлорбензойной кислоте (587, 103 мг, 0,000380 моль) добавляли дихлорметан (10 мл, 0,2 моль), затем тионилхлорид (110 мкл, 0,0015 моль) и 1 каплю диметилформамида с получением суспензии. Реакционную смесь перемешивали при  
 30 комнатной температуре в течение 2 часов. Твердый материал все еще присутствовал в реакционной смеси, поэтому добавляли тетрагидрофуран (0,5 мл, 0,006 моль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре. Через 2 часа реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор, затем ее перемешивали в течение еще одного часа. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток дважды отделяли от толуола.  
 35 Твердое вещество затем сушили в условиях глубокого вакуума в течение 60 минут и растворяли в дихлорметане (5 мл). Это добавляли к 5-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (89, 0,074 г, 0,00038 моль, полученному как описано в Примере 17), который обрабатывали трихлоридом алюминия (0,25 г, 0,0019 моль) в дихлорметане (10 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение  
 40 ночи, затем гасили метанолом (5 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и водой с добавлением насыщенного бикарбоната натрия для доведения рН до приблизительно 8. Органический слой промывали бикарбонатом натрия и рассолом и сушили над сульфатом магния и фильтровали. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2%-ным  
 45 метанолом в дихлорметане, затем 5%-ным метанолом в дихлорметане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (Р-1828, 45 мг, 26%). МС(ИЭР)

[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=448,3.

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным

на Схеме 57, с заменой 3-амино-2-хлорбензойной кислоты 586 на соответствующую карбоновую кислоту и возможно с заменой 1-изоцианатбутана на соответствующий изоцианат на Стадии 1 и с возможной заменой 5-(пиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-б] пиридина 89 на соответствующий замещенный 7-азаиндол (см. Пример 17) на Стадии

5 2. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

1-Бутил-3-[2-метил-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил] мочевина (P-1742),

3-Бутил-1-метил-1-[2-метил-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил) фенил]мочевина (P-1855),

10 [3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-й]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил]мочевина (P-1570),

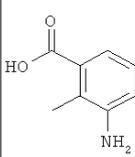
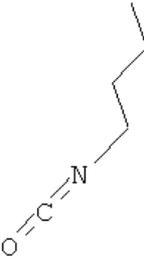
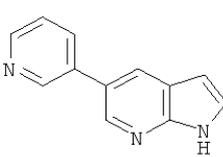
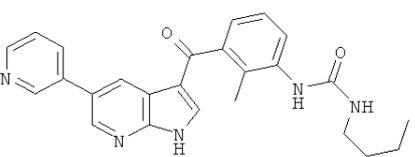
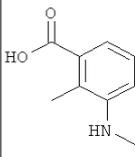
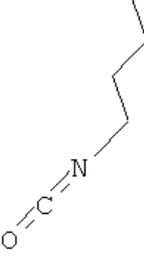
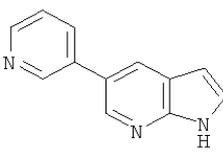
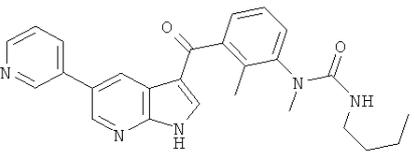
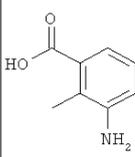
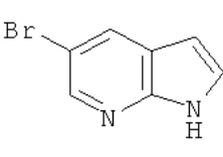
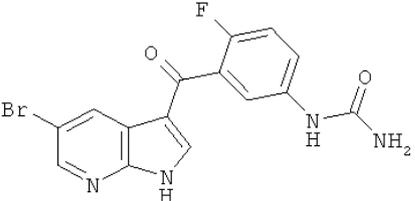
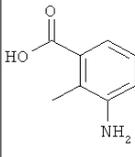
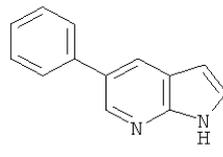
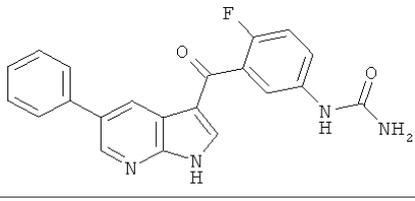
[4-Фтор-3-(5-фенил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1589),

3-{3-[5-(3-Бутилуреидо)-2-фторбензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил} бензамид (P-1621),

1-Бутил-3-{4-фтор-3-[5-(3-метансульфонилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3- карбонил]фенил} мочевина (P-1627), и

1-[3-(5-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил]-3-бутилмочевина (P-1637).

В следующей таблице представлена карбоновая кислота (столбец 2), изоцианат (столбец 3) и азаиндол (столбец 4), используемые для получения целевого соединения (столбец 5). В столбце 1 указан номер соединения, а в столбце 6 измеренная масса.

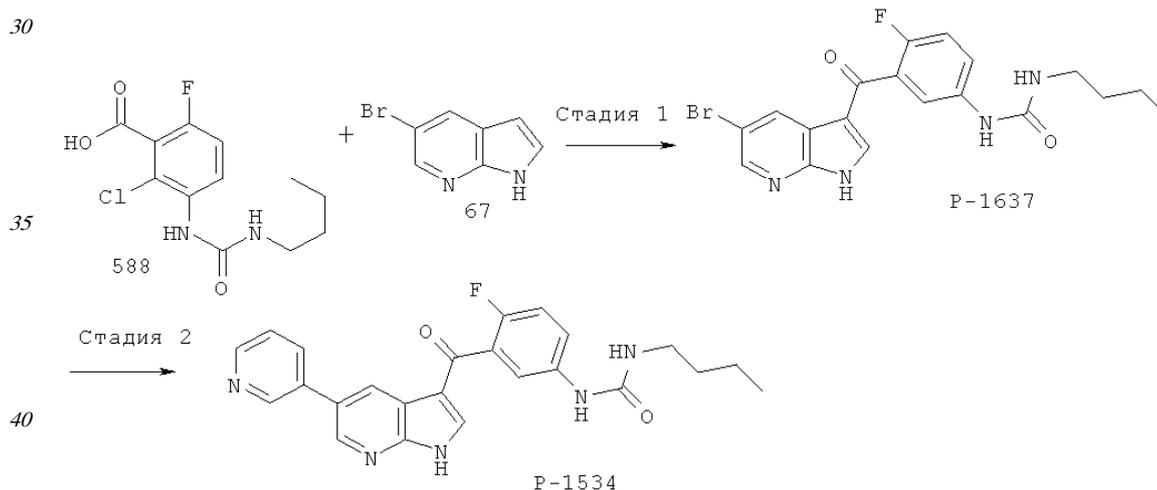
	Кислота	Изоцианат	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
25					428,3
30					
35					442,3
40		$\text{HN}=\text{C}=\text{O}$			377,1 379,1
45		$\text{HN}=\text{C}=\text{O}$			375,2

5	P-1621				474,3
10	P-1627				509,2
15	P-1637				433,1 435,1

Пример 33: Синтез 1-бутил-3-[4-фтор-3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевины (P-1534):

Соединение P-1534 синтезировали в две стадии из 5-(3-бутилуридо)-2-фторбензойной кислоты 588 (полученного из 3-фтор-5-аминобензойной кислоты и 1-изоцианатбутана в соответствии с протоколом, описанным на Стадии 1 Схемы 57, Пример 32) и 5-бром-7-азаиндола 67, как показано на Схеме 58.

Схема 58



Стадия 1 - Получение 1-[3-(5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил]-3-бутилмочевины (P-1637):

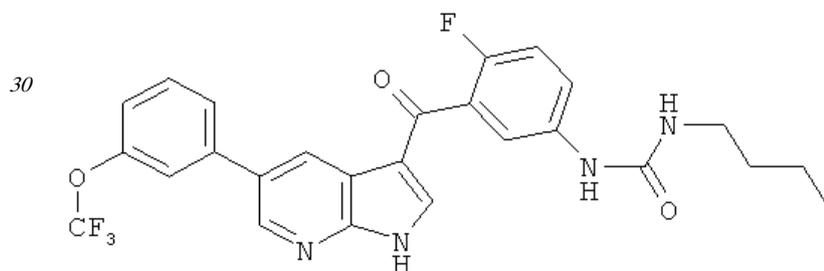
К трихлориду алюминия (0,524 г, 0,00393 моль) и дихлорметану (20 мл, 0,3 моль) в атмосфере азота добавляли 5-бром-7-азаиндол (67, 0,155 г, 0,000787 моль) в дихлорметане. К 5-(3-бутилуридо)-2-фторбензойной кислоте (588, 0,200 г, 0,000787 моль) добавляли 4 мл дихлорметана (4 мл), затем тионилхлорид (69 мкл, 0,00094 моль) и каплю N,N-диметилформамида. Через 1 час реакционная смесь все еще оставалась в

виде суспензии, поэтому добавляли еще тионилхлорид вместе с тетрагидрофураном. Реакционная смесь оставалась в виде суспензии, поэтому ее помещали в баню при 50°C. Еще через один час реакционная смесь все еще оставалась в виде суспензии, и поэтому ее оставляли реагировать при 50°C в течение ночи. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор. Все летучие вещества удаляли в вакууме, затем остаток растворяли в дихлорметане и добавляли к суспензии 5-бром-7-азаиндола и трихлорида алюминия. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4,5 часов с последующим добавлением воды и экстракции этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом метанола (от 0 до 10%) в дихлорметане, с получением соединения (P-1637, 14 мг, 4%).

Стадия 2 - Получение 1-бутил-3-[4-фтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевины (P-1534):

К 1-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил]-3-бутилмочевину (P-1637, 14,0 мг, 0,0000323 моль), 3-пиридилбороновую кислоту (5,96 мг, 0,0000485 моль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,820 мг, 7,09E-7 моль) смешивали в 1,00 М карбонате калия в воде (1,00 мл) и ацетонитриле (2,00 мл, 0,0383 моль). Полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновом устройстве в течение 40 минут. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом и водой, и объединенные органические слои промывали 1 М бикарбонатом натрия, затем рассолом, и органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали. Органический слой концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (ацетонитрил и вода с 0,1% муравьиной кислотой) с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1637, 8,5 мг, 61%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 432,3$ .

1-Бутил-3-{4-фтор-3-[5-(3-трифторметоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевину P-1660

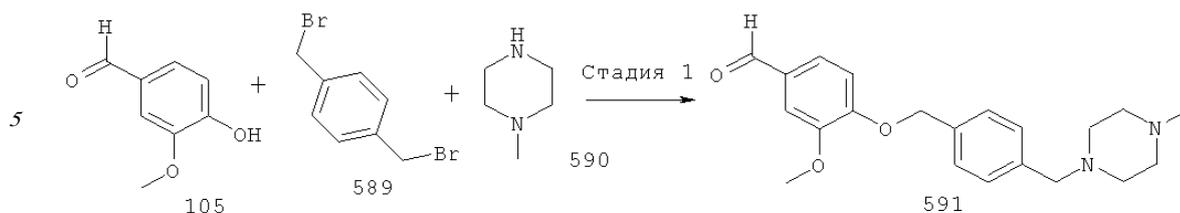


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 58, с заменой 3-пиридилбороновой кислоты на 3-трифторметоксифенилбороновую кислоту на Стадии 2. МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 515,2$ .

Пример 34: Синтез альдегидных реагентов для сочетания с 7 азаиндолами

Альдегидные соединения для сочетания в 3-м положении 7-азаиндола представлены в следующих Схемах. 3-Метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензилокси]бензальдегид 591 получали в одну стадию, как показано на Схеме 59.

Схема 59



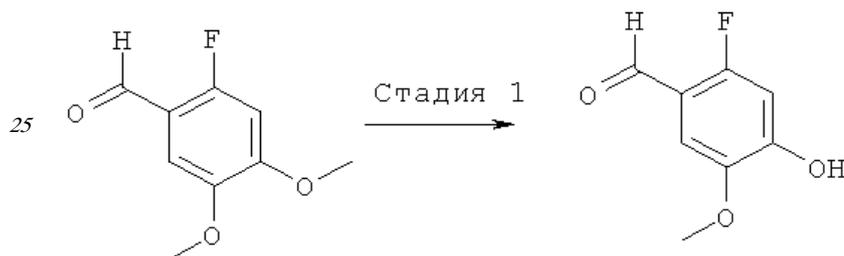
Стадия 1 - Синтез 3-метокси-4-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензилокси] бензальдегида (591):

10 К 4-гидрокси-3-метоксибензальдегиду (105, 2,1 г, 0,014 моль) в N,N-диметилформамиде (40,0 мл) в атмосфере азота добавляли 1,4-бис(бромметил)бензол (589, 4,00 г, 0,0152 моль) и карбонат калия (5,0 г, 0,036 моль). Через 12 часов к реакционной смеси добавляли 1-метилпиперазин (590, 3,8 мл, 0,034 моль). Через 2 часа реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным

15 сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (20%) в дихлорметане, с получением соединения (589, 1,2 г, 25,0%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 355,3$ .

2-Фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегид 593 синтезировали в одну стадию из 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегида 592, как показано на Схеме 60.

20  
Схема 60



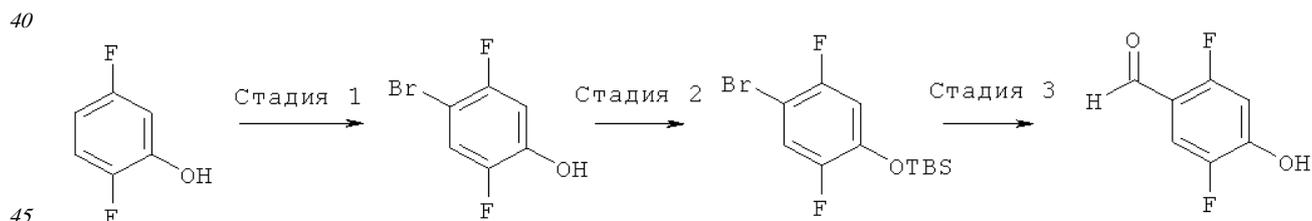
Стадия 1 - Синтез 2-фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегида (593):

30 К 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегиду (592, 1,00 г, 5,43 моль) в дихлорметане (50,0 мл) добавляли трихлорид алюминия (4,34 г, 32,6 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над

35 безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и промывали этилацетатом и гексаном с получением белого твердого вещества (593, 0,70 г, 76,0%).

2,5-Дифтор-4-гидроксибензальдегид 597 синтезировали в три стадии из 2,5-дифторфенола 594, как показано на Схеме 61.

Схема 61



Стадия 1 - Синтез 4-бром-2,5-дифторфенола (595):

К 2,5-дифторфенолу (594, 5,50 г, 0,0423 моль) в хлороформе (110,0 мл) медленно добавляли бром (2,18 мл, 0,0423 моль). Через 3 часа реакционную смесь выливали в

раствор тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением бесцветного масла (595, 6,20 г, 70,2%).

5 Стадия 2 - (4-Бром-2,5-дифторфенокси)-трет-бутилдиметилсилан (596):

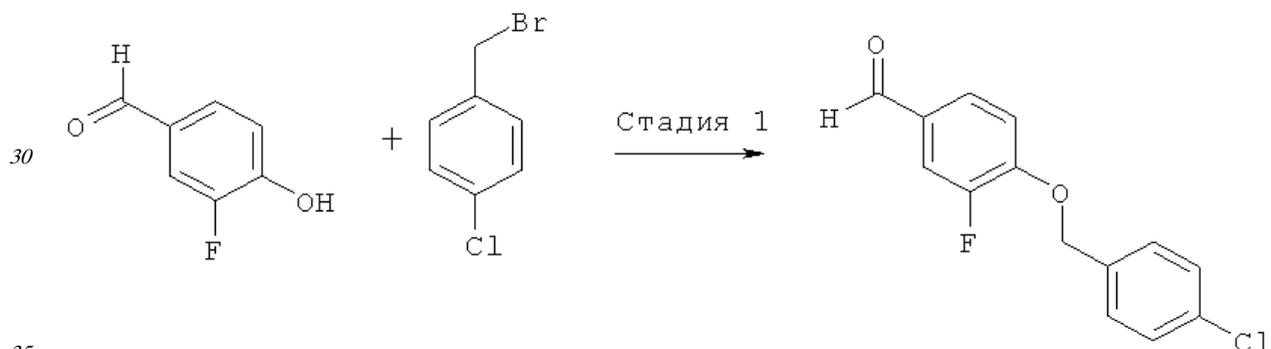
К 4-бром-2,5-дифторфенолу (595, 3,50 г, 0,0167 моль) в N,N-диметилформамиде (50,0 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,83 г, 0,0254 моль) и 1Н-имидазол (6,00 г, 0,0529 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения (596, 3,0 г, 55,4%).

Стадия 3 - 2,5-Дифтор-4-гидроксibenзальдегид {597):

К (4-бром-2,5-дифторфенокси)-трет-бутилдиметилсилану (596, 3,00 г, 9,28 ммоль) в тетрагидрофуране (37,5 мл) в атмосфере азота при -78°C медленно добавляли н-бутиллитий (3,90 мл, 2,50 М в гексане). Через 30 минут к реакционной смеси добавляли N,N-диметилформамид (0,825 мл, 0,0106 моль). Через один час реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду и 1 н. HCl, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения в виде не совсем белого твердого вещества (597, 0,86 г, 59,0%).

4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторбензальдегид 599 синтезировали в одну стадию из 3-фтор-4-гидроксibenзальдегида 598, как показано на Схеме 62.

25 Схема 62

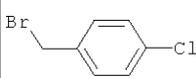
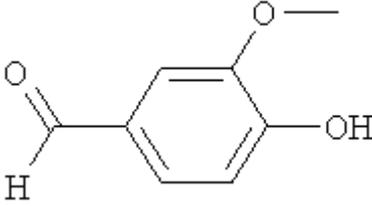
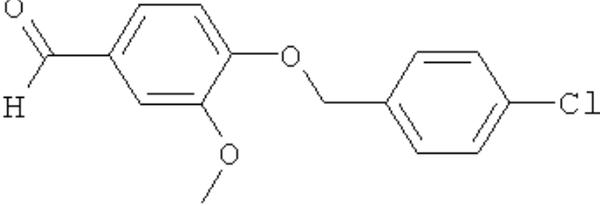
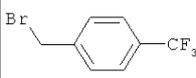
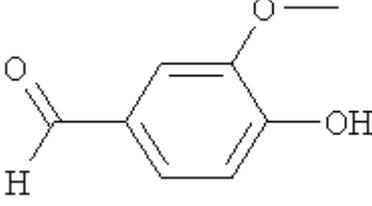
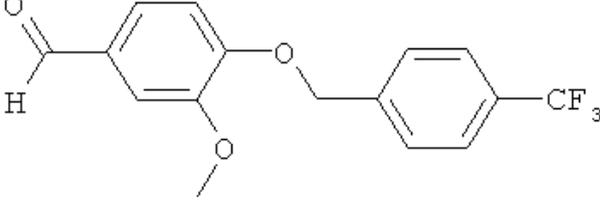
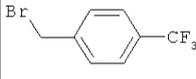
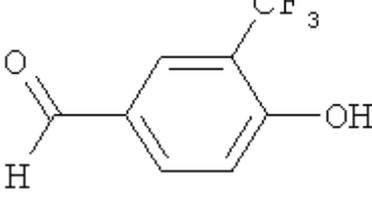
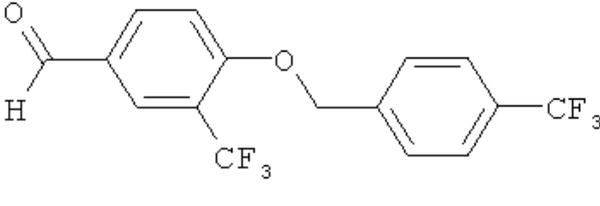
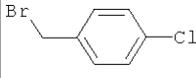
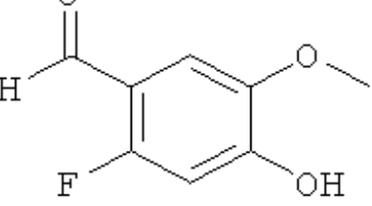
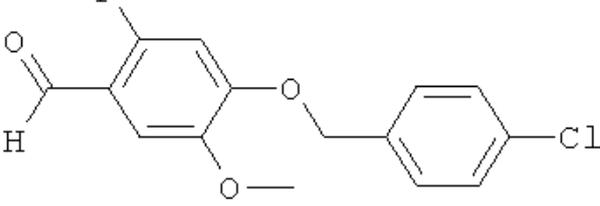
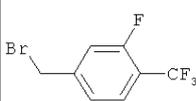
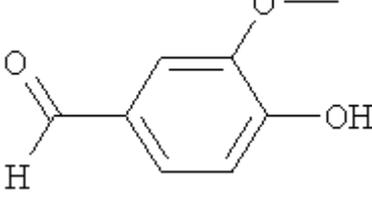
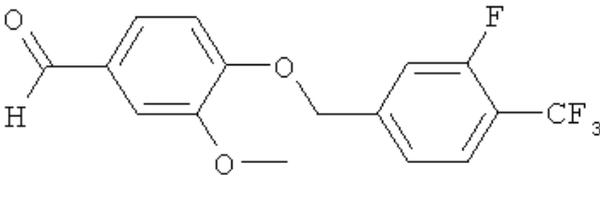
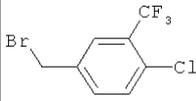
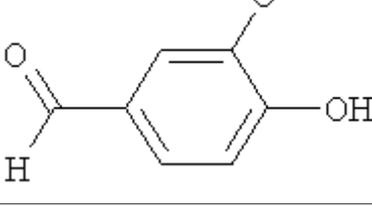
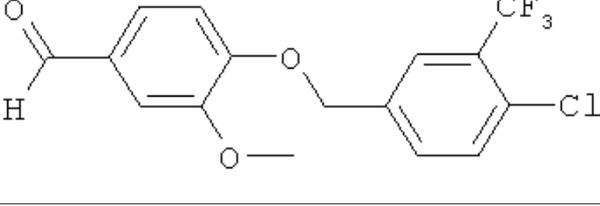
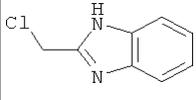
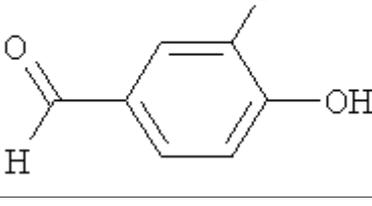
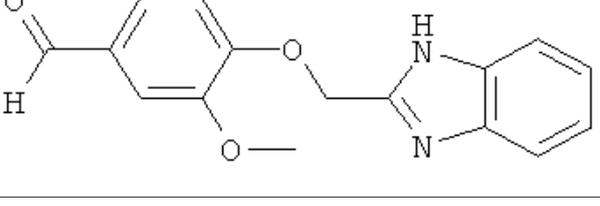


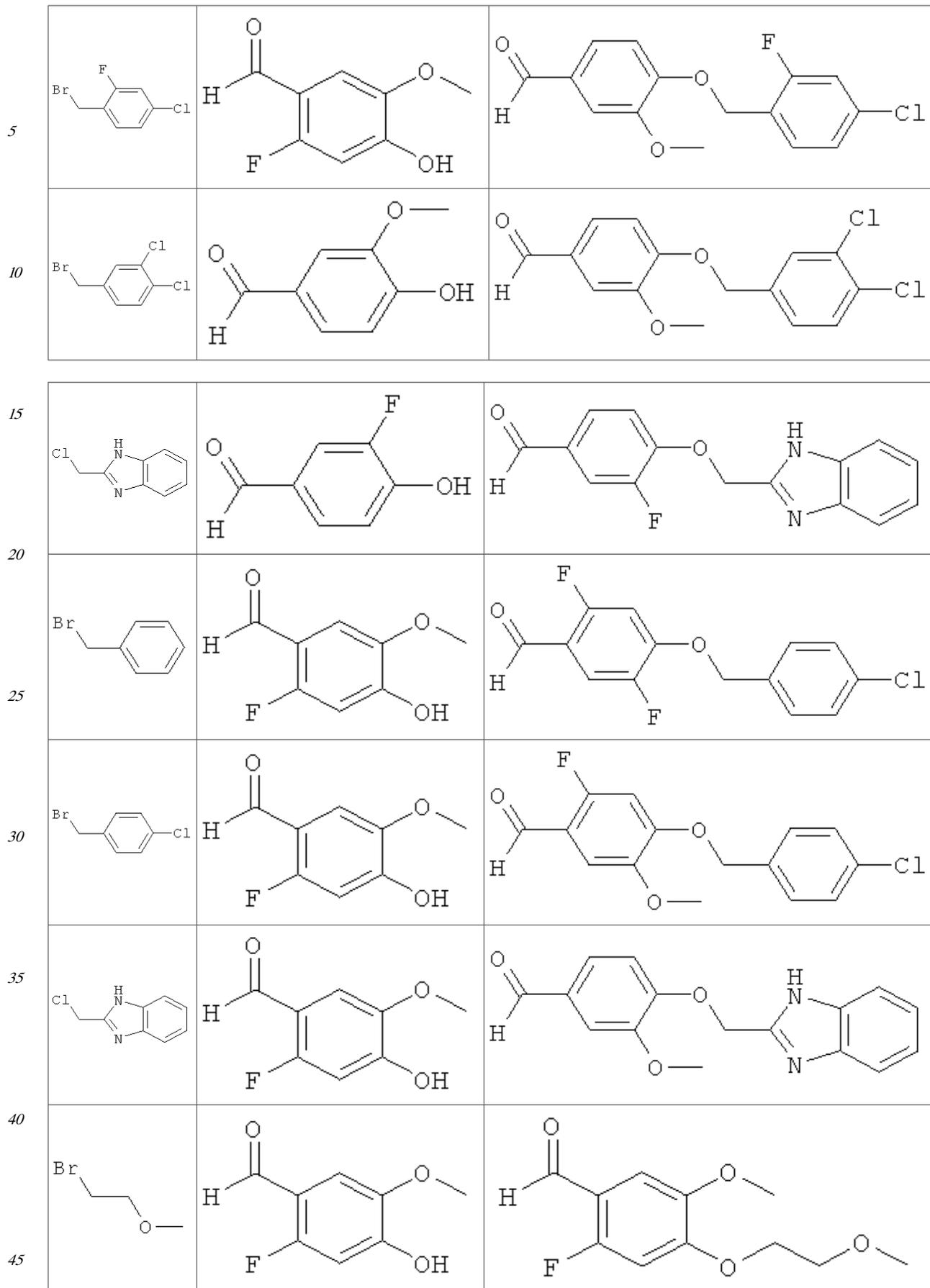
Стадия 1 - Синтез 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегида (599):

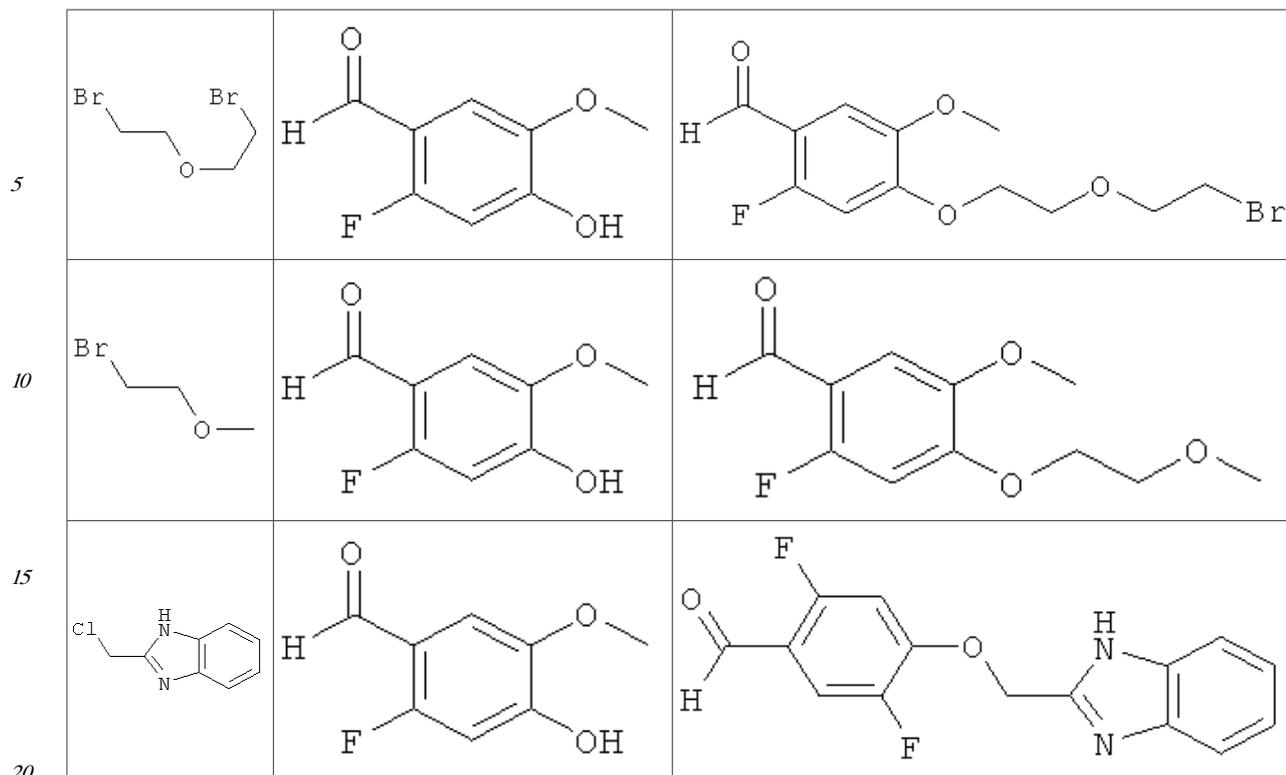
К 3-фтор-4-гидроксibenзальдегиду (598, 0,800 г, 5,71 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50,0 мл) добавляли гидрид натрия (260,0 мг, 60% в минеральном масле, 6,50 ммоль). Через 15 минут к реакционной смеси добавляли 4-хлорбензилбромид (557, 1,29 г, 6,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения (599, 1,3 г, 86,0%).

45 Дополнительные альдегиды получали с использованием протокола Схемы 62, с заменой 4-хлорбензилбромида 557 на подходящий алкилирующий агент и/или 3-фтор-4-гидроксibenзальдегида 598 на подходящий альдегид. В следующей таблице представлен алкилирующий агент (столбец 1) и исходный альдегид (столбец 2),

используемые для получения альдегида (столбец 3), синтезируемого в соответствии со следующим протоколом.

	Алкилирующий агент	Альдегид	Соединение
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			

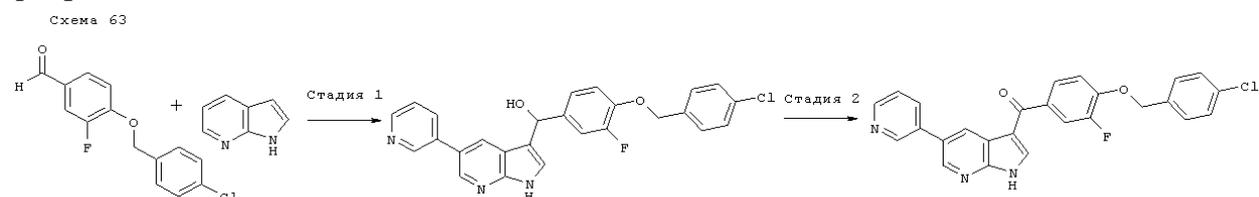




Пример 35: Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола Р-1897 и родственных соединений

Соединение Р-1897 синтезировали в две стадии из 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегида 599, как показано на Схеме 63.

25



30

Стадия 1 - Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (Р-1895);

К 1H-пирроло[2,3-b]пиридину (94, 100,0 мг, 0,85 ммоль) в метаноле (50,0 мл) в атмосфере азота добавляли 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегид (599, 250,0 мг, 0,94 ммоль, полученный как описано в Примере 34) и гидроксид калия (1,00 г, 17,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения (Р-1895, 55 мг, 17,0%).

МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 383,3$ .

40

Стадия 2 - Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (Р-1897);

К [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанолу (Р-1895, 17,7 мг, 0,046 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (23,5 мг, 0,056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в

45

гексане, с получением белого твердого вещества (P-1897, 6,4 мг, 36,3%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=381,3$ .

Дополнительные соединения получали с использованием протокола Схемы 63, с заменой 4-4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегида 599 на подходящий альдегид (полученный, как описано в Примере 34) и с возможной заменой 1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 94 на соответствующий замещенный 7-азаиндол (см. Пример 9 или Пример 16) на Стадии 1. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

[4-(4-Хлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1845),

[4-(4-Хлор-3-трифторметилбензилокси)-3-метоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1850),

[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторфенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1897),

[4-(1Н-Бензоимидазол-2-илметокси)-3-фторфенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1900),

(4-Бензилокси-2,5-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1903),

[4-(1Н-Бензоимидазол-2-илметокси)-2-фтор-5-метоксифенил]-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1979),

[4-(1Н-Бензоимидазол-2-илметокси)-2-фтор-5-метоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1982),

[4-(1Н-Бензоимидазол-2-илметокси)-2,5-дифторфенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1987),

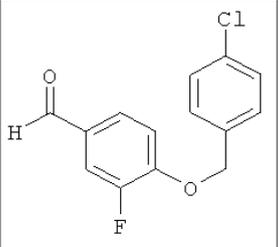
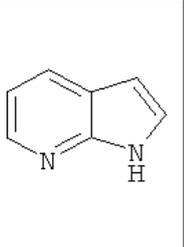
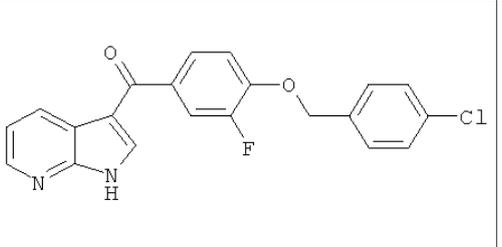
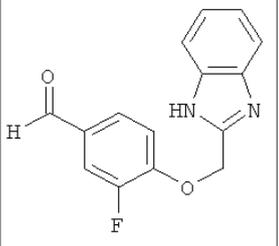
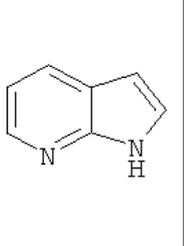
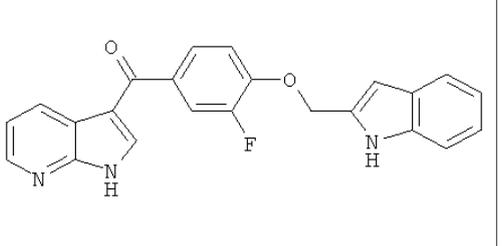
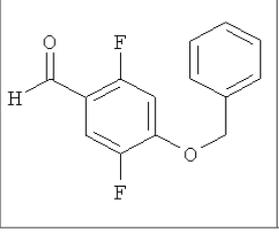
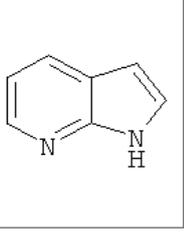
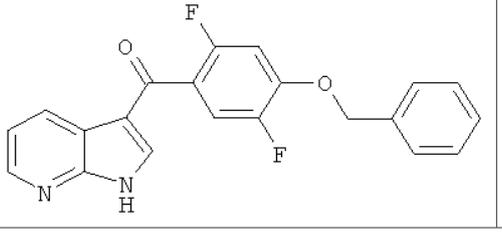
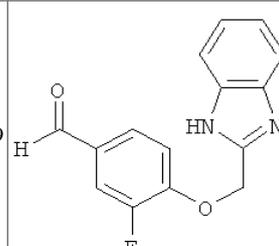
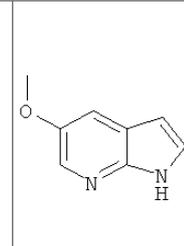
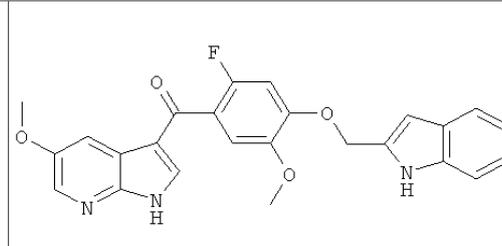
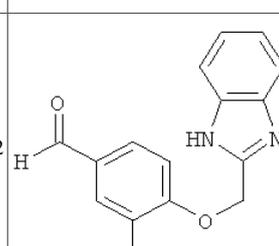
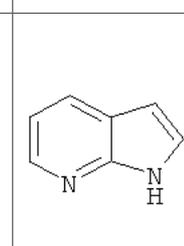
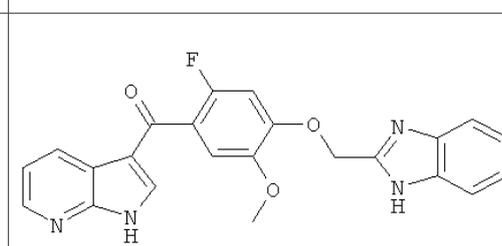
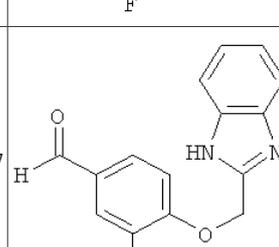
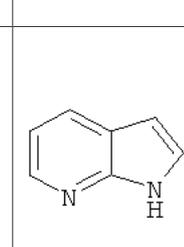
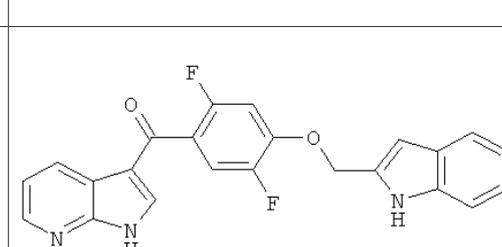
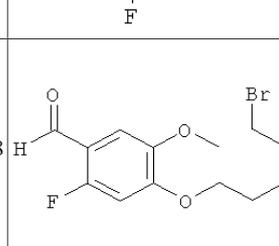
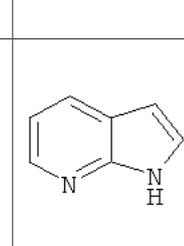
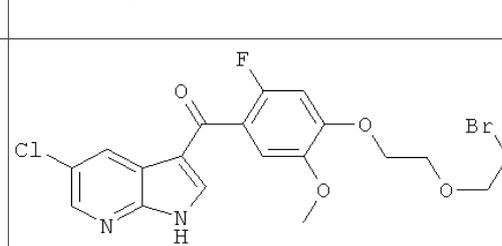
{4-[2-(2-Бромэтокси)этокси]-2-фтор-5-метоксифенил}-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (P-1988),

(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-[2,5-дифтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил]метанон (P-1989) и

(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-[2-фтор-5-метокси-4-(2-метоксиэтокси)фенил]метанон (P-1991).

В следующей таблице представлен альдегид (столбец 2) и азаиндол (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 указан номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

	Альдегид	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) $[M+H]^+$ измеренная
P-1845				409,6 $[M+H]^+$
P-1850				

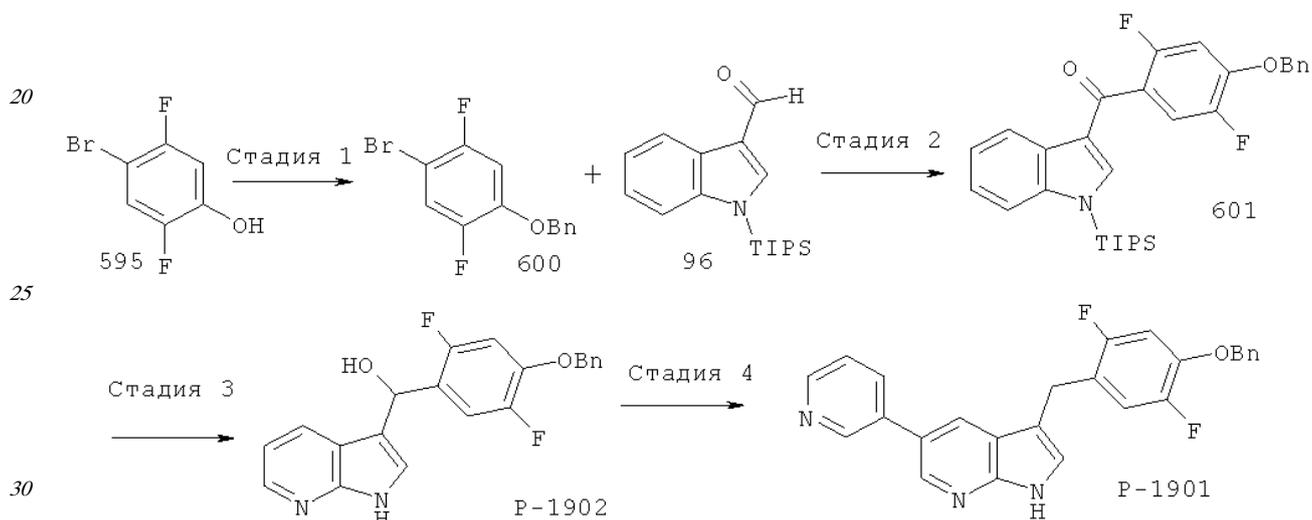
5	P-1897 			381,3
10	P-1900 			387,4
15	P-1903 			363,3 [M-H <sup>+</sup> ]
20				
25	P-1979 			447,4
30	P-1982 			417,3
35				
40	P-1987 			405,3
45	P-1988 			471,2 473,2

5			365,2 [M-H <sup>+</sup> ]
10			377,2 [M-H <sup>+</sup> ]

Пример 36: Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина P-1901

15 Соединение P-1901 синтезировали в четыре стадии из 4-бром-2,5-дифторфенол 595, как показано на Схеме 64.

Схема 64



Стадия 1 - Синтез 1-бензилокси-4-бром-2,5-дифторбензола (600):

К 4-бром-2,5-дифторфенолу (595, 0,90 г, 0,0043 моль, полученному, как описано в Примере 34, Схема 61) в N,N-диметилформамиде (30,0 мл) добавляли гидрид натрия (0,21 г, 60% в минеральном масле, 0,0052 моль) и бензилбромид (0,563 мл, 0,00474 моль).  
 35 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (5%) в гексане, с получением белого твердого вещества (600, 0,84 г, 65,0%).

Стадия 2 - (4-Бензилокси-2,5-дифторфенил)-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанол (601):

К 1-бензилокси-4-бром-2,5-дифторбензолу (600, 0,84 г, 2,80 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) и диэтиловом эфире (15,0 мл) в атмосфере азота при -78°C медленно добавляли n-бутиллитий (1,20 мл, 2,50 М в гексане). Через 20 минут к реакционной смеси добавляли 1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид (96, 0,82 г, 0,0027 моль, полученный, как описано в Примере 18). Через

20 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 10 минут, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (601, 1,0 г, 70,0%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=523,4$ .

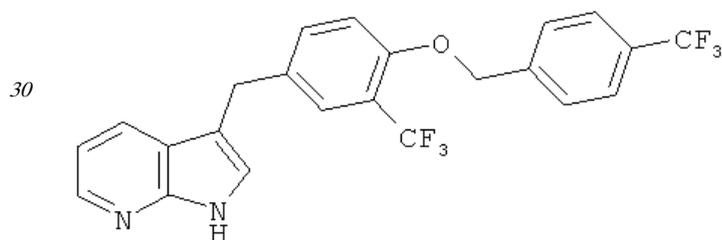
Стадия 3 - Синтез (4-бензилокси-2,5-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (P-1902):

К (4-бензилокси-2,5-дифторфенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (601, 1,00 г, 1,91 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония, тригидрат (0,63 г, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь упаривали в роторном испарителе и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1902, 0,59 г, 84,0%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=367,4$ .

Стадия 4 - Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (P-1901):

К (4-бензилокси-2,5-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (P-1902, 500,0 мг, 1,37 ммоль) в ацетонитриле (25,0 мл) добавляли триэтилсилан (2,00 мл, 0,0125 моль) и трифторуксусную кислоту (1,00 мл, 0,0130 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением белого твердого вещества (P-1901, 60,0 мг, 94,1%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=351,4$ .

3-[3-Трифторметил-4-(4-трифторметилбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин P-1797



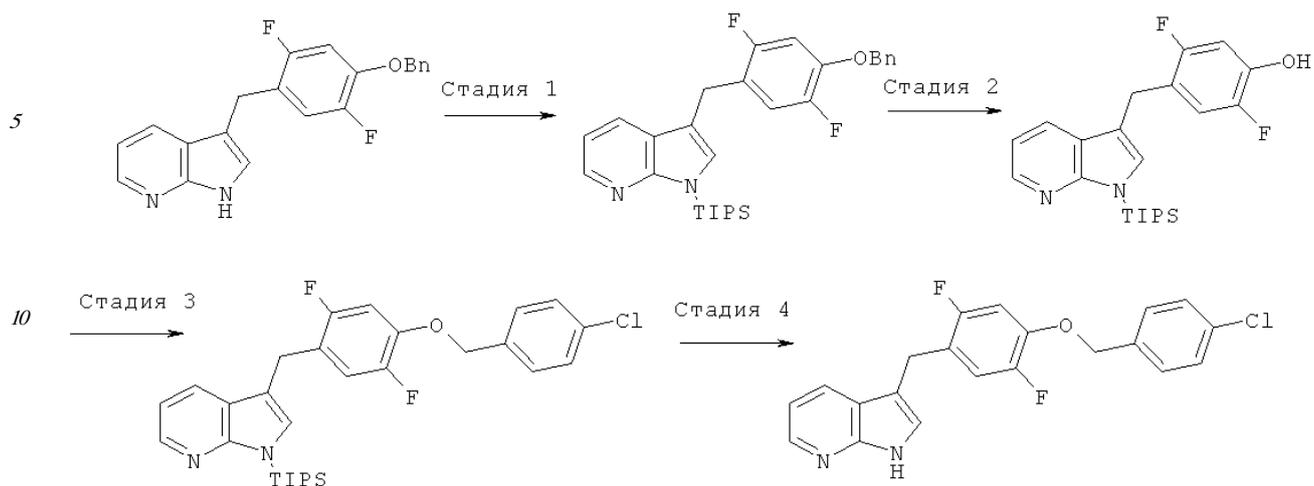
получали с использованием протокола Схемы 64, с заменой 4-бром-2,5-дифторфенола 595 на 4-бром-2-трифторметилфенол (полученный, как описано в Примере 34, Схема 61, Стадия 1, с заменой 2,5-дифторфенола 594 на 2-трифторметилфенол) и бензилбромида на 1-бромметил-4-трифторметилбензол на Стадии 1. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=451$ .

Пример 37: Синтез 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина P-1974

Соединение P-1974 синтезировали в четыре стадии из 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина P-1901, как показано на Схеме 65.

45

Схема 65



15 Стадия 1 - Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (602):

К 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридины (P-1901, 560,0 мг, 1,60 ммоль, полученному как описано в Примере 18, Схема 33) в тетрагидрофуране (28,0 мл) добавляли гидрид натрия (100,0 мг, 60% в минеральном масле, 2,50 ммоль).

20 Через 10 минут к реакционной смеси добавляли триизопропилсиланилхлорид (0,500 мл, 2,36 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения (602, 0,70 г, 86,1%).

25 Стадия 2 - Синтез 2,5-дифтор-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил) фенола (603):

30 К 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридины (602, 0,70 г, 0,0014 моль) в метаноле (30,0 мл) в атмосфере водорода добавляли 50%-ный гидроксид палладия на углероде (0,1 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла (603, 0,47 г, 82,0%).

35 Стадия 3 - 3-[4-(4-Хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (604):

40 К 2,5-дифтор-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил) фенолу (603, 120,0 мг, 0,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15,0 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (18,0 мг, 60% в минеральном масле, 0,45 ммоль). Через 10 минут к реакционной смеси добавляли 4-хлорбензилбромид (65,1 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения (604, 0,15 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

45 Стадия 4 - Синтез 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (P-1974):

К 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридины (604, 0,150 г, 0,28 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли фторид тетра-*n*-бутиламмония (80,0 мг, 0,31 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

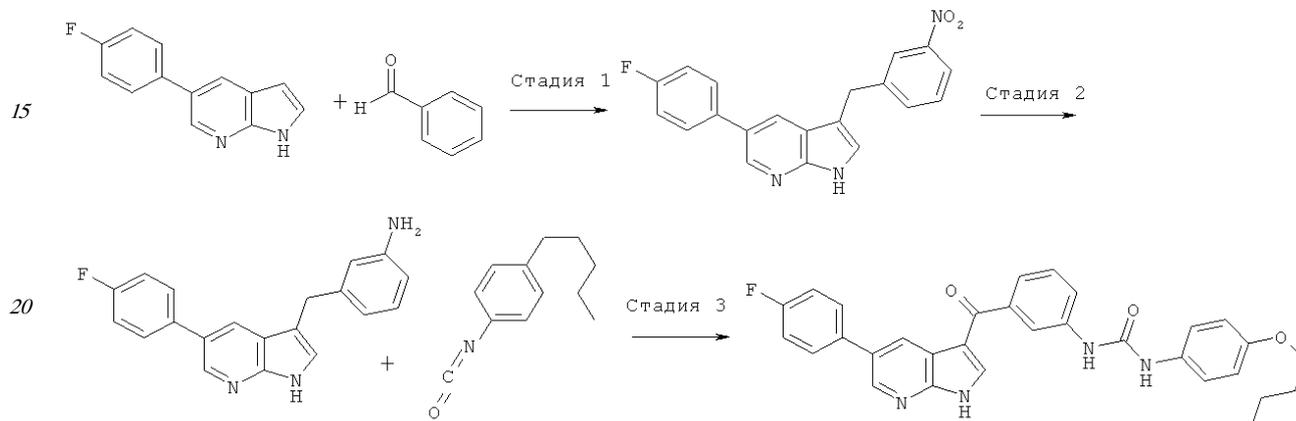
элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1974, 30,8 мг, 28,9%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=385,3$ .

2-[2,5-Дифтор-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илметил)феноксиметил]-1H-бензоимидазол P-1975 получали с использованием протокола Схемы 65, с заменой 4-хлорбензилбромид на 2-хлорметил-1H-бензоимидазол на Стадии 3. МС(ИЭР)  $[M+HT]=391,3$ .

Пример 38; Синтез 1-(4-бутоксифенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевины P-1754

Соединение P-1754 синтезировали в три стадии из 5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина 605, как показано на Схеме 66.

Схема 66



Стадия 1 - Получение (3-хлорфенил)-[5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]метанона (606):

К 5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридину (605, 530 мг, 2,5 ммоль, полученному как описано в Примере 23), растворенному в 20 мл диоксана, добавляли 3-нитробензальдегид (534, 758 мг, 5 ммоль) и гидроксид калия (4 мл 2,5 М водного). Флакон встряхивали на орбитальном шейкере в течение 16 ч, и диоксан удаляли при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой нейтрализовали путем добавления 1 М HCl. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением желто-оранжевого масла (1,5 г). Неочищенный материал растворяли в дихлорметане (150 мл) и охлаждали до 0°C. При интенсивном встряхивании медленно добавляли пиридиния хлорхромат (3,0 г, 14 ммоль), поддерживая температуру раствора при 0°C. После завершения добавления раствор оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Полученный темно-коричневый/черный раствор разбавляли хлороформом и пропускали через слой диоксида кремния. Элюция метанолом дала 1,5 г неочищенного 606, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2 - Получение (3-аминофенил)-[5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]метанона (607):

Неочищенный (3-хлорфенил)-[5-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]метанон (606, 1,5 г) растворяли в минимальном количестве метанола (приблизительно 5 мл) и добавляли Pd/C (5%, приблизительно 10 мг). Реакционную смесь встряхивали на шейкере Парра при 70 ф./кв.дюйм (482,65 кПа) H<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,4 г неочищенного 607, которое использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки.

Стадия 3 - Получение 1-(4-бутоксифенил)-3-[3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]фенил]мочевины (P-1754);

К раствору (3-аминофенил)-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил] метанона (607, 7,5 мг) в безводном пиридине (200 мкл) добавляли чистый 1-бутокси-4-изоцианатобензол (608, 1,6 мг), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в диметиосульфоксиде (ДМСО) (200 мкл) и очищали, используя обращенно-фазную ВЭЖХ с градиентом ацетонитрил/вода. МС (ИЭР)  $[M+H]^+ = 523,5$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 66, с возможной заменой 5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 605 на подходящий азаиндол на Стадии 1 и/или с возможной заменой 1-бутокси-4-изоцианатобензола 608 на подходящий изоцианат на Стадии 3. Азаиндолы были приобретены или получены, как описано в Примерах 9 или 17. Следующие соединения получали этим способом:

- 1-(2-Метоксиэтил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1566),
- 1-Фенил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1591),
- 1-Фенил-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1703),
- 1-(4-Фторфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1704),
- 1-(4-Метоксифенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1705),
- 1-(3,4-Дифторфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1706),
- 1-(3-Метоксифенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1707),
- 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1708),
- 1-(4-Хлорфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1709),
- 1-(3-Хлорфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1710),
- 1-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1711),
- 1-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1712),
- 1-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1713),
- 1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1714),
- 1-(4-Бутоксифенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1715),
- 1-(3-Фторфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1716),
- 1-[3-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(4-трифторметилфенил)

мочевина (P-1717),

1-[3-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пара-толилмочевина (P-1718),

1-[3-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-мета-толилмочевина (P-1719),

1-[3-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-орто-толилмочевина (P-1720),

5 1-(4-Метоксифенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1723),

1-(3,4-Дифторфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1724),

10 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1725),

1-(3-Хлорфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1726),

1-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b])пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1727),

15 1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1728),

1-(4-Бутоксифенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1729),

20 1-(3-Фторфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1730),

1-[3-(5-Пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(4-трифторметилфенил)мочевина (P-1731),

1-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1732),

25 1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b])пиридин-3-карбонил)фенил]-3-фенилмочевина (P-1733),

1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(4-метоксифенил)мочевина (P-1734),

30 1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3,4-дифторфенил)мочевина (P-1735),

1-(3-Хлорфенил)-3-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1736),

1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(4-хлор-3-трифторметилфенил)мочевина (P-1737),

35 1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(2-хлор-5-трифторметилфенил)мочевина (P-1738),

1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(2-хлор-4-трифторметилфенил)мочевина (P-1739),

40 1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(2-фтор-3-трифторметилфенил)мочевина (P-1740),

1-(4-Бутоксифенил)-3-[3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1741),

1-[3-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина (P-1746),

45 1-[3-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина (P-1747),

1-(4-Фторфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1748),

- 1-(3-Метоксифенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1749),  
1-(4-Хлорфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1750),  
5 1-(4-Хлор-3-трифторметилфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1751),  
1-(2-Хлор-5-трифторметилфенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1752),  
1-(2-Хлор-4-трифторметилфенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-  
10 3-карбонил]фенил}мочевина (P-1753),  
1-(4-Бутоксифенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1754),  
1-[3-(5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3-трифторметилфенил)мочевина (P-1755),  
15 1-[3-(5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пара-толилмочевина (P-1756),  
1-[3-(5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-мета-толилмочевина (P-1757),  
1-{3-[5-(4-Фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}-3-мета-  
20 толилмочевина (P-1758),  
1-[3-(5-Пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-орто-толилмочевина (P-1759),  
1-Пиридин-4-ил-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1760),  
25 1-(2-Метоксиэтил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1761),  
1-(3-Метокси-5-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1762),  
1-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]  
30 мочевина (P-1763),  
1-Изоксазол-3-ил-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1764),  
1-(3-Метилизоксазол-5-ил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1765),  
35 1-(3-Хлор-4-трифторметилфенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1766),  
1-(3,4-Диметилизоксазол-5-ил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1767),  
1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пиридин-4-илмочевина  
40 (P-1770),  
1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-пиридин-3-илмочевина (P-1771),  
1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(2-метоксиэтил)мочевина (P-1772),  
45 1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3-метокси-5-трифторметилфенил)мочевина (P-1773),  
1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(6-метоксипиридин-3-ил)мочевина (P-1774),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-изоксазол-3-илмочевина (P-1775),

1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(3,4-диметилизоксазол-5-ил)мочевина (P-1776),

5 1-Пиридин-4-ил-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1777),

1-(3-Метокси-5-трифторметилфенил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1778),

10 1-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-[3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1779),

1-(4-Диметиламинофенил)-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1780),

1-Пиридин-3-ил-3-[3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]мочевина (P-1781),

15 1-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-(4-диметиламинофенил)мочевина (P-1782),

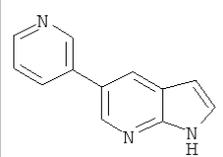
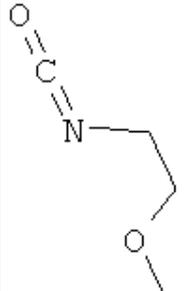
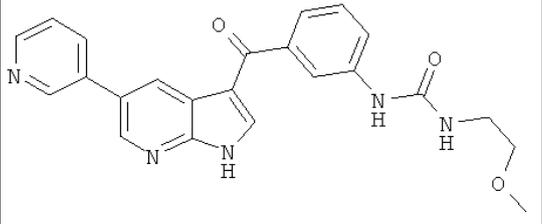
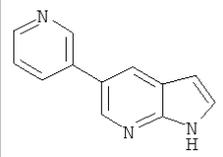
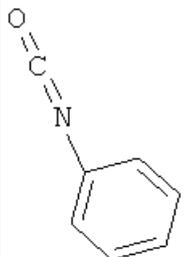
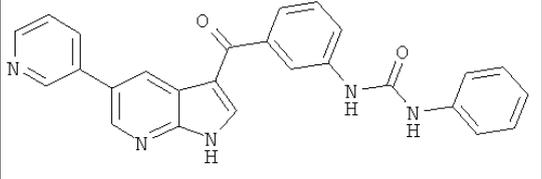
1-(4-Фторфенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1816),

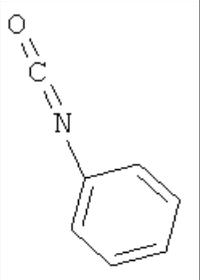
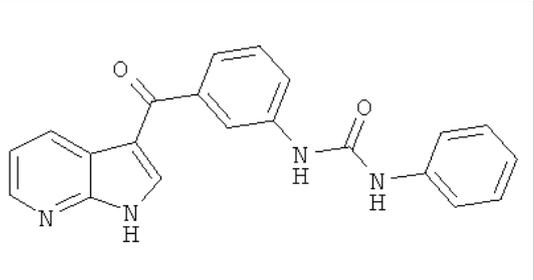
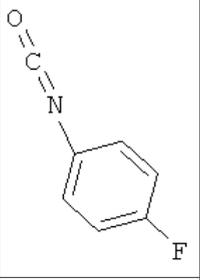
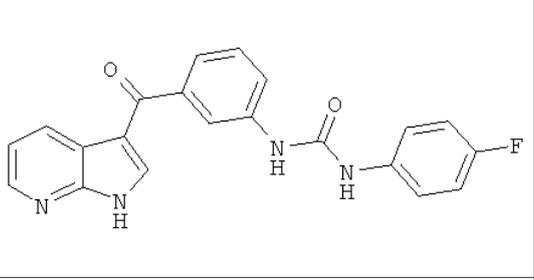
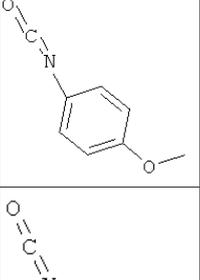
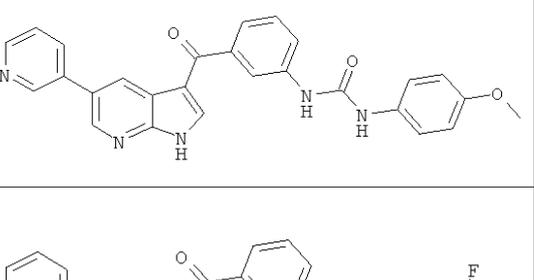
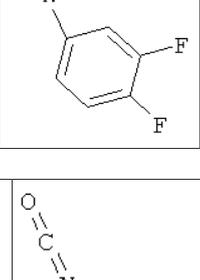
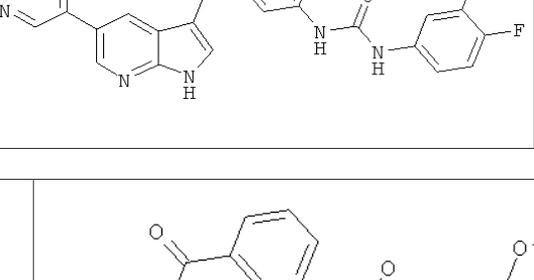
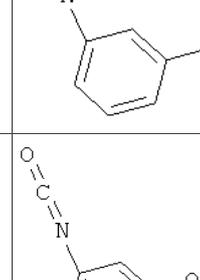
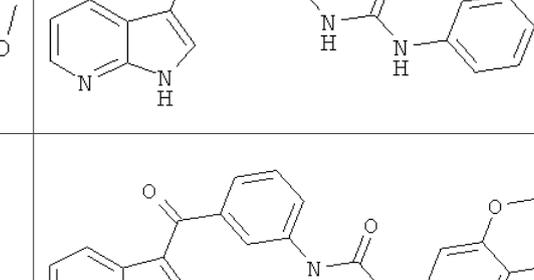
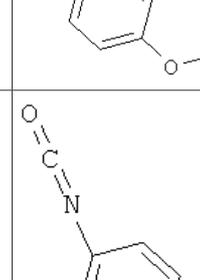
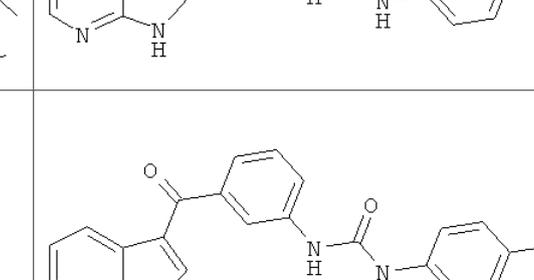
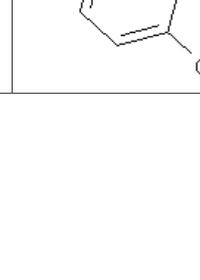
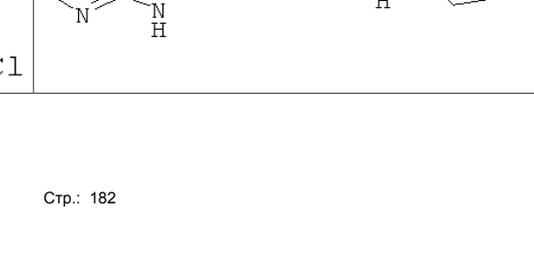
1-(3,4-Дифторфенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1817),

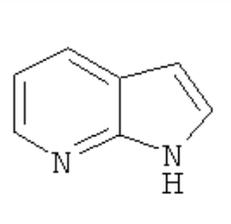
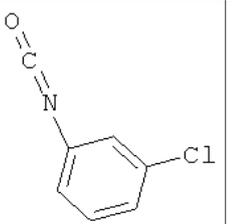
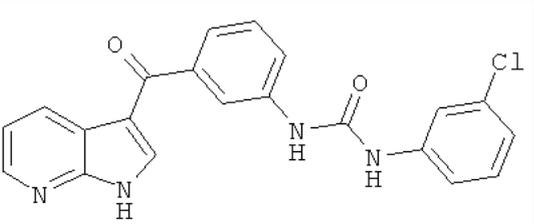
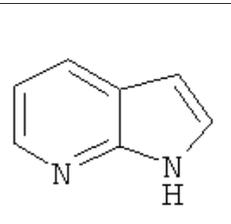
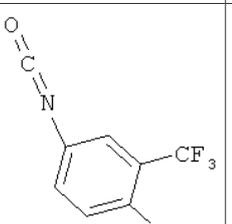
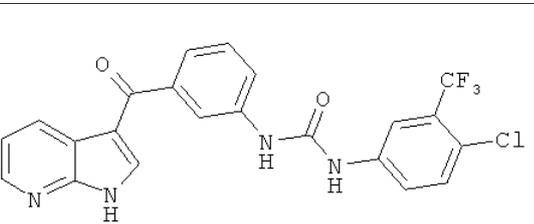
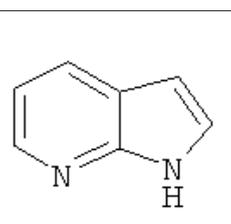
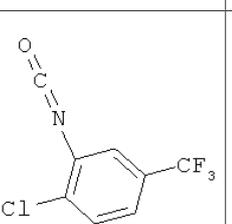
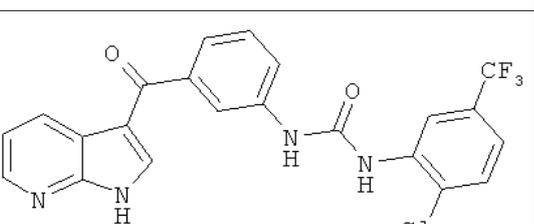
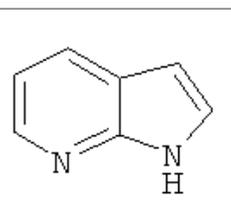
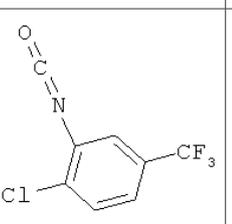
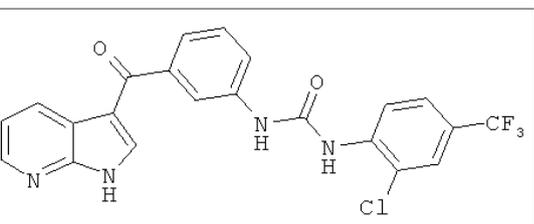
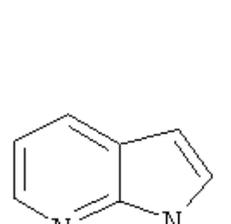
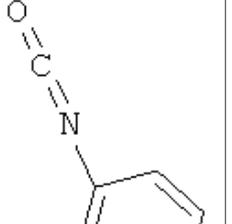
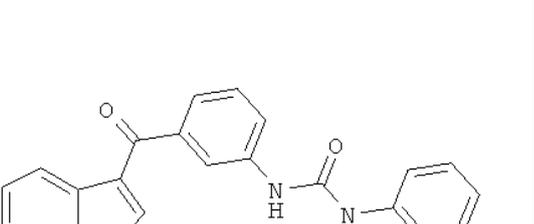
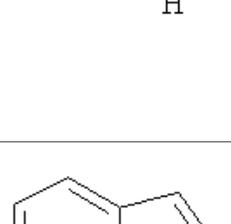
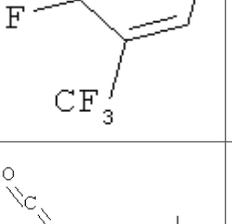
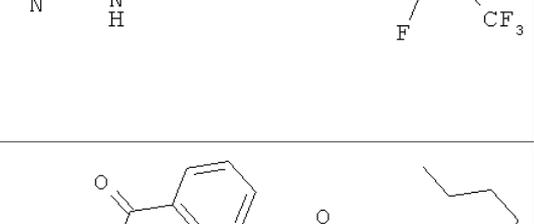
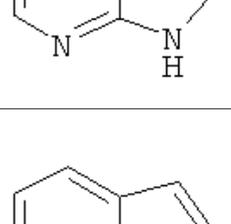
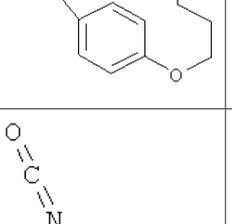
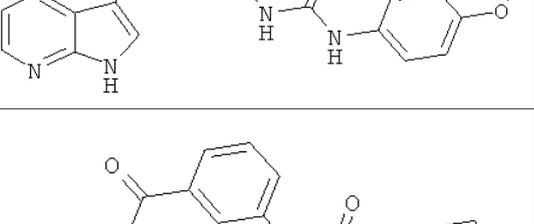
20 1-(3,4-Диметоксифенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1818) и

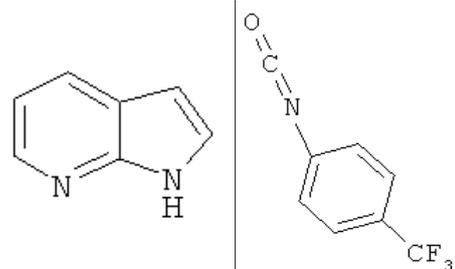
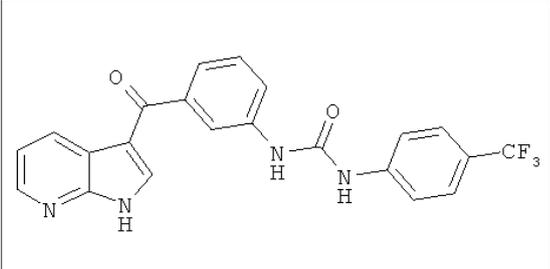
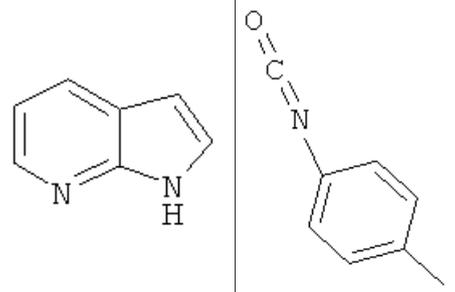
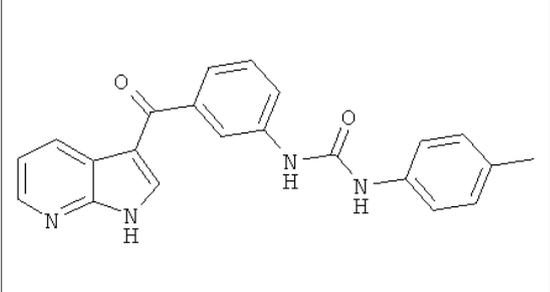
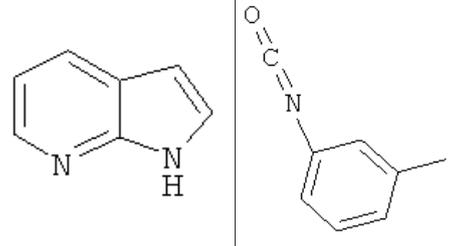
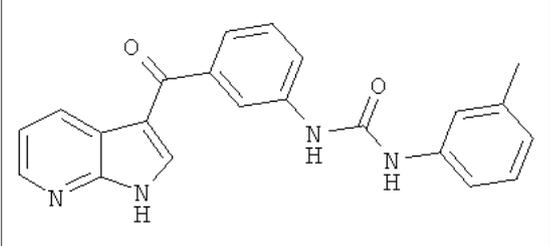
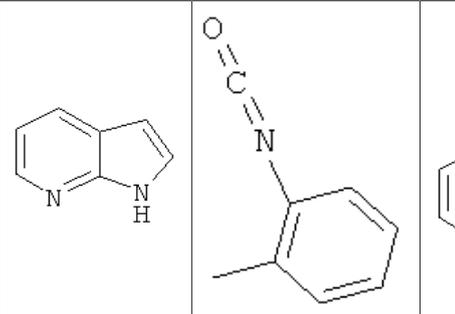
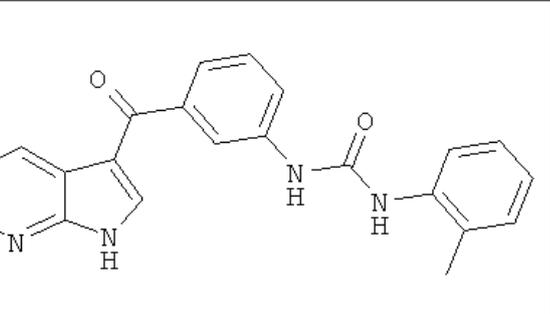
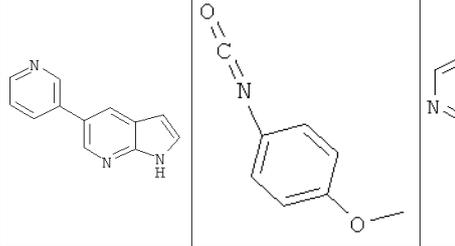
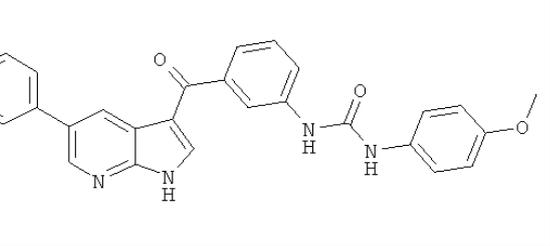
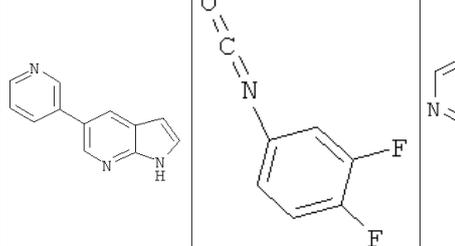
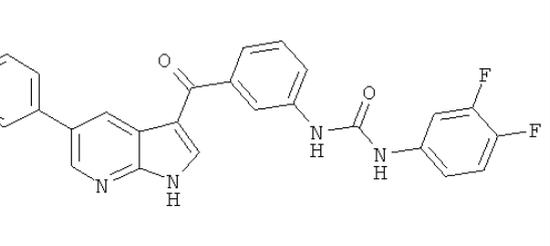
1-(3-Фторфенил)-3-{3-[5-(4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил]фенил}мочевина (P-1819).

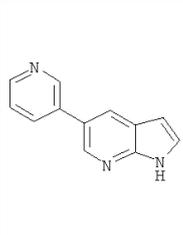
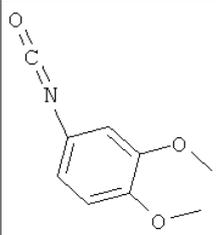
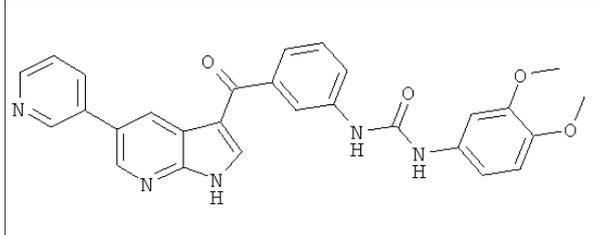
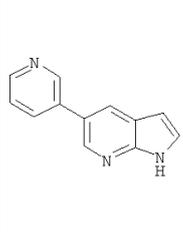
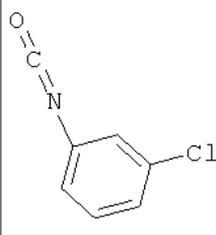
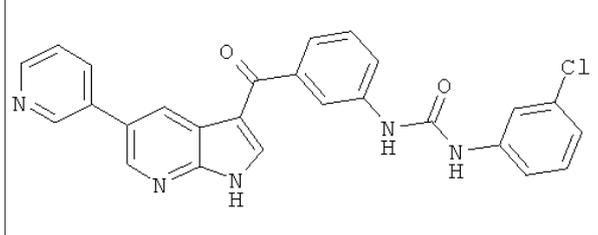
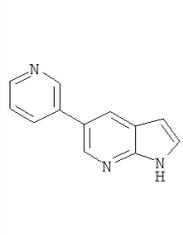
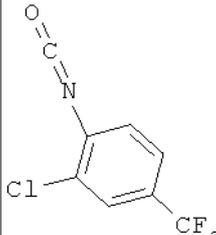
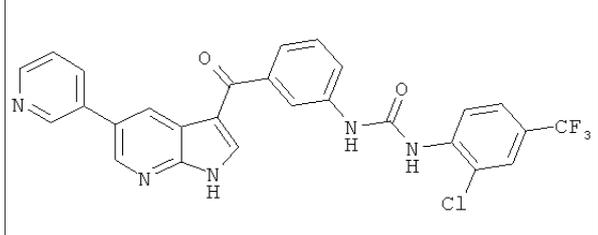
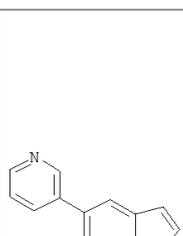
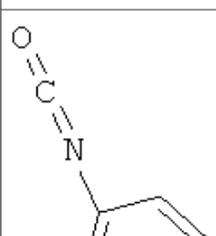
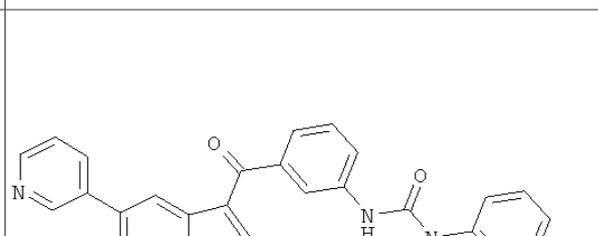
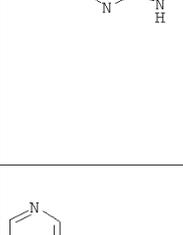
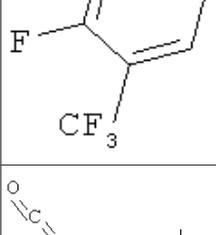
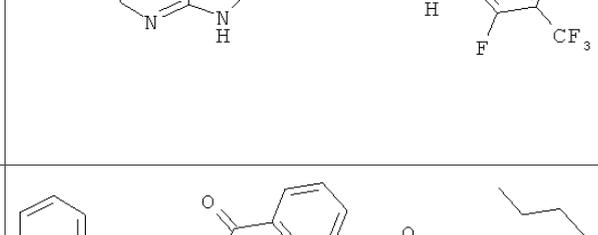
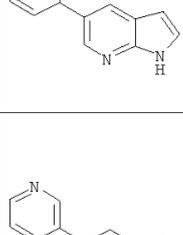
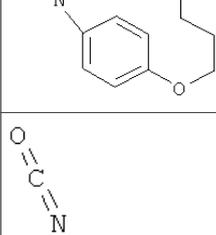
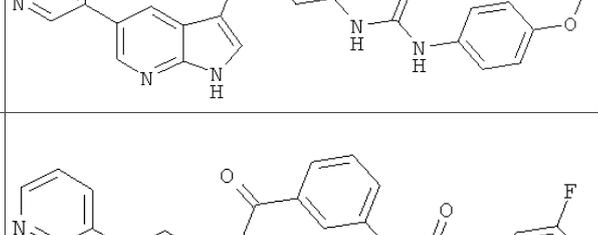
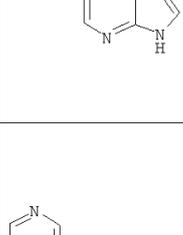
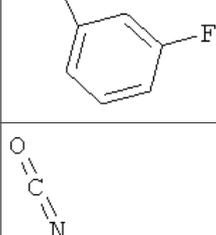
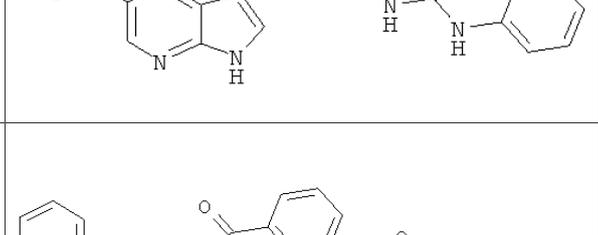
25 В следующей таблице представлен азаиндол (столбец 2) и изоцианат (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 приведен номер соединения, и в столбце 5 измеренная масса.

	Азаиндол	Изоцианат	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
30				416,3
35				
40				434,3
45				

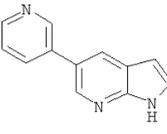
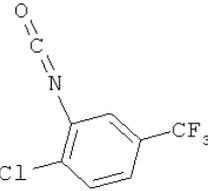
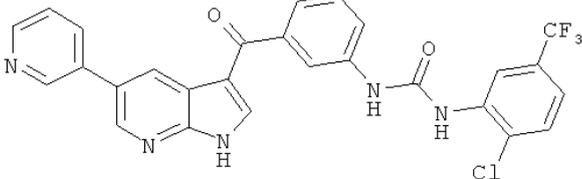
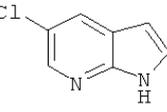
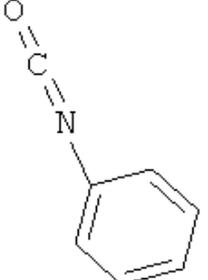
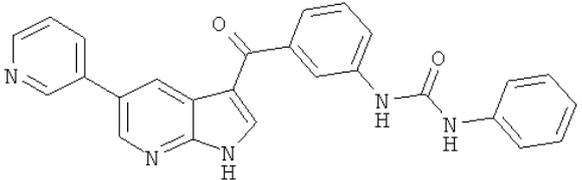
5	P-1703			357,1
10	P-1704			375,1
15	P-1705			387,1
20	P-1706			393,1
30	P-1707			387,1
35	P-1708			417,5
40	P-1709			391,1

5	P-1710				391,1
10	P-1711				459,1
15	P-1712				459,1
20	P-1713				459,1
25	P-1714				443,1
30	P-1715				429,1
35	P-1716				375,1

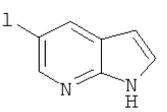
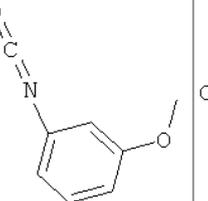
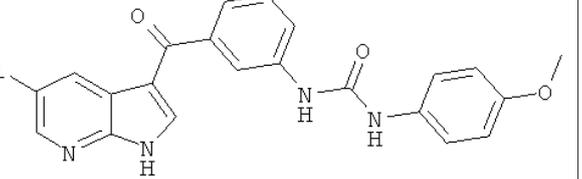
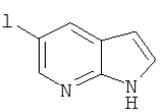
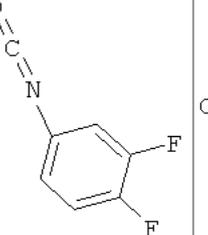
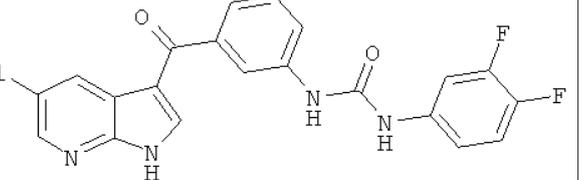
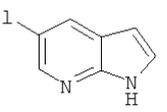
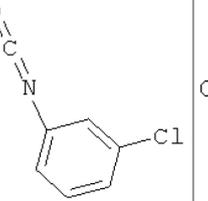
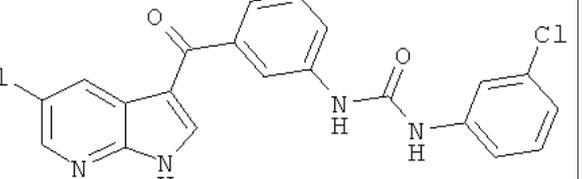
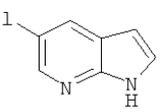
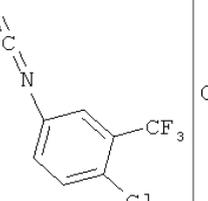
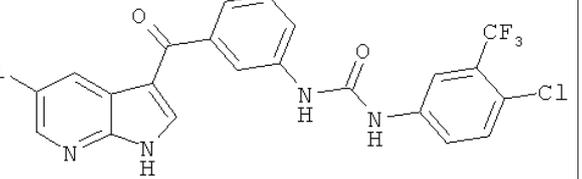
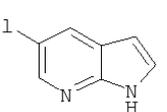
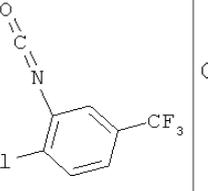
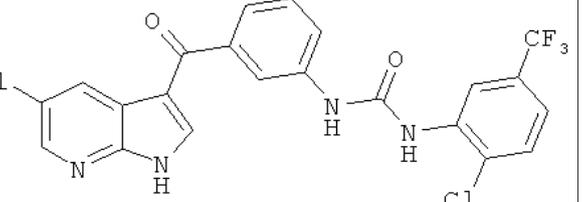
5	P-1717			425,1
10	P-1718			371,1
15	P-1719			371,1
20				
25	P-1720			371,1
30				
35	P-1723			463,9
40	P-1724			470,3
45				

5	P-1725				494,3
10	P-1726				468,3
15	P-1727				535,9
20	P-1728				520,3
25	P-1729				505,9
30	P-1730				451,9
35	P-1731				502,3

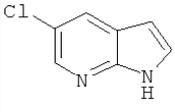
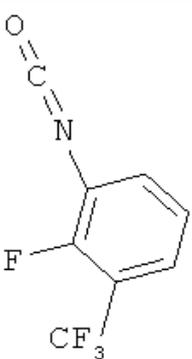
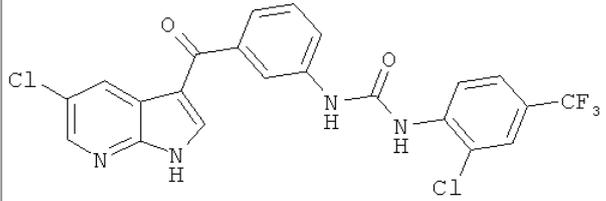
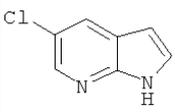
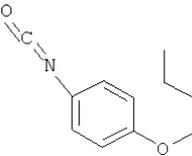
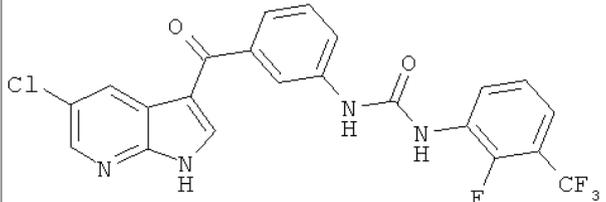
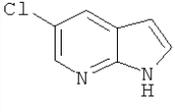
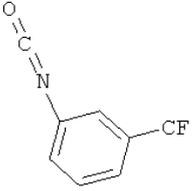
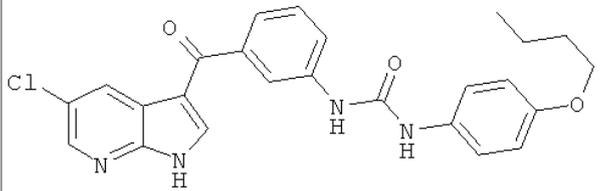
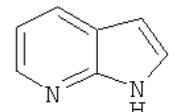
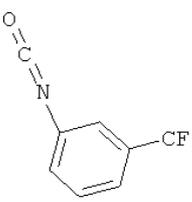
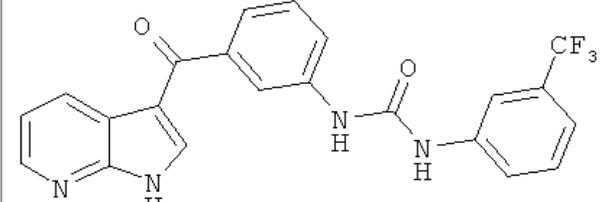
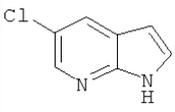
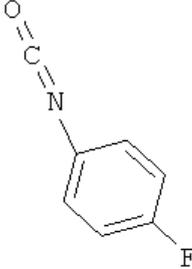
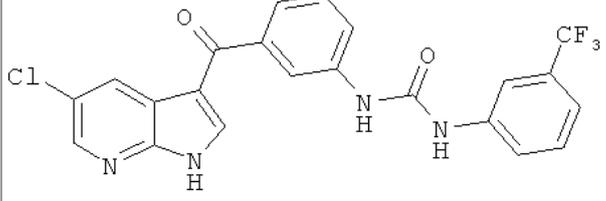
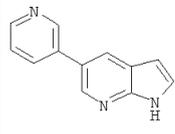
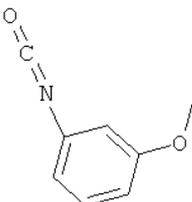
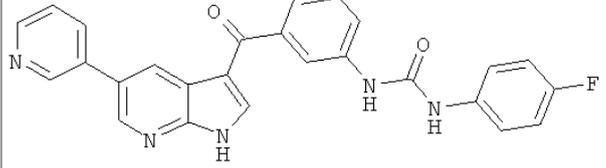
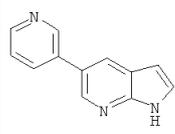
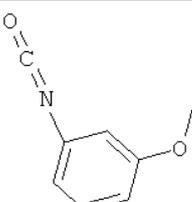
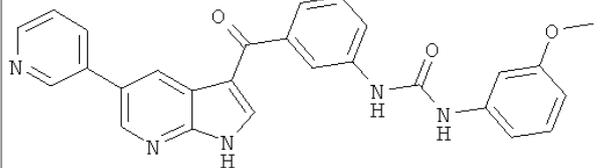
5

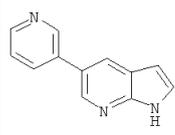
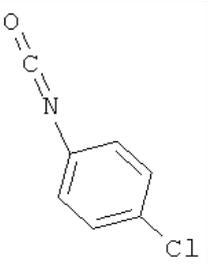
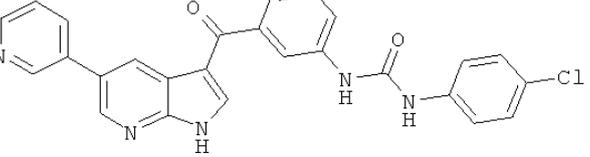
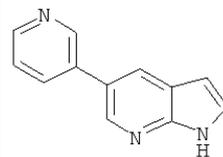
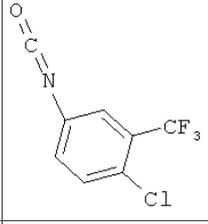
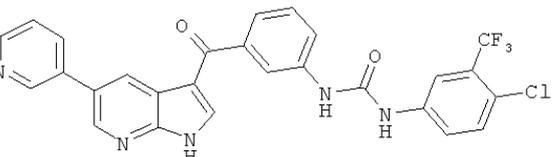
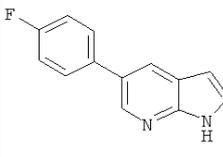
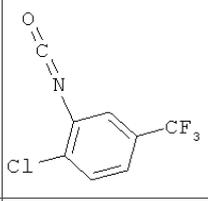
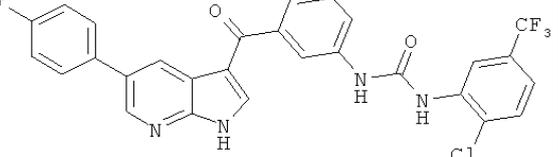
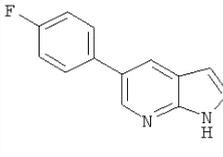
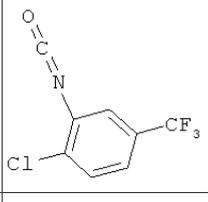
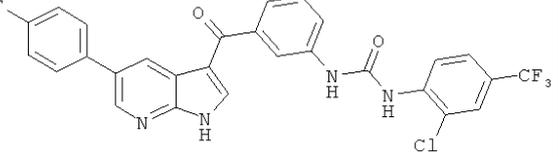
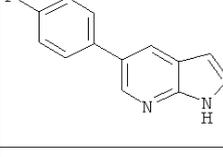
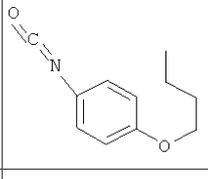
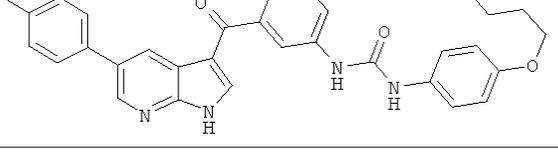
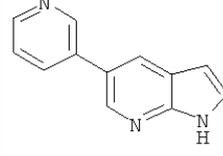
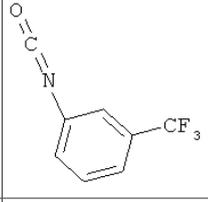
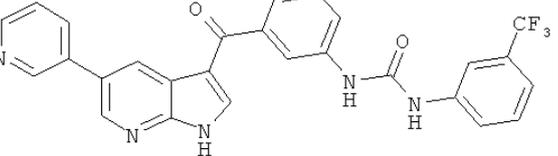
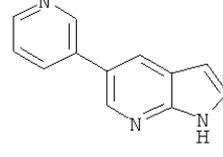
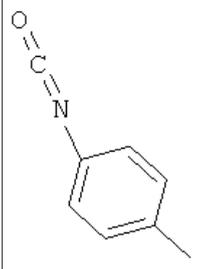
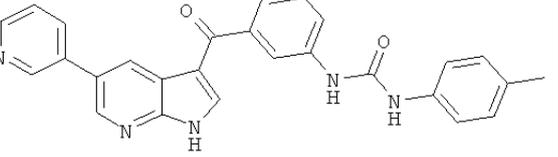
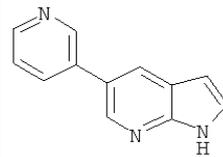
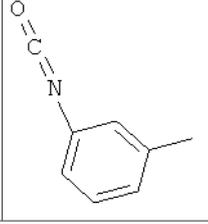
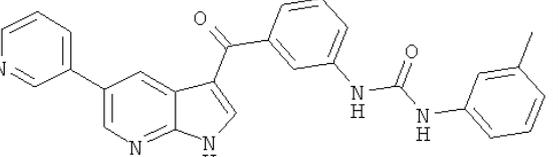
<p>P-1732</p>				<p>535,9</p>
<p>P-1733</p>				<p>391,1</p>

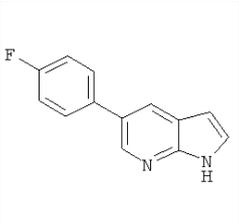
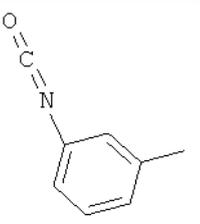
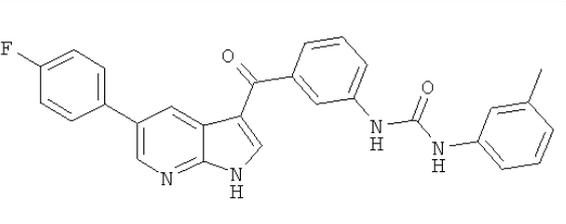
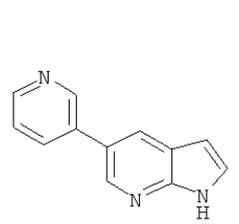
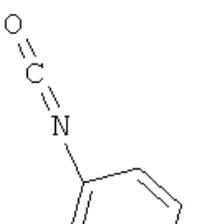
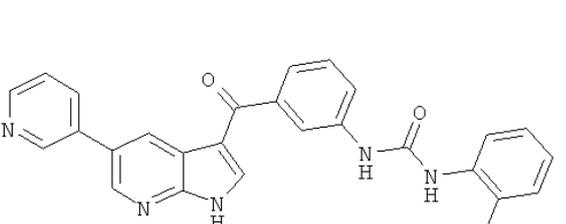
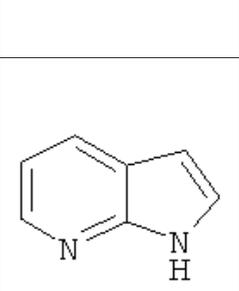
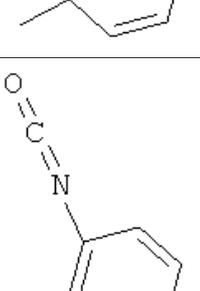
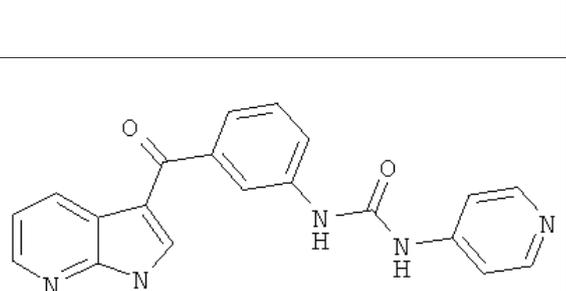
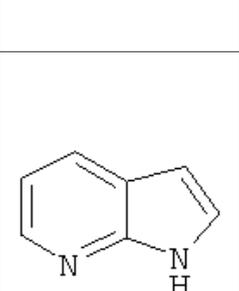
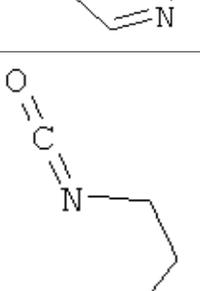
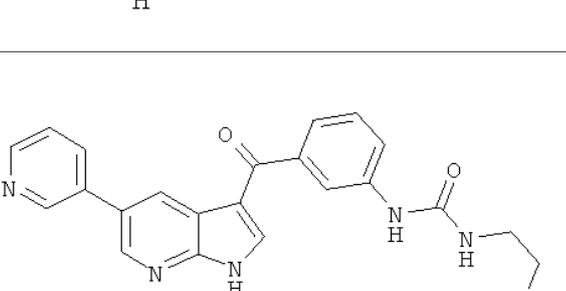
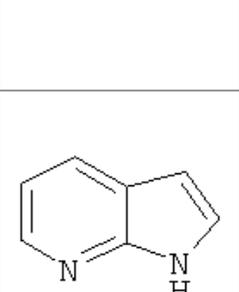
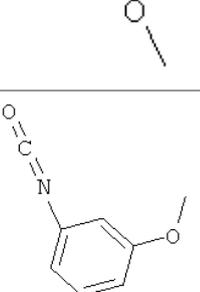
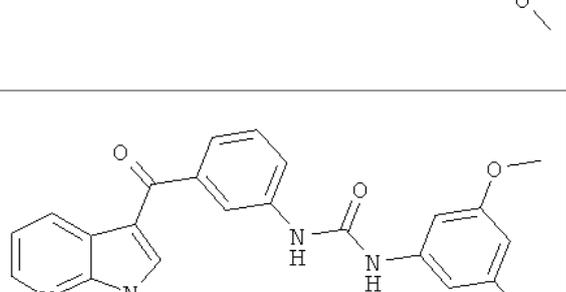
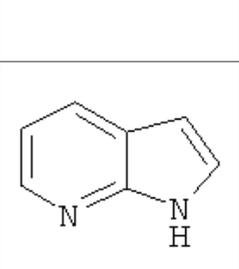
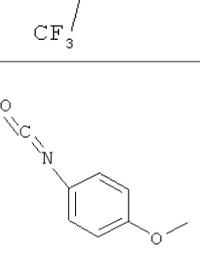
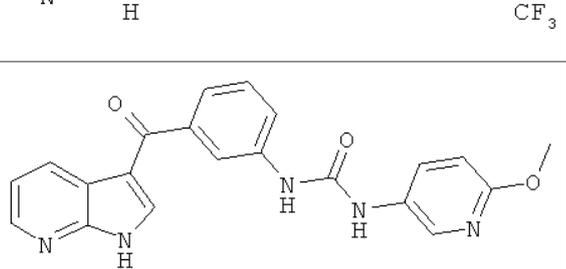
15

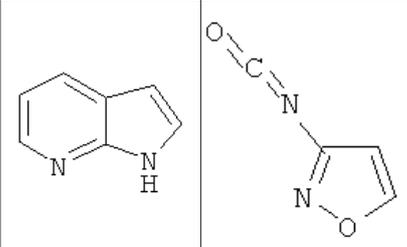
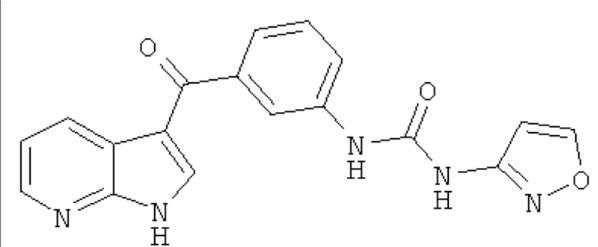
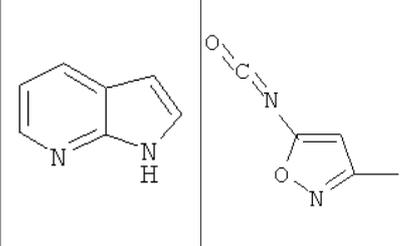
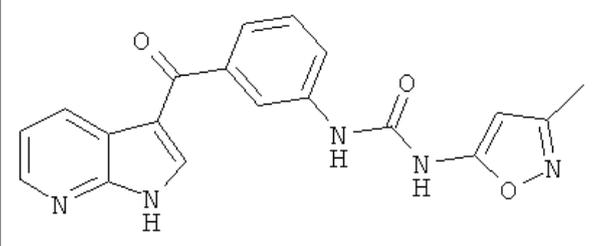
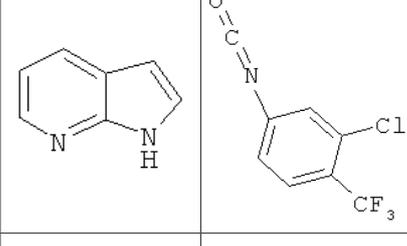
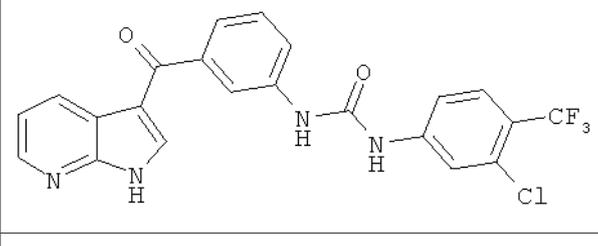
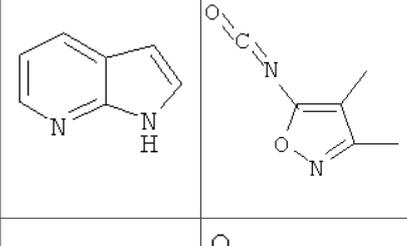
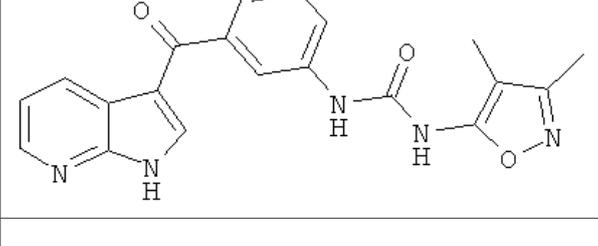
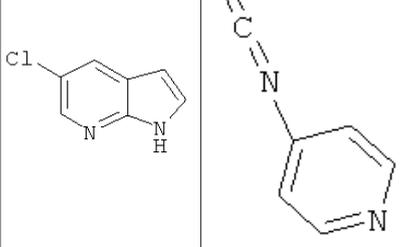
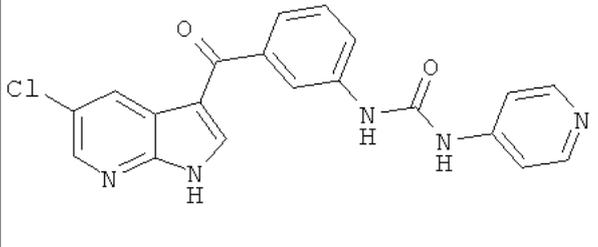
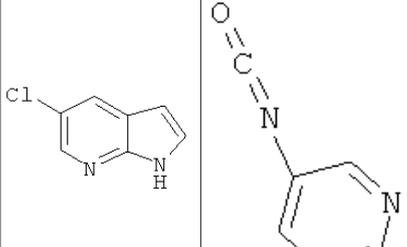
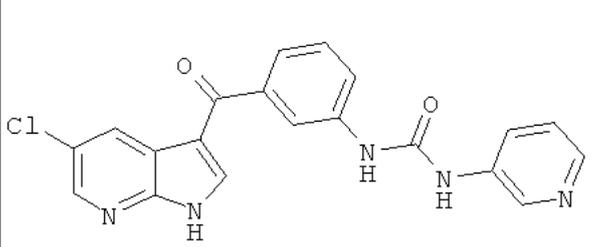
<p>P-1734</p>				<p>421,1</p>
<p>P-1735</p>				<p>427,1</p>
<p>P-1736</p>				<p>425,1</p>
<p>P-1737</p>				<p>493,1</p>
<p>P-1738</p>				<p>493,1</p>

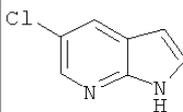
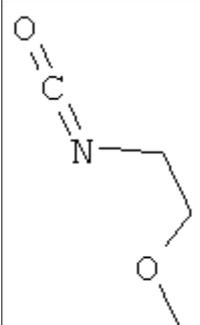
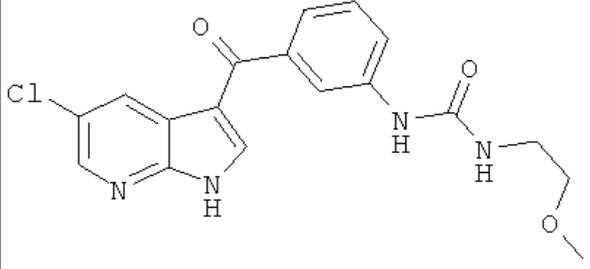
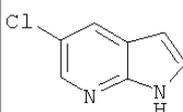
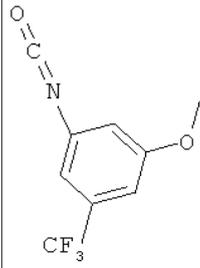
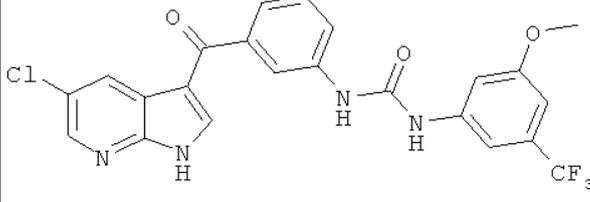
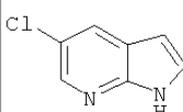
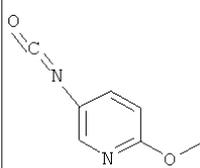
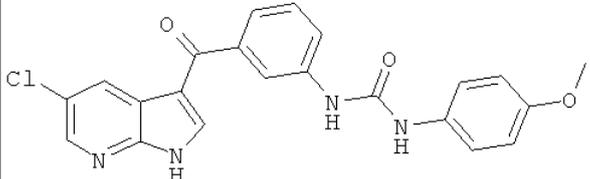
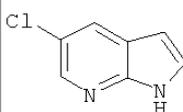
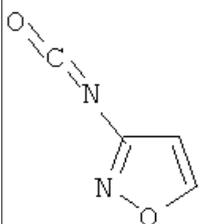
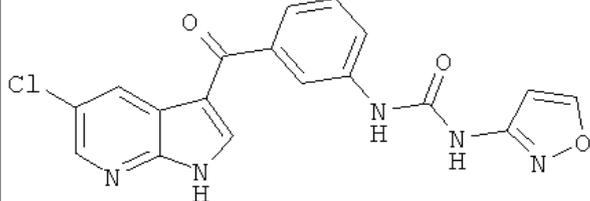
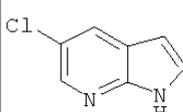
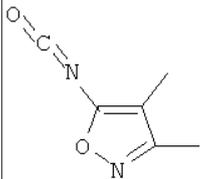
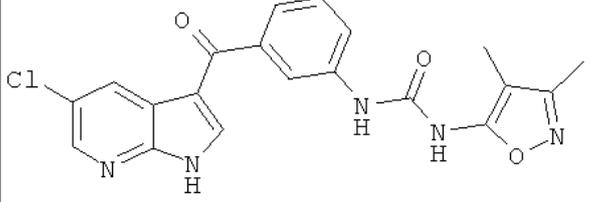
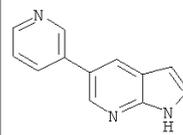
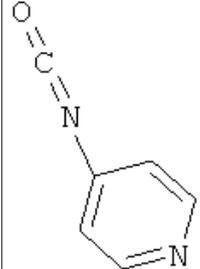
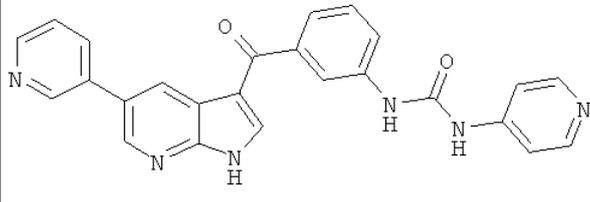
45

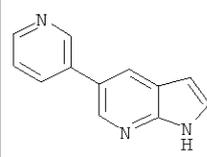
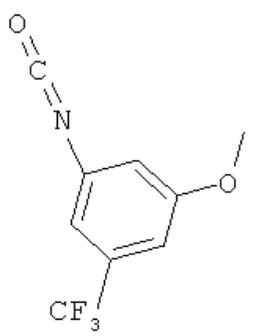
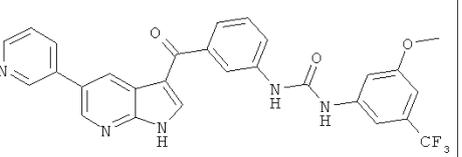
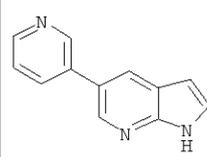
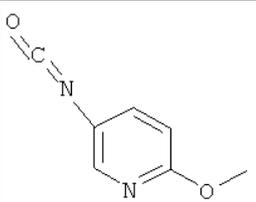
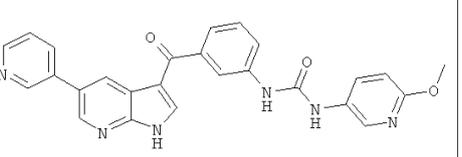
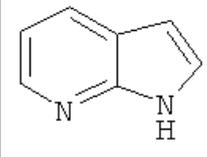
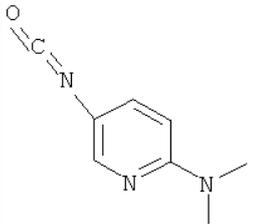
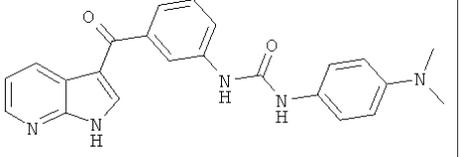
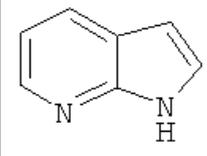
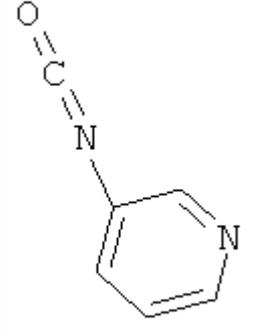
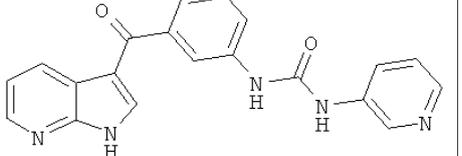
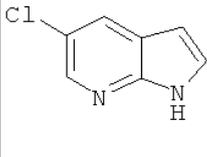
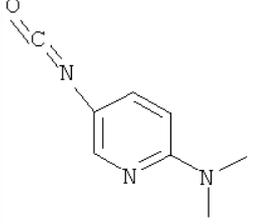
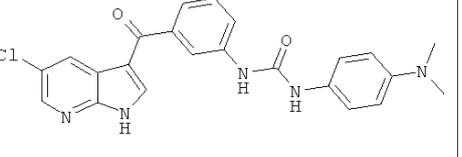
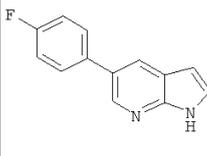
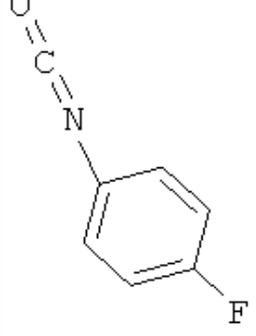
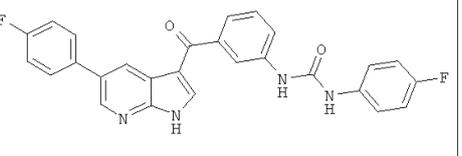
5	P-1739				493,1
10	P-1740				477,1
15	P-1741				463,1
20	P-1746				425,1
25	P-1747				459,1
30	P-1748				451,9
35	P-1749				463,9

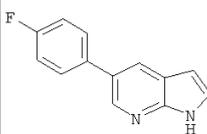
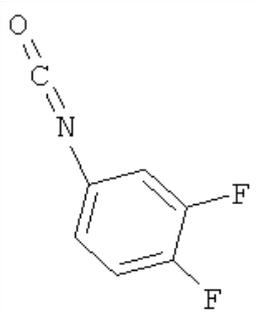
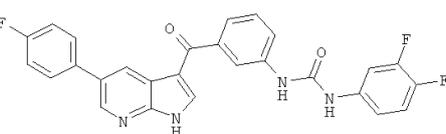
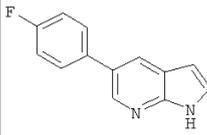
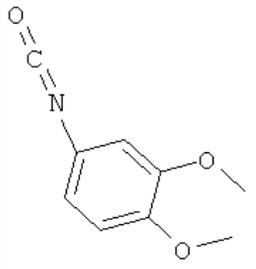
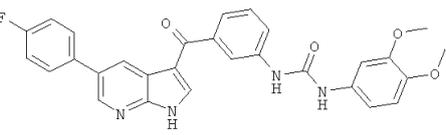
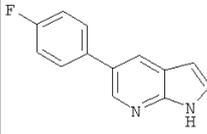
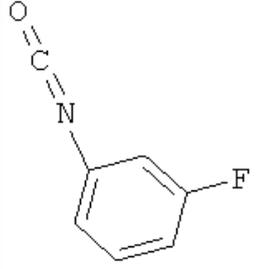
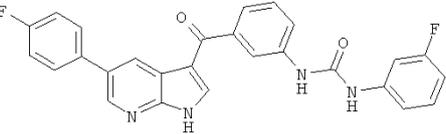
5	P-1750				467,9
10	P-1751				535,9
15	P-1752				553,2
20	P-1753				553,2
25	P-1754				523,5
30	P-1755				502,3
35	P-1756				447,9
40	P-1757				447,9

5	P-1758				465,1
10	P-1759				447,9
15	P-1760				358,3
20	P-1761				339,1
25	P-1762				455,1
30	P-1763				388,3

5	P-1764			348,3
10	P-1765			362,3
15	P-1766			459,1
20	P-1767			376,3
25	P-1770			392,3
30	P-1771			392,3
35				
40				

5	P-1772				373,1
10	P-1773				489,1
15	P-1774				421,9
20	P-1775				382,3
25	P-1776				410,3
30	P-1777				435,1
35					
40					

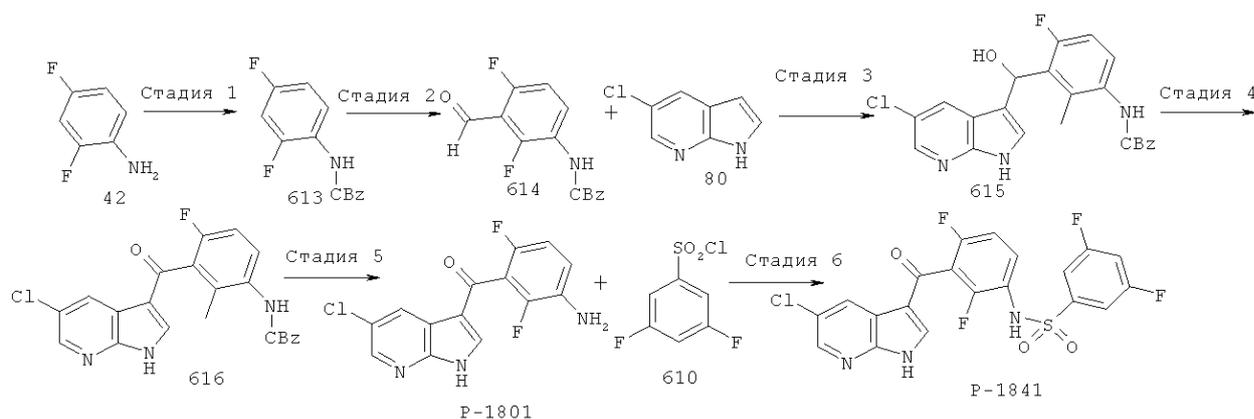
5	P-1778 			531,9
10	P-1779 			465,1
15	P-1780 			400,3
25	P-1781 			358,3
35	P-1782 			434,3
40	P-1816 			468,1
45				

5	P-1817				486,1
10	P-1818				510,2
15	P-1819				468,1

Пример 39: Синтез N-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3,5-дифторбензолсульфонамида Р-1841

Соединение Р-1841 синтезировали в шесть стадий из 2,4-дифторанилина 42, как показано на Схеме 67.

Схема 67



Стадия 1 - Получение бензинового эфира (2,4-дифторфенил)карбаминовой кислоты (613):

К 2,4-дифторанилину (42, 7,0 мл, 0,070 моль) в 100 мл дихлорметана добавляли пиридин (11 мл, 0,14 моль) и бензилхлорформиат (11,9 мл, 0,0834 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и раствором KHSO<sub>4</sub>. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>),

концентрировали и кристаллизовали из гексанов с получением соединения 613 (15,6 г,

85%).

Стадия 2 - Получение бензинового эфира (2,4-дифтор-3-формилфенил)карбаминовой кислоты (614);

В круглодонную колбу добавляли бензиловый эфир (2,4-дифторфенил)карбаминовой кислоты (613, 3,83 г, 14,5 ммоль), в тетрагидрофуране (148 мл, 1,82 моль). Раствор охлаждали до -78°C и в течение 30 минут добавляли н-бутиллитий (1,60 М в гексане, 19,1 мл, 30,0 ммоль) с последующим добавлением N,N-диметилформамида (1,12 мл, 14,5 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и кристаллизовали из диэтилового эфира с получением соединения 614 (3,0 г, 71%).

Стадия 3 - Получение бензинового эфира {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}карбаминовой кислоты (615):

В круглодонную колбу добавляли 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (80, 0,524 г, 3,43 ммоль, полученный как описано в Примере 9) в метаноле (5,00 мл, 0,123 моль). Добавляли гидроксид калия (0,800 г, 14,2 ммоль) и бензиловый эфир (2,4-дифтор-3-формилфенил)карбаминовой кислоты (614, 1,02 г, 3,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и кристаллизовали из этилацетата с получением соединения 615 (710 мг, 46%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+$ =444.

Стадия 4 - Получение бензинового эфира [2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]карбаминовой кислоты (616):

В круглодонную колбу добавляли бензиловый эфир {2,4-дифтор-3-[гидрокси-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]фенил}карбаминовой кислоты (615, 1,01 г, 2,28 ммоль) в тетрагидрофуране (5,00 мл, 0,0616 моль). Порциями добавляли периодинан Десс-Мартина (1,20 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения 616 (914 мг, 91%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+$ =442.

Стадия 5 - Получение (3-амино-2,6-дифторфенил)-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (P-1801):

Бензиловый эфир [2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)фенил]карбаминовой кислоты (616, 800 мг, 1,81 ммоль) добавляли к 10 NaOH (15,00 мл) и нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом с получением соединения P-1801 (450 мг, 81%).

Стадия 6 - Получение Н-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3,5-дифторбензолсульфонамида (P-1841)

В реакционном сосуде для микроволнового устройства объединяли (3-амино-2,6-дифторфенил)-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-1801, 50 мг, 0,16 ммоль, полученный как описано в Примере ???), 3,5-дифторбензолсульфонилхлорид (610, 103 мг, 0,49 ммоль), пиридин (0,5 мл, 6,1820 моль) и тетрагидрофуран (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновом устройстве СЕМ при 300 ватт, 130°C в течение 10 минут.

Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический

слой собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Соединение (P-1841) выделяли с использованием колоночной хроматографии (диоксид кремния, гексан : этилацетат 70:30) с получением 36 мг (46%) соединения. МС=482,0.

5 Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 67, Стадия 6, с возможной заменой (3-амино-2,6-дифторфенил)-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона P-1801 на (3-амино-2,6-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон P-2021 (полученный в соответствии со Схемой 67, Стадии 1-5, с заменой 5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 80 на 1Н-пирроло[2,3-й]пиридин 94 на Стадии 3) и/или 3,5-дифторбензолсульфонилхлорида 610 на соответствующий

10 сульфонилхлорид. Следующие соединения получали этим способом:

N-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-изопропилбензолсульфонамид (P-1839),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-0913),

15 N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-нитробензолсульфонамид (P-1937),

N-{4-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенилсульфамоил]фенил}ацетамид (P-1938),

20 N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-метоксибензолсульфонамид (P-0958),

Метилловый эфир 5-[2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенилсульфамоил]фуран-2-карбоновой кислоты (P-1941),

Метилловый эфир 5-[2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенилсульфамоил]-2-метилфуран-3-карбоновой кислоты (P-1942),

25 [2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 5-оксазол-5-илтиофен-2-сульфоновой кислоты (P-1943),

[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 5-изоксазол-5-илтиофен-2-сульфоновой кислоты (P-1948),

30 N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-2,4-диметоксибензолсульфонамид (P-1951),

[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 2,5-диметилтиофен-3-сульфоновой кислоты (P-1952),

[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 2,5-диметилфуран-3-сульфоновой кислоты (P-1953),

35 N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-2-метилбензолсульфонамид (P-1954),

[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-сульфоновой кислоты (P-1955),

40 [2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]амид 2,4-диметилтиазол-5-сульфоновой кислоты (P-1956),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-трифторметилбензолсульфонамид (P-0931),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамид (P-1961),

45 N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-3-метилбензолсульфонамид (P-1962),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-оксазол-5-илбензолсульфонамид (P-1963),

- N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-2,5-диметоксибензолсульфонамид (P-1131),
- 2-Циано-N-[2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-1965),
- 5 3-Циано-N-[2,4-дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]бензолсульфонамид (P-1966),
- N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]-4-изопропилбензолсульфонамид (P-1968),
- [2,4-Дифтор-3-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)фенил]амид бензотиазол-6-сульфоновой кислоты (P-1969),
- 10 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-метоксибензолсульфонамид (P-2011),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]бензолсульфонамид (P-0885),
- 15 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид тиофен-2-сульфоновой кислоты (P-1267),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-метилбензолсульфонамид (P-1842),
- N-{4-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенилсульфамоил]
- 20 фенил}ацетамид (P-1905),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-метоксибензолсульфонамид (P-0983),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-трифторметилбензолсульфонамид (P-1599),
- 25 Метилловый эфир 5-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенилсульфамоил]фуран-2-карбоновой кислоты (P-1907),
- Метилловый эфир 5-[3-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенилсульфамоил]-2-метил-фуран-3-карбоновой кислоты (P-1908),
- [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 1,2-
- 30 диметил-1Н-имидазол-4-сульфоновой кислоты (P-1911),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2-фторбензолсульфонамид (P-1912),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-4-дифторметоксибензолсульфонамид (P-1916),
- 35 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2,4-диметоксибензолсульфонамид (P-1918),
- [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 2,5-диметилтиофен-3-сульфоновой кислоты (P-1919),
- [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 2,5-
- 40 диметилфуран-3-сульфоновой кислоты (P-1920),
- M-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2-метилбензолсульфонамид (P-1921),
- [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-сульфоновой кислоты (P-1922),
- 45 [3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]амид 2,4-диметилтиазол-5-сульфоновой кислоты (P-1923),
- N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2,4-дифторбензолсульфонамид (P-1926),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамид (P-1927),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-метилбензолсульфонамид (P-1928),

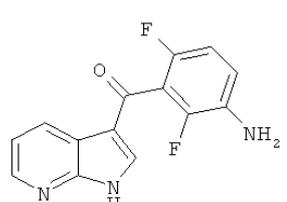
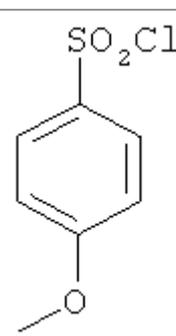
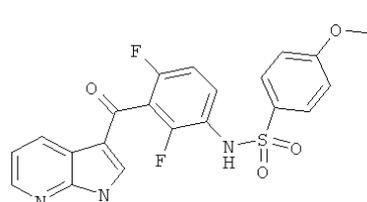
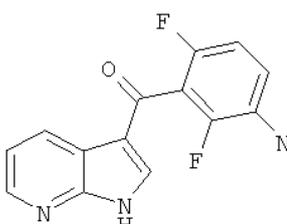
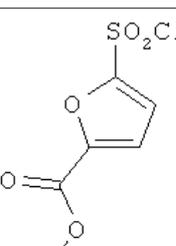
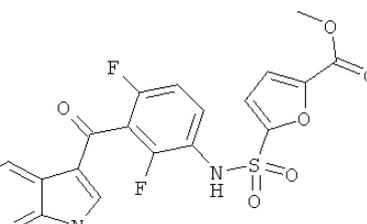
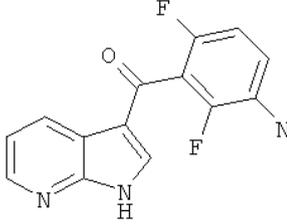
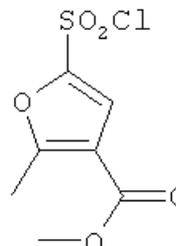
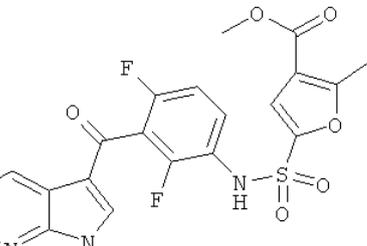
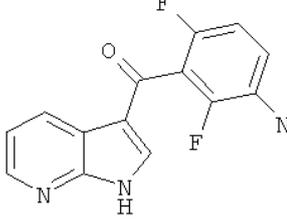
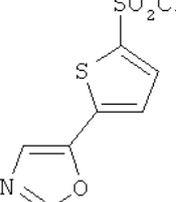
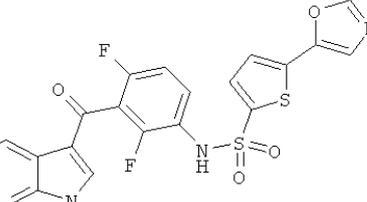
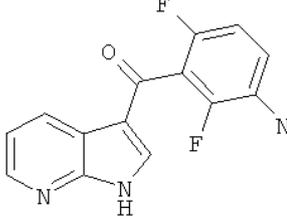
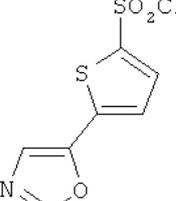
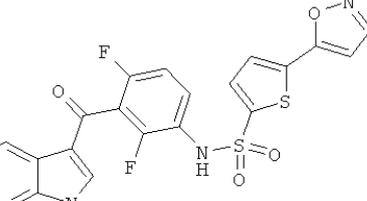
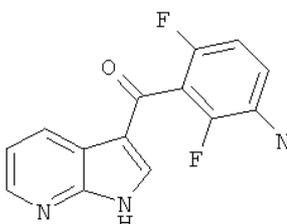
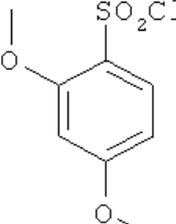
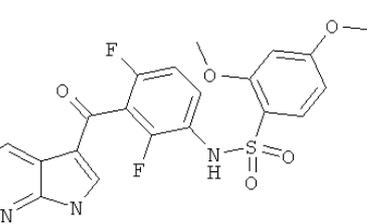
5 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2,5-диметоксибензолсульфонамид (P-1929),

N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-2-цианобензолсульфонамид (P-1931), и

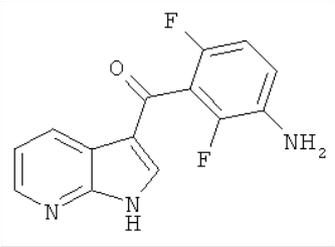
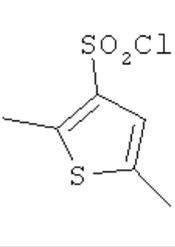
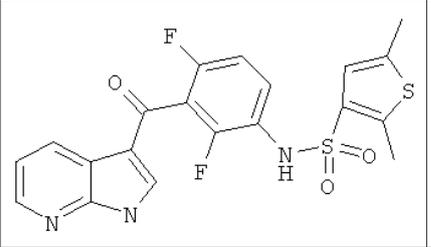
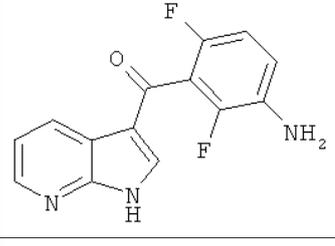
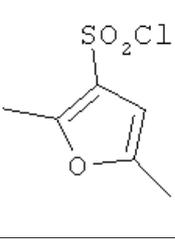
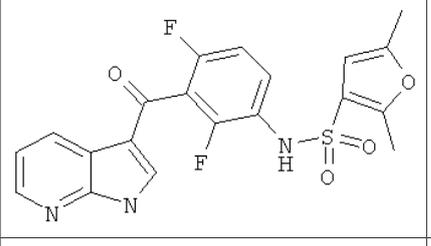
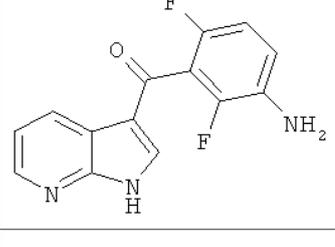
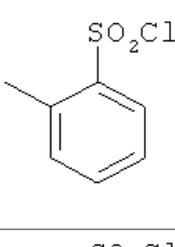
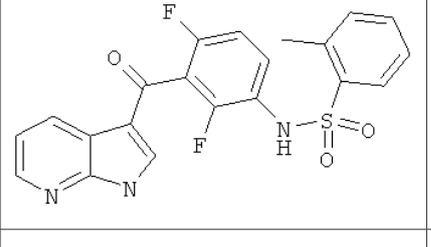
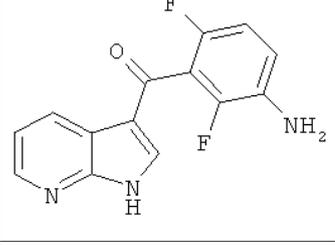
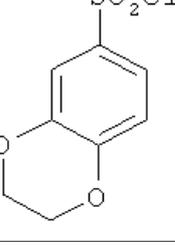
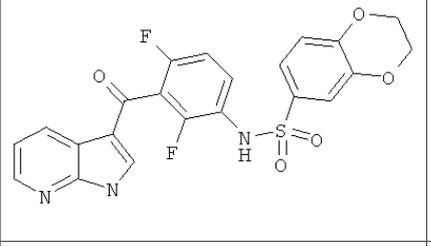
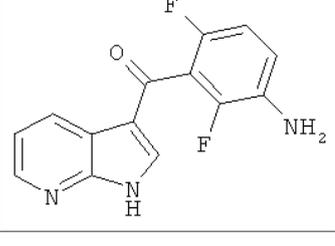
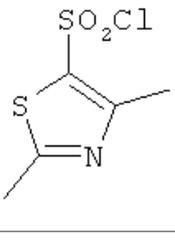
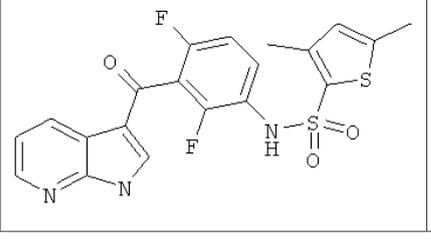
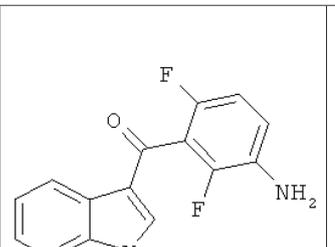
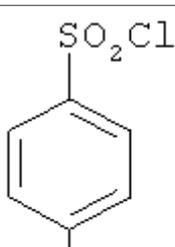
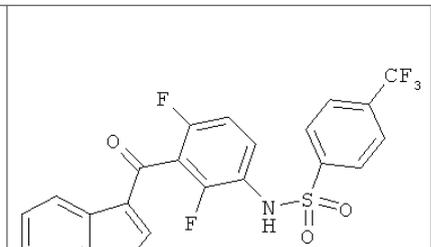
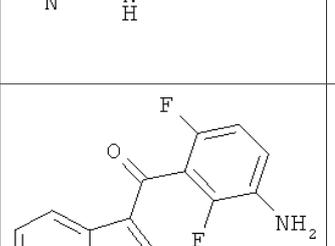
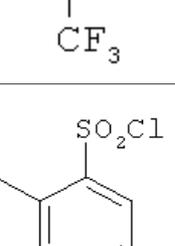
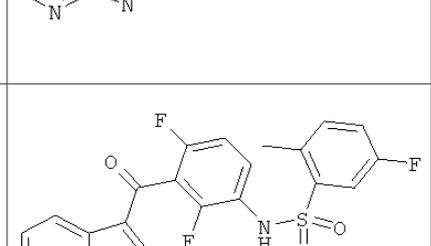
10 N-[3-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил]-3-цианобензолсульфонамид (P-1932).

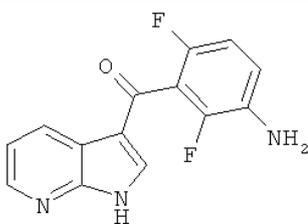
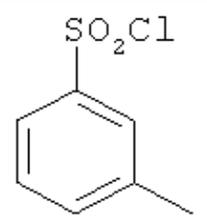
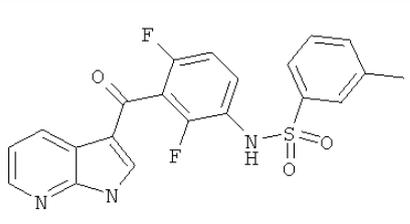
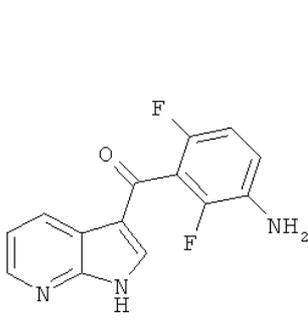
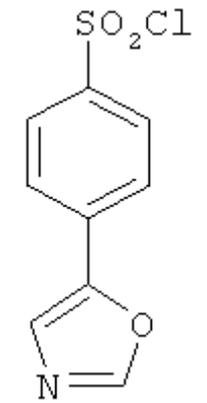
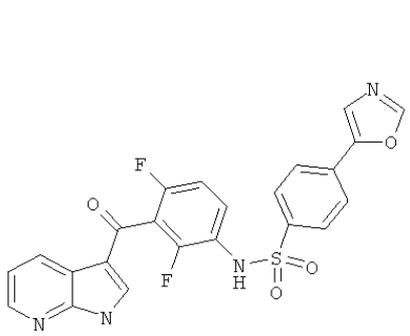
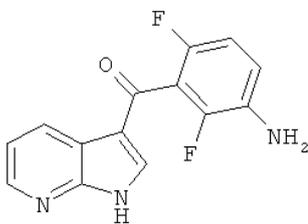
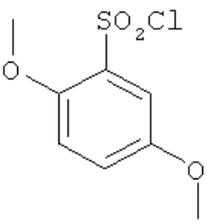
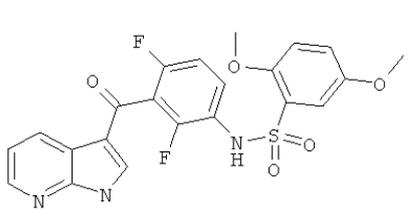
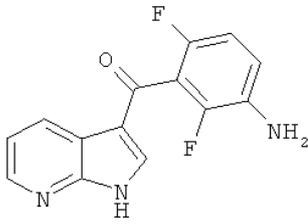
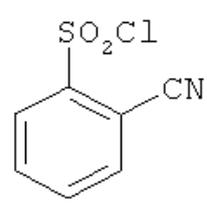
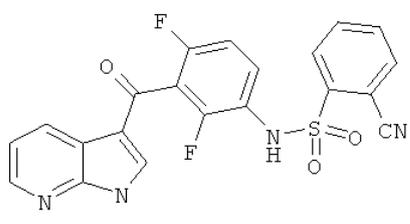
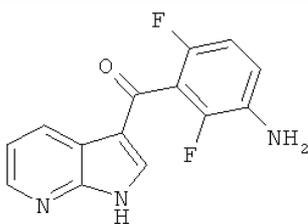
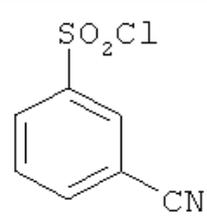
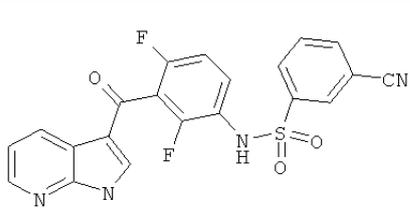
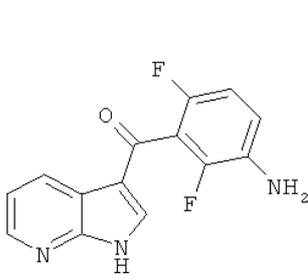
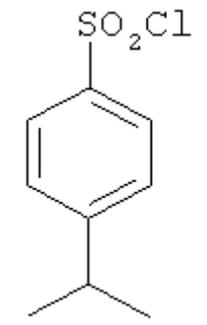
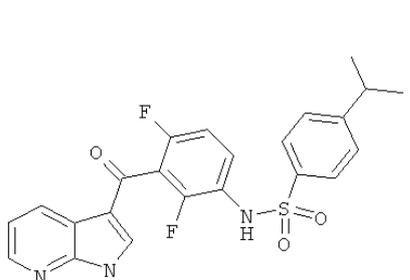
В следующей таблице представлен азаиндол (столбец 2) и сульфонилхлорид (столбец 3), используемые для получения целевого соединения (столбец 4). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

15	Азаиндол	Сульфонилхлорид	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
20				489,9
25				413,9
30				459,1
35				471,1
40				471,1
45				471,1

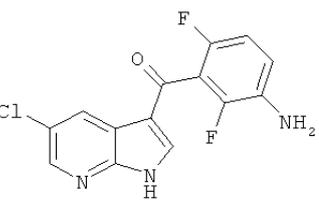
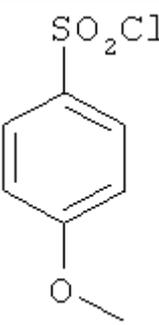
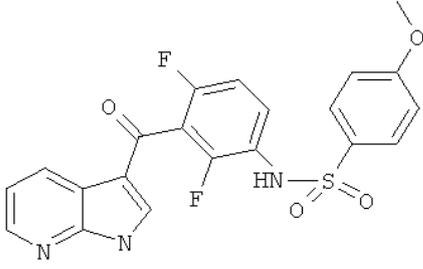
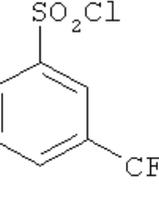
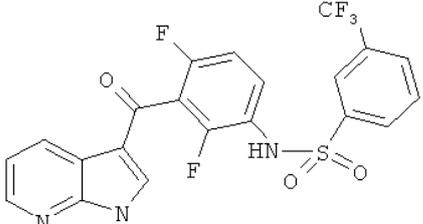
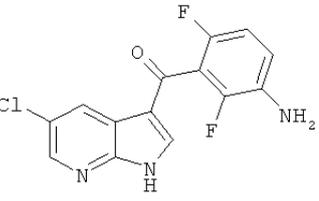
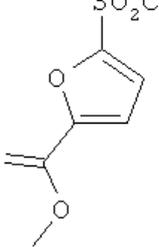
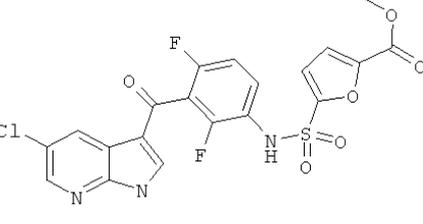
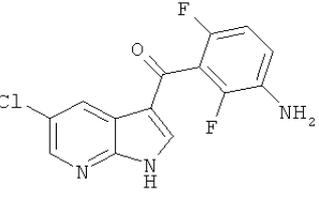
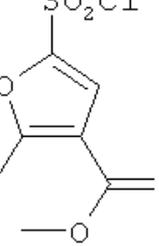
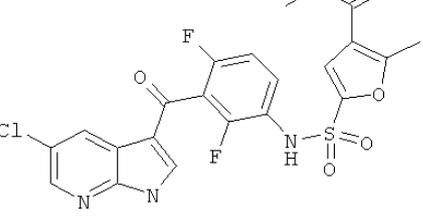
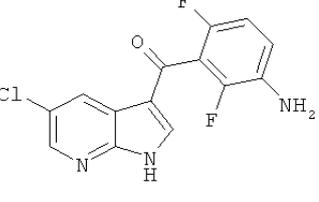
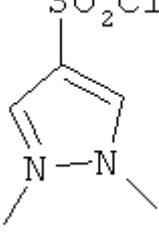
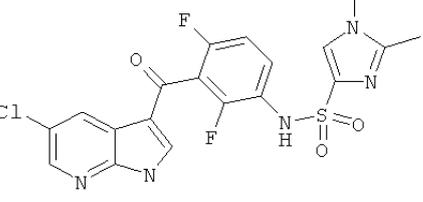
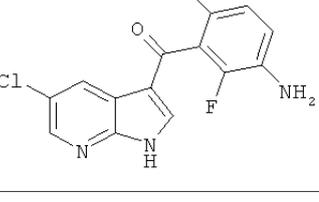
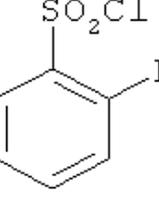
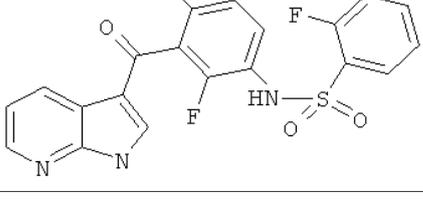
5	<p>P-0958</p> 			444,3
10 15	<p>P-1941</p> 			462,3
20	<p>P-1942</p> 			475,9
25 30	<p>P-1943</p> 			487,1
35	<p>P-1948</p> 			487,1
40	<p>P-1951</p> 			473,9

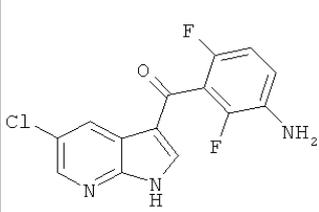
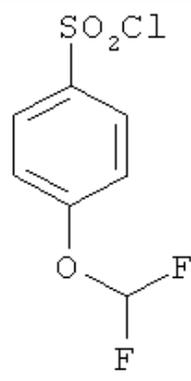
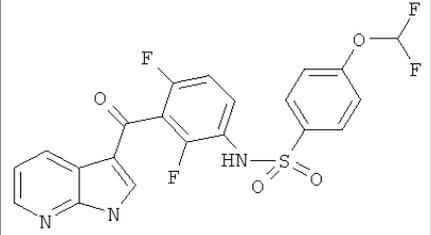
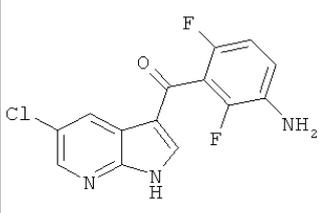
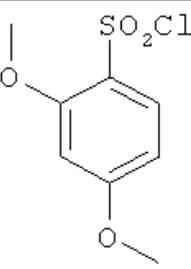
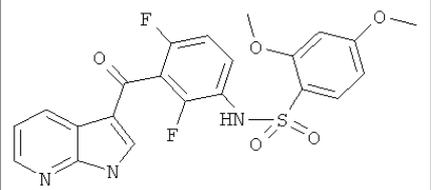
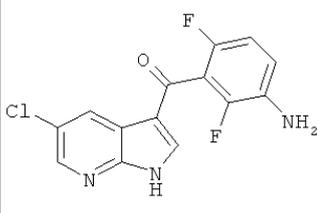
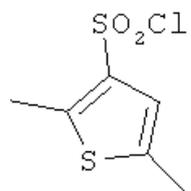
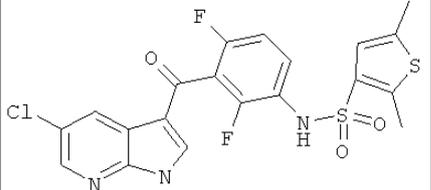
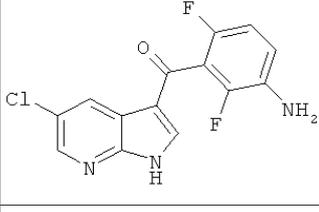
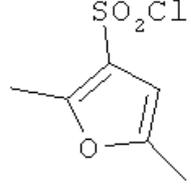
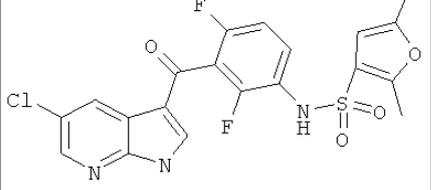
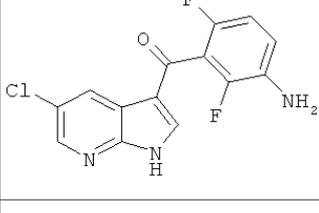
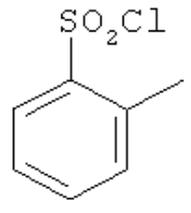
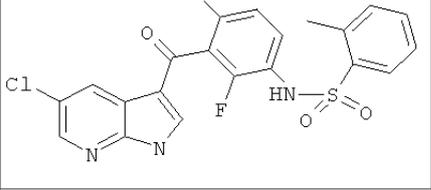
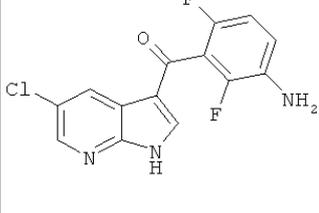
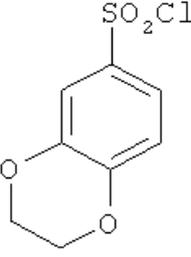
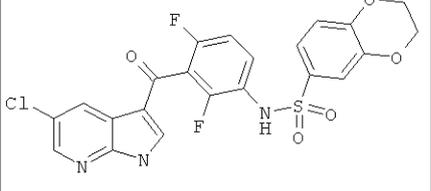
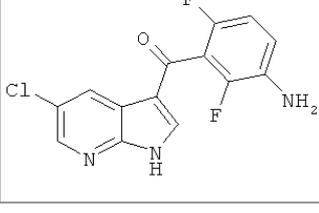
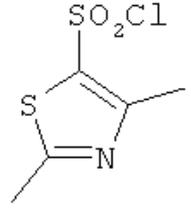
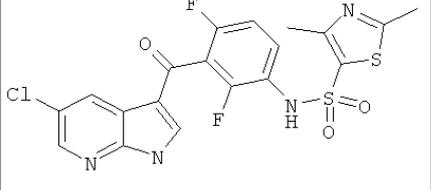
45

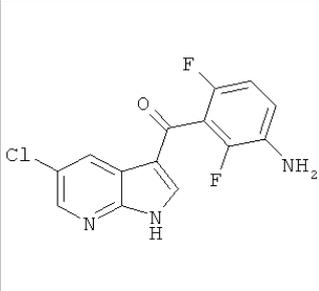
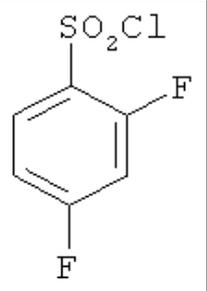
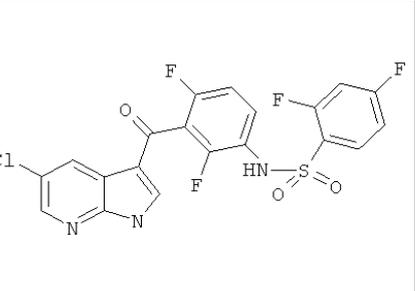
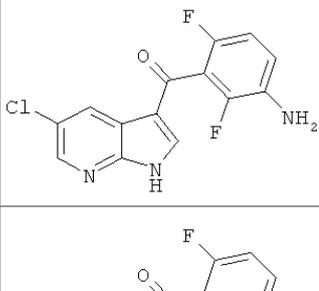
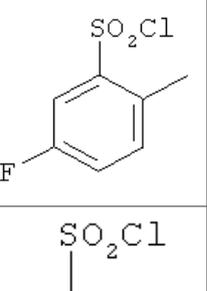
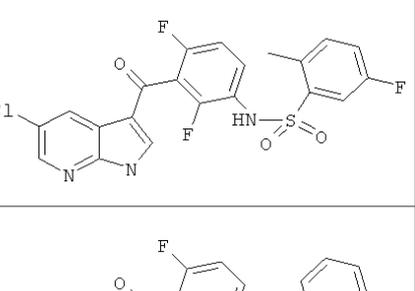
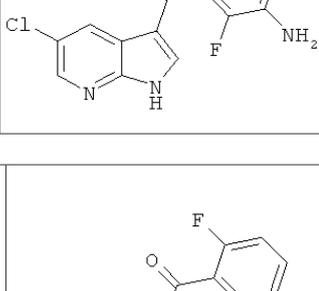
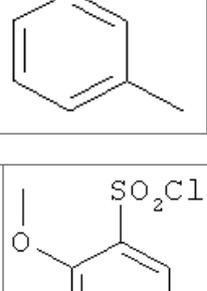
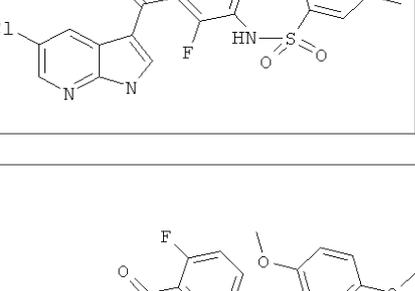
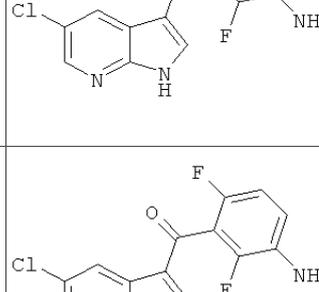
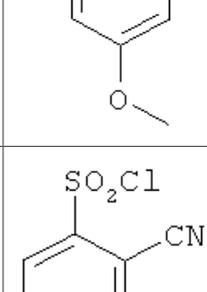
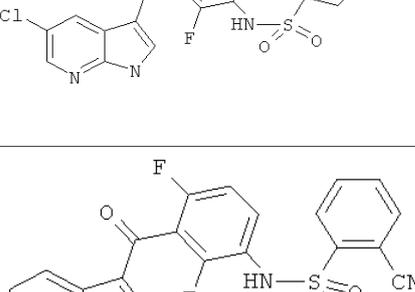
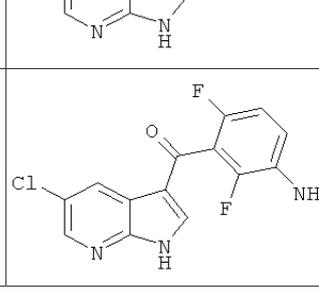
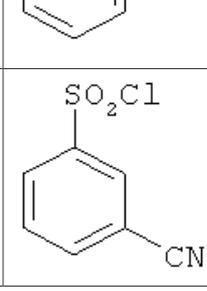
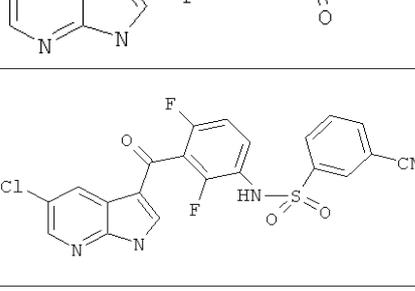
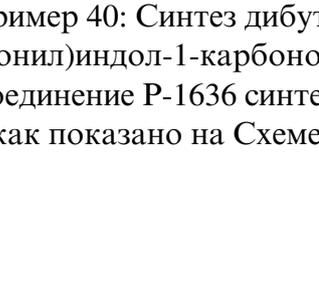
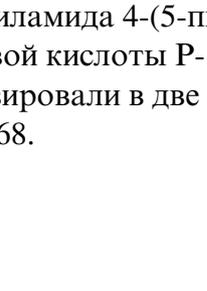
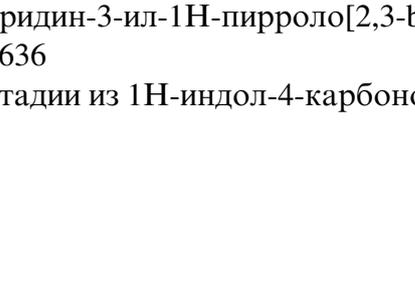
5	P-1952				447,9
10	P-1953				432,3
15	P-1954				427,9
20	P-1955				472,3
25	P-1956				448,7
35	P-0931				481,9
40	P-1961				445,9

5	<p>P-1962</p> 			427,9
10 15	<p>P-1963</p> 			481,1
20	<p>P-1131</p> 			473,9
25 30	<p>P-1965</p> 			439,1
35	<p>P-1966</p> 			439,1
40 45	<p>P-1968</p> 			456,3

5	P-1969				471,1
10 15	P-2011				477,9
20	P-0885				447,9
25	P-1267				453,9
30 35	P-1842				462,3
40 45	P-1905				505,1

5	<p>P-0983</p> 			477,9
10	<p>P-1599</p> 			515,9
20	<p>P-1907</p> 			496,3
25	<p>P-1908</p> 			509,9
35	<p>P-1911</p> 			466,3
40	<p>P-1912</p> 			465,9

5	P-1916				513,9
10					
15	P-1918				
20	P-1919				481,9
25	P-1920				465,9
30	P-1921				461,9
35					
40	P-1922				505,9
45	P-1923				483,1

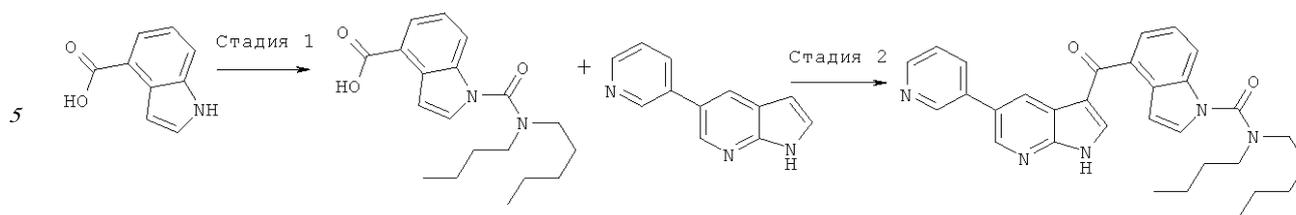
5	P-1926				483,9
10	P-1927				479,9
15	P-1928				461,9
20	P-1929				507,9
25	P-1931				473,1
30	P-1932				473,1

40 Пример 40: Синтез дибутиламида 4-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты P-1636

Соединение P-1636 синтезировали в две стадии из 1H-индол-4-карбоновой кислоты 611, как показано на Схеме 68.

45

Схема 68



Стадия 1 - Получение 1-дибутилкарбамоил-1H-индол-4-карбоновой кислоты (612):

10 К 1H-индол-4-карбоновой кислоте (611, 251 мг, 1,56 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 2,5 М н-бутиллитий в гексане (1,28 мл, 3,19 ммоль). Через 30 минут добавляли дибутилкарбамилхлорид (657 мг, 3,43 ммоль) и перемешивали в течение двух часов. Реакционный раствор гасили 1 М HCl (водн.) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным

15 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 10% этилацетата в гексане, с получением белого твердого вещества (612, 88 мг, 18%). МС(ИЭР)

[M-H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=315,1.

Стадия 2 - Получение дибутиламида 4-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1636):

20 К 1-дибутилкарбамоил-1H-индол-4-карбоновой кислоте (612, 78 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли тионилхлорид (25 мкл, 0,34 ммоль) и перемешивали в течение одного часа с последующим выпариванием на роторном испарителе для удаления растворителей с получением высушенного хлорангидрида, который растворяли

25 в дихлорметане для последующего применения. При этом 5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (89, 55 мг, 0,28 ммоль, полученный как описано в Примере 17) в дихлорметане (8 мл), смешивали с трихлоридом алюминия (215 мг, 1,6 ммоль) и перемешивали в течение одного часа с последующим добавлением высушенного хлорангидрида в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

30 температуре в течение ночи, затем гасили метанолом и удаляли все летучие вещества. Желаемое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 10%-ный метанол в дихлорметане, с получением твердого вещества (P-1636, 11 мг, 9%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=494,3.

35 Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 68, с заменой дибутилкарбамилхлорида на подходящий реагент на Стадии 1 и с возможной заменой 5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина 89 на 5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (см. Пример 17) на Стадии 2. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

40 [1-(Бутан-1-сульфонил)-1H-индол-4-ил]-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-1661),

Пентиламид 4-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1702),

Дипропиламид 4-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)индол-1-карбоновой кислоты (P-1722) и

45 Бутиламид 4-[5-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил]индол-1-карбоновой кислоты (P-1827).

В следующей таблице представлен реагент, используемый вместо дибутилкарбамилхлорида (столбец 2), и азаиндол (столбец 3), используемый для

получения целевого соединения (столбец 3). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 5 измеренная масса.

	Реагент на стадии 1	Азаиндол	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
5 10				459,2
15				452,3
20				466,3
25				468,3

30 Пример 41: Синтез 3-(3-бензилокси-2-хлор-6-фтор-бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина P-1852, (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона P-1853 и родственных соединений

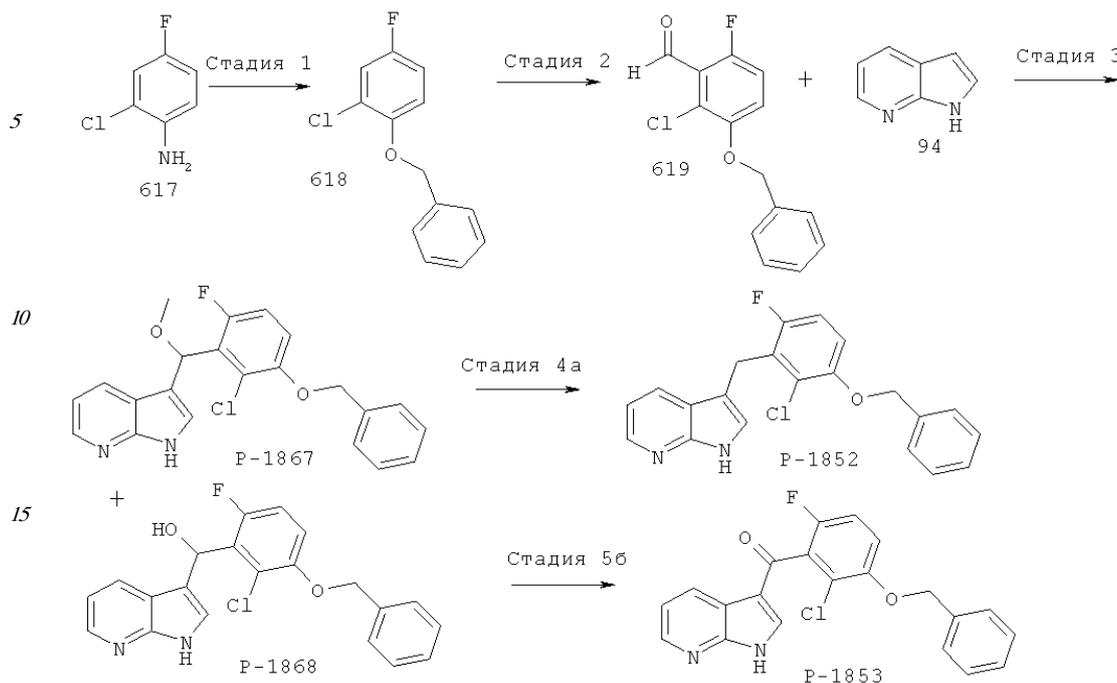
Соединения P-1852 и P-1853 синтезировали в четыре стадии из 2-хлор-4-фторфенола 617 и 1H-пирроло[2,3-b]пиридина 94, как показано на Схеме 67.

35

40

45

Схема 69



20 **Стадия 1 - Получение 1-бензилокси-2-хлор-4-фторбензола (618):**

К раствору 2-хлор-4-фторфенола (617, 7 г, 0,05 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре в течение 15 минут в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (1,8 г, 95% сухой порошок, 0,071 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси медленно добавляли бензилбромид (10 г, 0,060 моль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом, промывали соляной кислотой (10%), водой, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (618, 7,6 г, 60%).

30 **Стадия 2 - Получение 3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензальдегида (619):**

К раствору 1-бензилокси-2-хлор-4-фторбензола (618, 5,8 г, 0,024 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) медленно при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут в атмосфере азота добавляли 2,50 М н-бутиллитий (2,7 мл, 2,50 М в гексане, 0,029 моль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. К реакционной смеси затем добавляли N,N-диметилформамид (4,2 мл, 0,054 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом, промывали соляной кислотой (10%), водой, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (619, 2,1 г, 32%). МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=265,08$ .

Стадия 3 - Получение 3-[(3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (P-1867) и (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (P-1868);

Смесь 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (94, 0,5 г, 4 ммоль), 3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензальдегида (619, 1,3 г, 4,9 ммоль) и гидроксида калия (0,99 г, 18 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате и воде. Органический слой собирали и промывали рассолом. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения Р-1867 в виде белого твердого вещества (1,3 г, 70%, МС(ИЭР)  $[M+H]^+=397,16$ ), и соединения Р-1868 в виде не совсем белого твердого вещества (0,2 г, 10, МС(ИЭР)  $[M+H]^+=383,14$ ).

Стадия 4а - Получение 3-(3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (Р-1852):

Смесь 3-[(3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)метоксиметил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (Р-1867, 0,1 г, 0,2 ммоль), трифторуксусной кислоты (0,6 мл, 8 ммоль) и триэтилсилана (0,3 мл, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане, с получением соединения в виде не совсем белого твердого вещества (Р-1852, 62 мг, 70%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=367,16$ .

Стадия 4б - Получение (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (Р-1853):

К раствору (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (Р-1868, 65 мг, 0,17 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли периодиан Десс-Мартин (79 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане, с получением соединения в виде светло-желтого твердого вещества (Р-1853, 32 мг, 50%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=381,13$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 69, с возможной заменой 2-хлор-4-фторфенола 617 на 2,6-дифторфенол или 2,6-дихлорфенол, с возможной заменой бензилбромида на соответствующий замещенный бензилбромид, и с возможной заменой 1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 94 на соответствующий замещенный 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, Азаиндолы были приобретены или получены, как описано в Примерах 9 или 16. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

3-[2,6-Дихлор-3-(4-хлорбензилокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Р-1768),  
[2,6-Дихлор-3-(4-хлорбензилокси)фенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанол (Р-1769),

(3-Бензилокси-2,6-дифторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанол (Р-1802),  
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Р-1803),  
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Р-1804),  
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Р-1824),  
(3-Бензилокси-2,6-дифторфенил)-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанол (Р-1825),

3-[(3-Бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)метоксиметил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (Р-1867),

(3-Бензилокси-2-хлор-6-фторфенил)-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанол (Р-

1868),

[2-Хлор-3-(3-хлорбензилокси)-6-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-1869),

5 [2-Хлор-3-(4-хлорбензилокси)-6-фторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-1874),

3-[2,6-Дифтор-3-(пиридин-4-илметокси)бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1993) и

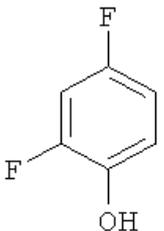
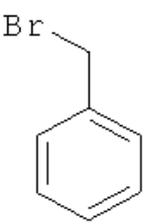
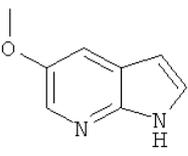
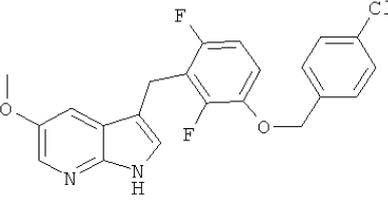
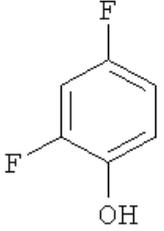
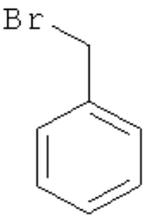
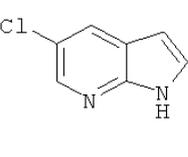
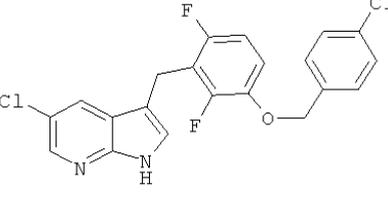
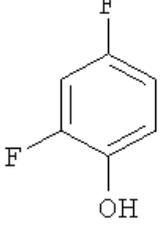
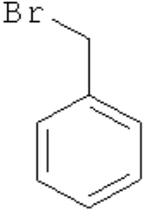
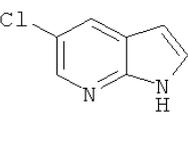
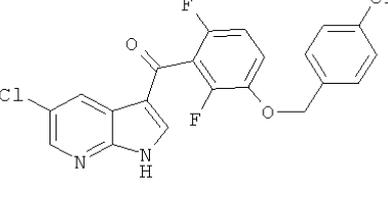
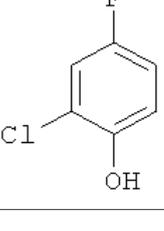
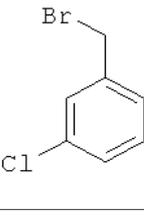
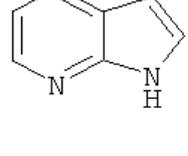
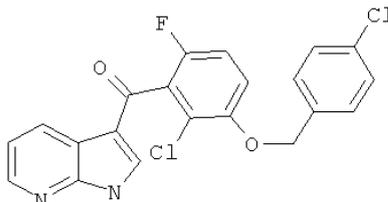
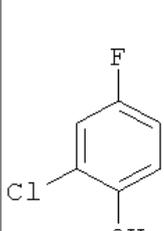
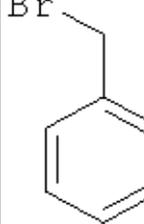
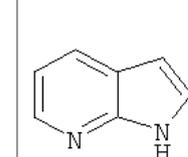
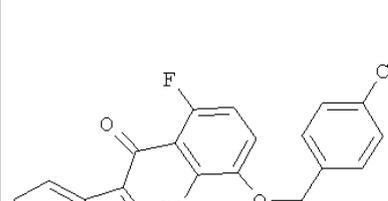
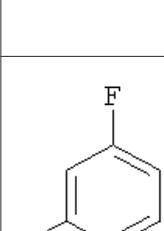
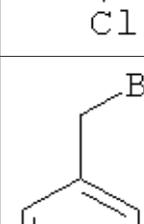
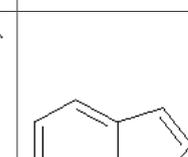
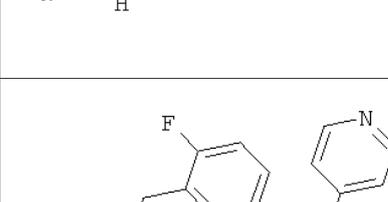
3-[3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2,6-дифторбензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (P-1992).

10 Фенол, бензилбромид и азаиндол, используемые соответственно на Стадиях 1, 2 и 3, приведены соответственно в столбцах 2, 3 и 4 следующей

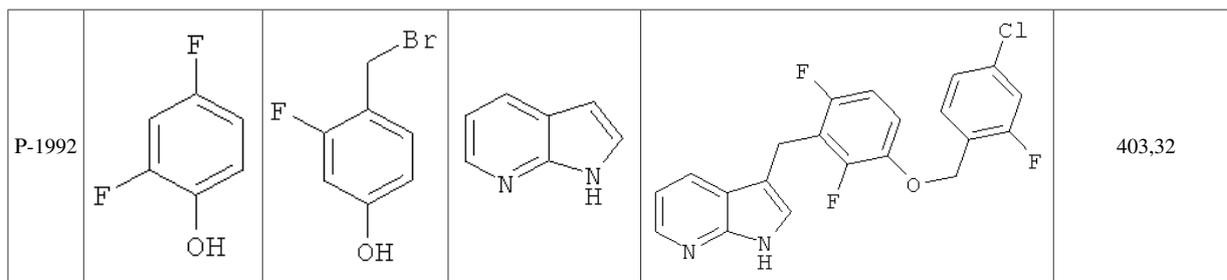
таблицы, с получением целевого соединения (столбец 5). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 6 измеренная масса.

	Фенол	Бензил-бромид	Азаиндол	Соединение	МС (ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
15 20					417,14
25 30					431,09
35					365,23
40					351,23

45

5	P-1804					381,26
10	P-1824					385,22
15	P-1825					399,21
20	P-1869					415,24
30	P-1874					415,23
35	P-1993					352,39

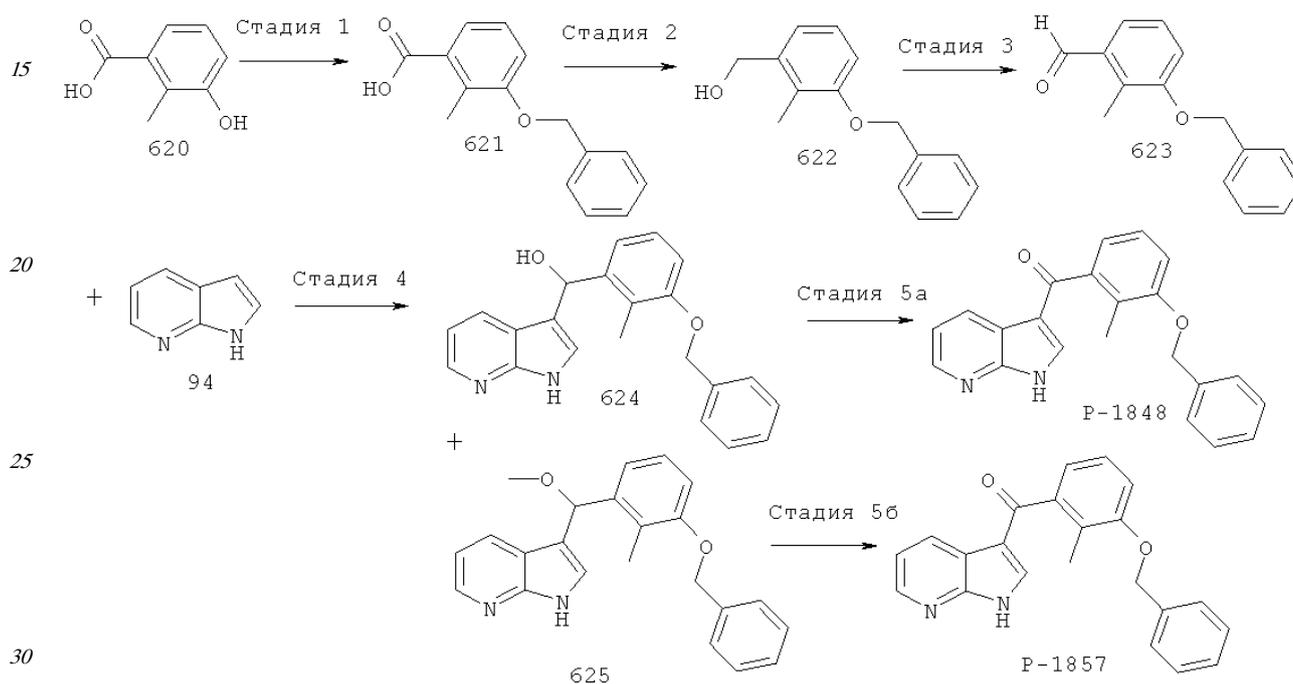
45



Пример 42: Синтез (3-бензилокси-2-метилфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) метанона P-1848 и 3-(3-бензилокси-2-метилбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина P-1857

Соединения P-1848 и P-1857 синтезировали в пять стадий из соединений 620 и 1H-пирроло[2,3-b]пиридина 94, как показано на Схеме 70.

Схема 70



Стадия 1 - Получение 3-бензилокси-2-метилбензойной кислоты (621):

К раствору 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (620, 5,0 г, 0,033 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) и N,N-диметилформамиде (50 мл) медленно в течение 30 минут добавляли гидрид натрия (4,4 г, в виде 60%-ной дисперсии в минеральном масле, 0,11 моль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси медленно добавляли бензилбромид (9,0 мл, 0,076 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали раствором хлорида аммония и гидроксида аммония (4:1), рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (621, 5,8 г, 73%).

Стадия 2 - Получение (3-бензилокси-2-метилфенил) метанола (622):

К раствору 3-бензилокси-2-метилбензойной кислоты (621, 3,0 г, 0,012 моль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям при 0°C в течение 5 минут добавляли алюмогидрид лития (25 мл, 1 М раствор в тетрагидрофуране, 0,025 моль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. После

добавления декагидрата сульфата натрия (20,0 г, 0,062 моль) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Белое твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое соединение дополнительно промывали смесью гексана и дихлорметана (9:1) и сушили в условиях глубокого вакуума (622, 2,8 г, 91%).

5 Стадия 3 - Получение 3-бензилокси-2-метилбензальдегида (623);

К раствору (3-бензилокси-2-метилфенил)метанола (622, 627 мг, 2,75 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C добавляли периодинан Десс-Мартина (2,9 г, 6,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 минут. Реакционную смесь гасили раствором насыщенного тиосульфата натрия, экстрагировали  
10 этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (623, 0,55 г, 84%).

Стадия 4 - Получение (3-бензилокси-2-метилфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (624) и 3-[(3-бензилокси-2-метилфенил)-метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]  
15 пиридина (625);

Смесь 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (94, 0,33 г, 2,8 ммоль), 3-бензилокси-2-метилбензальдегида (623, 0,55 г, 2,4 ммоль) и гидроксида калия (0,39 г, 6,1 ммоль) в метаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов.  
20 Реакционную смесь выливали в воду и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения 624 в виде  
25 не совсем белого твердого вещества (330 мг, 39%, МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 345,29$ , и соединения 625 в виде белого твердого вещества (24 мг, 3%, МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 359,30$ ).

Стадия 5a - Получение (3-бензилокси-2-метилфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (P-1848);

К раствору (3-бензилокси-2-метилфенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола  
30 (624, 0,12 г, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C добавляли периодинан Десс-Мартина (0,37 г, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 минут, затем гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток промывали смесью этилового эфира и  
35 гексанов (1:1) с получением соединения в виде желтого твердого вещества (P-1848, 108 мг, 90%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 343,22$ .

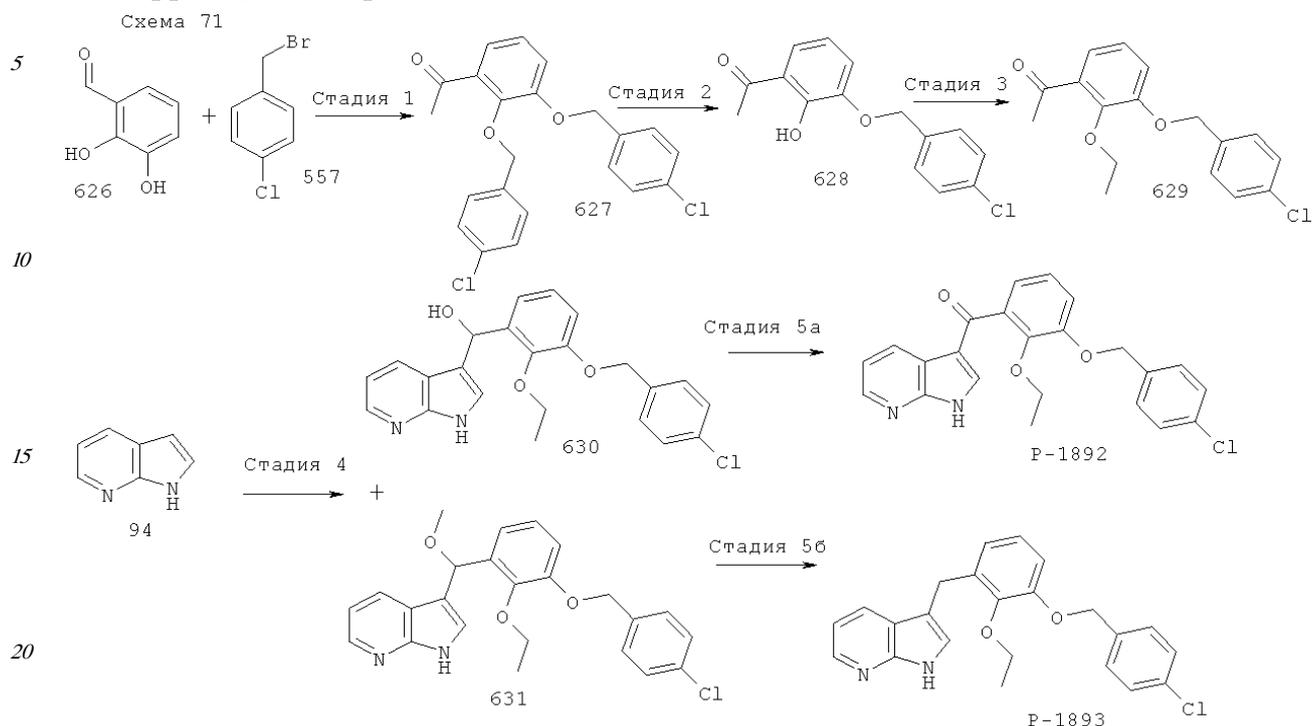
Стадия 5b - Получение 3-(3-бензилокси-2-метилбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (P-1857):

Смесь 3-[(3-бензилокси-2-метилфенил)метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина  
40 (625, 24 мг, 0,067 ммоль), трифторуксусной кислоты (1 мл, 13 ммоль) и триэтилсилана (2 мл, 12,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток промывали смесью этилового эфира и  
45 гексанов (1:1) с получением соединения в виде желтого твердого вещества (P-1857, 17 мг, 75%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 329,24$ .

Пример 43: Синтез [3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола P-1892 и 3-[3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]-1H-пирроло[2,3-b]

## пиридина P-1893

Соединения P-1892 и P-1893 синтезировали в пять стадий из соединений 626, 557 и 1H-пирроло[2,3-b]пиридина 94, как показано на Схеме 71.



**Стадия 1 - Получение 2,3-бис-(4-хлорбензилокси)бензальдегида (627):**

К раствору 2,3-дигидроксibenзальдегида (626, 2,0 г, 14,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (0,52 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси затем добавляли 4-хлорбензилбромид (557, 2,7 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. К реакционной смеси добавляли N,N-диметилформамид (50 мл) и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде не совсем белого твердого вещества (627, 2,3 г, 46%).

**Стадия 2 - Получение 3-(4-хлорбензилокси)-2-гидроксibenзальдегида (628):**

К магнию (0,098 г, стружки, 4,0 ммоль) в смеси безводного диэтилового эфира (20 мл) и бензола (20 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (0,10 мл, 2,0 ммоль). После начала реакции начинали перемешивание и бром продолжали добавлять до завершения. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до почти полного обесцвечивания раствора. После охлаждения реакционную смесь медленно при комнатной температуре при интенсивном перемешивании добавляли к раствору 2,3-бис-(4-хлорбензилокси)бензальдегида (627, 0,78 г, 2,0 ммоль) в бензоле (60 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали с обратным холодильником в течение 36 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали бензолом, затем в течение 30 минут кипятили в соляной кислоте (100 мл, 1,0 M). После охлаждения раствор экстрагировали дихлорметаном.

Органический слой промывали рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали не совсем белое твердое вещество (628, 0,32 мг, 60%). МС(ИЭР) [М-Н]=261,25.

Стадия 3 - Получение 3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксibenзальдегида {629}:

5 К смеси 3-(4-хлорбензилокси)-2-гидроксибензальдегида (110 мг, 0,42 ммоль), карбоната калия (150 мг, 1,1 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) при комнатной температуре добавляли йодэтан (0,2 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при 98°C в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в раствор насыщенного хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали рассолом и  
10 сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали светло-желтое твердое вещество (629, 116 мг, 95%).

Стадия 4 - Получение [3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-3-ил)метанола (630) и 3-{[3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]метоксиметил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (631):

15 Смесь 1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (94,26 мг, 0,22 ммоль), 3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксibenзальдегида (629, 54 мг, 0,19 ммоль) и гидроксида калия (30 мг, 0,46 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический  
20 слой собирали, промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения 630 в виде не совсем белого твердого вещества (20 мг, 26%, МС(ИЭР) [М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=409,32) и соединения 631 в виде не совсем белого твердого вещества (44 мг, 56%, МС(ИЭР) [М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=423,33).

25 Стадия 5а - Получение [3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-3-ил)метанола (Р-1892):

К раствору [3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил) метанола (630, 20 мг, 0,05 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при 0°C добавляли  
30 периодинан Десс-Мартина (52 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток промывали смесью этилового эфира и гексанами (1:1) с получением соединения в виде желтого  
35 твердого вещества (Р-1892, 15 мг, 75%). МС(ИЭР) [М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=407,38.

Стадия 5б - Получение 3-[3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксibenзил]-1Н-пирроло[2,3-б] пиридина (Р-1893):

Смесь 3-{[3-(4-хлорбензилокси)-2-этоксифенил]метоксиметил}-1Н-пирроло[2,3-б] пиридина (631, 44 мг, 0,1 ммоль), трифторуксусной кислоты (1 мл, 13 ммоль) и триэтилсилана (2 мл, 12,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали с обратным  
40 холодильником в течение 4 часов. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток промывали смесью этилового эфира и гексанов (1:1) с получением соединения в виде желтого твердого  
45 вещества (Р-1893, 40 мг, 98%). МС(ИЭР) [М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=393,39.

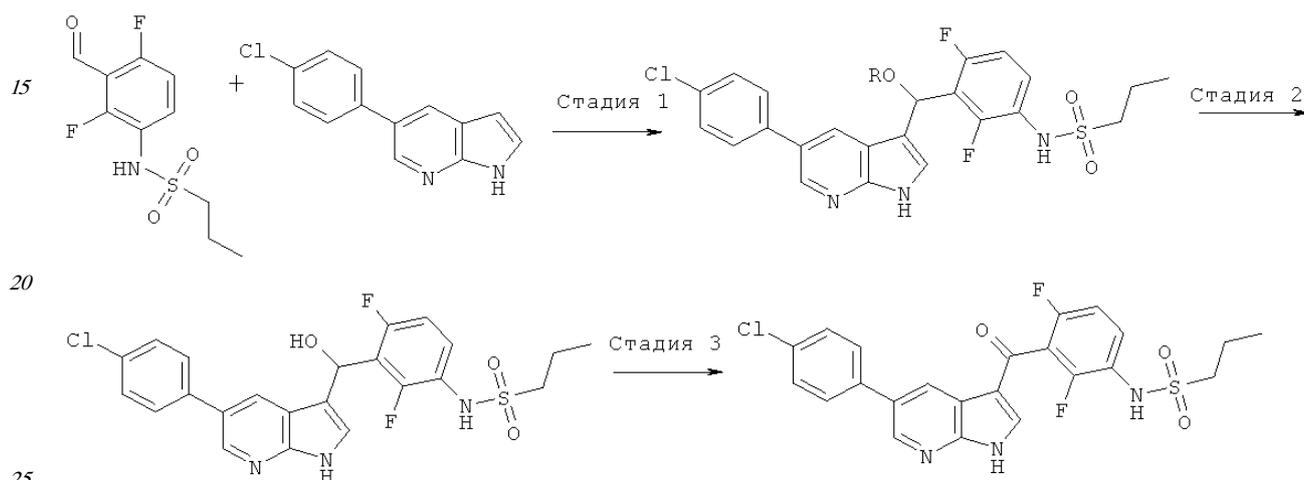
[3-(4-Хлорбензилокси)-2-метоксифенил]-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (Р-1891), [3-(4-хлорбензилокси)-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)]-(1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-3-ил)метанон (Р-2076) и [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-этоксифенил]-(5-метокси-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанон (Р-2016) получали в соответствии с

протоколом, представленным на Схеме 71, с заменой йодэтана на йодметан на Стадии 3 с получением Р-1891, или с заменой йодэтана на 2-йод-1,1,1-трифторэтан на Стадии 3 с получением Р-2076, или с заменой 4-хлорбензилбромида 557 на 4-хлор-2-фторбензилбромид на Стадии 1 и 7-азаиндола 94 на 5-метокси-7-азаиндол на Стадии 4 с получением Р-2016. МС(ИЭР)  $[M+H]^+$  = 393,4 (Р-1891), 461,08 (Р-2076) и 455,2 (Р-2016).

Пример 44. Синтез {3-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил}амида пропан-1-сульфоновой кислоты Р-0956

Соединение Р-0956 синтезировали в три стадии из 5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 514 и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты 73, как показано на Схеме 72.

Схема 72



Стадия 1 - Получение (3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]гидроксиметил}-2,4-дифторфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (632) и (3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]метоксиметил}-2,4-дифторфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (633);

К суспензии 5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (514, 64,9 г, 158 мМ, полученного как описано в Примере 17) и (2,4-дифтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (73, 90,4 г, 191 мМ, полученного как описано в Примере 7) в метаноле на водяной бане добавляли гидроксид калия (128,8 г, 1,28 М). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре и затем доводили до рН 7 с использованием 4 н. соляной кислоты. Полученную смесь упаривали в вакууме для удаления метанола и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного масла. Неочищенное масло растирали со смесью метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ)/гептан (3:1) с получением смеси твердых веществ 632 и 633 (1:3), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2 - Получение (3-{[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]гидроксиметил}-2,4-дифторфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (632):

К раствору 632 и 633 (приблизительно 315 мМ) в уксусной кислоте добавляли 48%-ную бромистоводородную кислоту (конечная 8%). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем упаривали в вакууме. Неочищенный остаток поглощали равными объемами этилацетата и воды и доводили до рН 7 с помощью твердого карбоната калия. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом

натрия и упаривали в вакууме с получением 632 в виде вязкого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

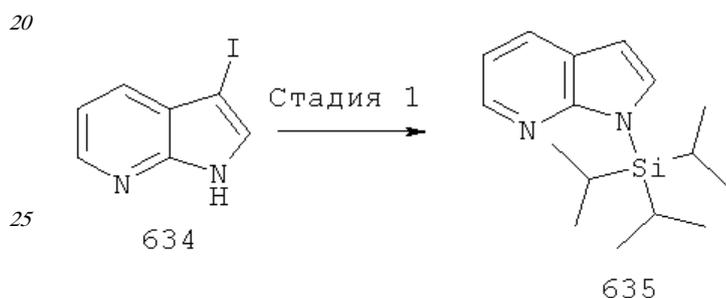
Стадия 3 - Получение {3-[5-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил]-2,4-дифторфенил} амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-0956):

5 К раствору 632 (приблизительно 386 мМ) в 1,4-диоксане добавляли 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон (83,8 г, 502 мМ), затем воду (конечная 4,8%). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем гасили одним объемом насыщенного бикарбоната натрия. Смесь упаривали в вакууме для удаления 1,4-диоксана и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические  
10 слои сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали на колонке силикагеля смесью дихлорметан/метанол/гидроксид аммония (94:5:1) в качестве элюента с получением P-0956 (выход приблизительно 50% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества.

Пример 45: Синтез 3-йод-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 635  
15 3-Йод-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 635 синтезировали в одну стадию из 3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 634, как показано на Схеме 73.

Схема 73

Схема 73



Стадия 1 - Получение 3-йод-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина {635}.

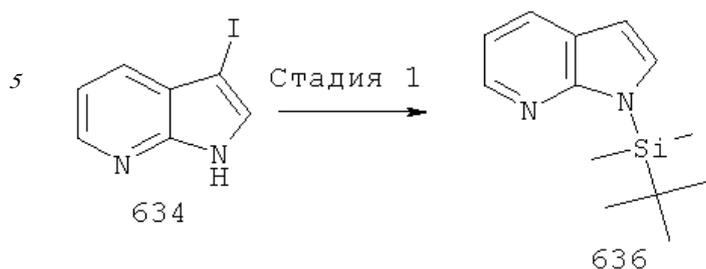
30 3-Йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 634 (2,00 г, 8,20 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл). Добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 390 мг, 9,8 ммоль). Через 20 минут по каплям добавляли триизопропилсилилхлорид (1,74 мл, 8,20 ммоль). Через 1,5 часа реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным  
35 бикарбонатом натрия и рассолом. Органические части сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле, 0-25%-ный градиент этилацетата в гексане давали соединение 635 в виде белого твердого вещества (3,224 г, 98,2%). <sup>1</sup>H-ЯМР согласовывался с желаемым соединением.

Пример 46: Синтез 1-(трет-бутилдиметилсиланил)-3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина  
40 636

1-(трет-Бутилдиметилсиланил)-3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин 636 синтезировали в одну стадию из 3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 634, как показано на Схеме 74.

45

Схема 74



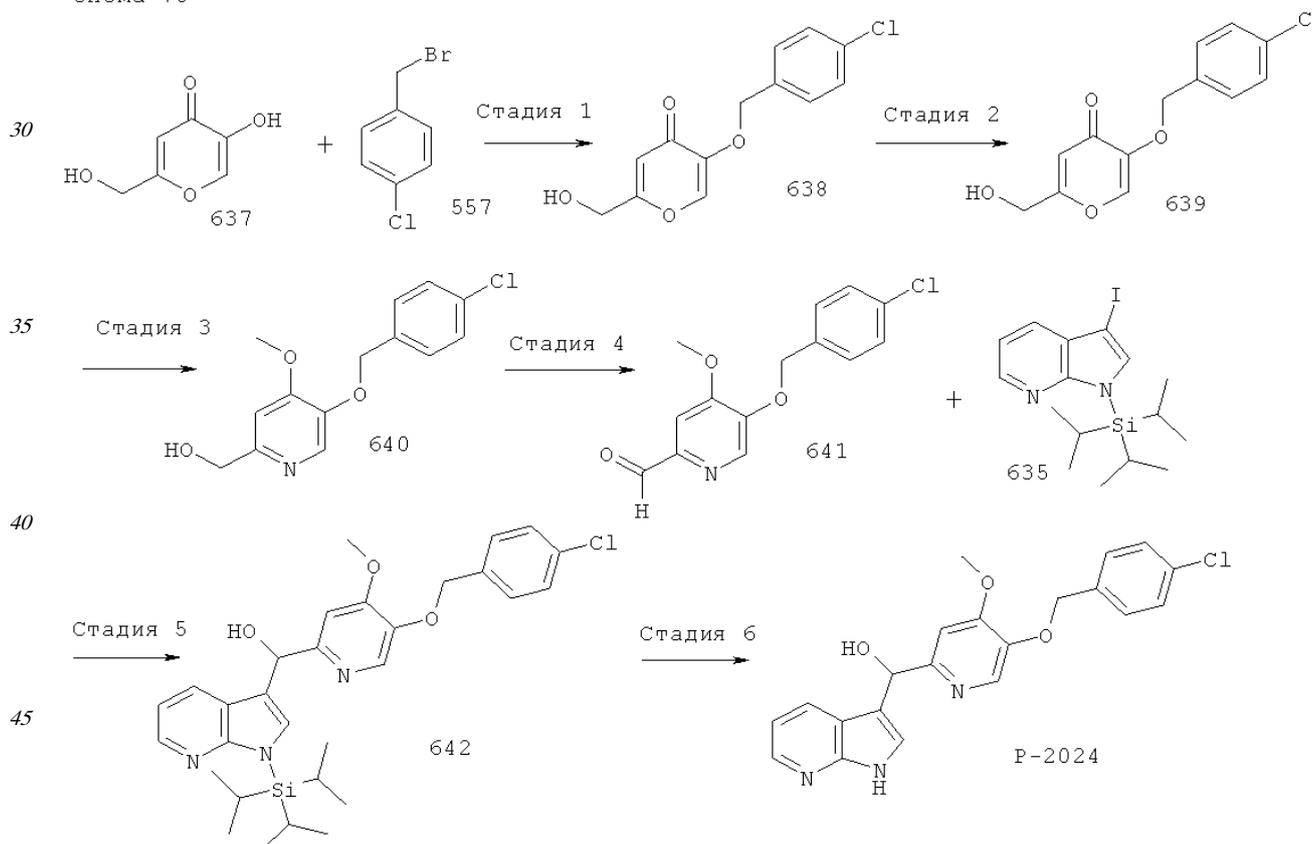
10 **Стадия 1 - Получение 1-(трет-бутилдиметилсиланил)-3-йод-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (636):**

3-Йод-1H-пирроло[2,3-б]пиридин 634 (1,11 г, 4,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (120 мл). Добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 0,13 г, 5,5 ммоль), затем трет-бутилдиметилсиланилхлорид (0,85 г, 5,5 ммоль).  
 15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением соединения в виде  
 20 белого твердого вещества (636, 100 мг, 15%).

Пример 47: Синтез [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)метанона Р-2024

[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)  
 25 метанон Р-2024 синтезировали в шесть стадий из койевой кислоты 3 и 3-йод-1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-б]пиридина 2, как показано на Схеме 75.

Схема 75



*Стадия 1 - Получение 5-(4-хлорбензилокси)-2-гидроксиметилпиран-4-она (638):*

Койевую кислоту (637, 5,00 г, 35,2 ммоль) и 4-хлорбензилбромид (557, 7,95 г, 38,7 ммоль) суспендировали в метаноле (40 мл) в запаянной пробирке объемом 80 мл. Добавляли гидроксид натрия в воде (12 М, 2,93 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Полученную суспензию концентрировали. Добавляли воду и смесь фильтровали и промывали водой с получением коричневого твердого вещества. Промывка минимальным количеством метанола на фильтре удаляла коричневое окрашивание. Выделяли белое твердое вещество (638, 7,58 г, 80%). <sup>1</sup>H-ЯМР согласовывался с желаемым соединением.

*Стадия 2 - Получение 5-(4-хлорбензилокси)-2-гидроксиметил-1H-пиридин-4-она (639):*

5-(4-Хлорбензилокси)-2-гидроксиметилпиран-4-он (638, 8,00 г, 3,00 ммоль) суспендировали в гидроксиде аммония (200 мл) в запаянной пробирке объемом 80 мл. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения реакцию смесь приводили к рН 10 с использованием 6 н. HCl с получением бежевого твердого вещества, которое собирали путем фильтрации (639, 7,8 г, 98%).

*Стадия 3 - Получение [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанола (640);*

5-(4-Хлорбензилокси)-2-гидроксиметил-1H-пиридин-4-он (639, 1,06 г, 3,99 ммоль) растворяли в метаноле (8,5 мл) и N,N-диметилформамиде (46 мл). Добавляли триметилсилилдиазометан в гексане (2,00 М, 3,99 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли дополнительное количество триметилсилилдиазометана в гексане (2,00 М, 3,99 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси метанол: дихлорметан с получением соединения (640, 79,8 мг, 72%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=280,4, 282,4.

*Стадия 4 - Получение 5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбальдегида (641):*

[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]метанол (640, 480 мг, 1,7 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (26 мл) и добавляли периодинан Десс-Мартина (909 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в условиях глубокого вакуума и затем выливали в раствор NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органические части сушили с безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексаны с получением желаемого соединения в виде белого порошка (641, 343 мг, 72%).

*Стадия 5 - Получение [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (642):*

3-Йод-1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (635, 180 мг, 0,450 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл), и реакцию смесь охлаждали до -20°C в атмосфере азота. Добавляли хлорид изопропилмагния в тетрагидрофуране (2,00 М, 0,243 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, в течение которого температура увеличилась до 0°C. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли 5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-карбальдегид (641, 80,0 мг, 0,288 ммоль) в тетрагидрофуране (0,75 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили метанолом и

адсорбировали на диоксиде кремния, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси метанол:дихлорметан с получением желаемого продукта (642, 94 мг, 59%).  $^1\text{H-NMR}$  согласовывался с желаемым соединением. МС (ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=552,4, 554,4, 555,4$ .

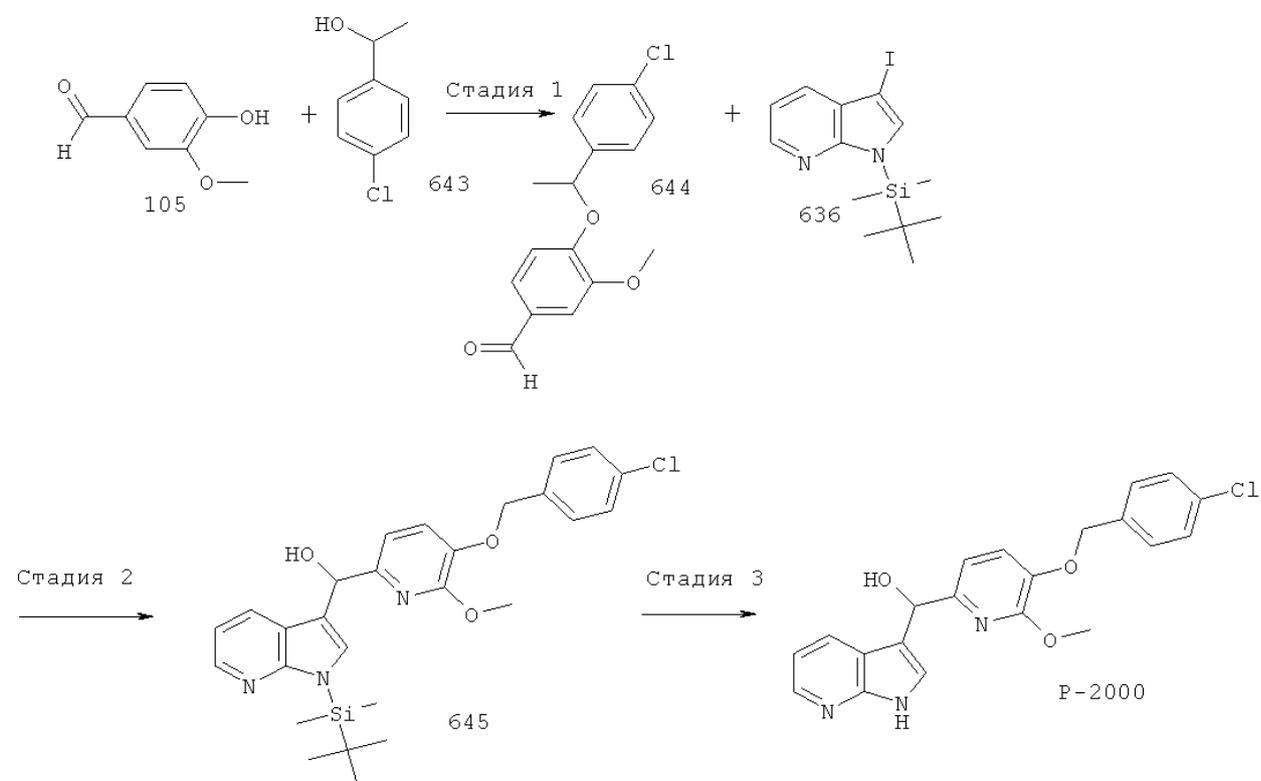
Стадия 6 - Получение [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]-(1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-3-ил)метанола (P-2024):

[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипиридин-2-ил]-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло [2,3-б]пиридин-3-ил)метанол (642, 60,0 мг, 0,11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2,00 мл). К реакционной смеси добавляли периодиан Десс-Мартина (55,3 мг, 0,13 ммоль) и ее перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали этилацетатом и насыщенным бикарбонатом натрия. Органические части сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси метанол:дихлорметан с получением желаемого соединения (P-2024, 10,7 мг, 25%).  $^1\text{H-NMR}$  согласовывался с желаемым соединением. МС(ИЭР)  $[\text{M}+\text{H}^+]^+=394,1,396,1$ .

Пример 48: Синтез 3-4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксибензил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридина P-2000

3-4-[1-(4-Хлорфенил)этокси]-3-метоксибензил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин P-2000 синтезировали в три стадии из ванилина 105, 4-хлорфенилметилкарбинола 643 и 1-(трет-бутилдиметилсиланил)-3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина 636, как показано на Схеме 76.

Схема 76



Стадия 1 - Получение 4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксибензальдегида {644}.

4-Хлорфенилметилкарбинол (643, 0,668 мл, 6,57 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60,0 мл) при 0°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид (105, 1,00 г, 6,57 ммоль) и трифенилфосфин (2,07 г,

7,89 ммоль), затем диизопропилазодикарбоксилат (1,55 мл, 7,89 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексаны с получением желаемого соединения (644, 1,14 г, 60%). <sup>1</sup>H-ЯМР согласовывался с желаемым соединением.

Стадия 2 - Получение [1-(трет-бутилдиметилсиланил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксифенилметанола (645);

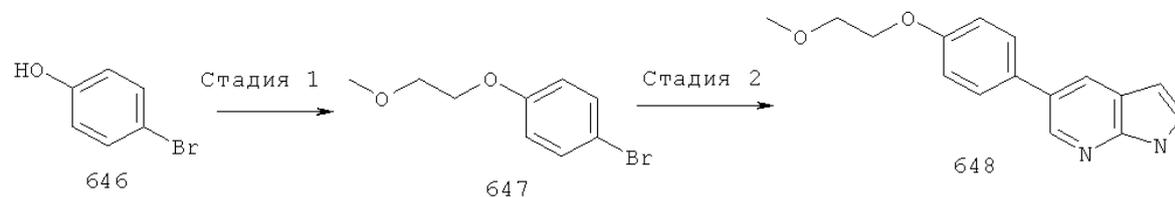
1-(трет-Бутилдиметилсиланил)-3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (636, 647,0 мг, 1,81 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10,0 мл) при -20°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли хлорид изопропилмагния в тетрагидрофуране (2,0 М, 0,98 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, в течение которого температура увеличилась до 0°C. Реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли 4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксибензальдегид (644, 420 мг, 1,4 ммоль) в тетрагидрофуране (3,00 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, в течение которых температура увеличивалась до 10°C. Реакционную смесь гасили метанолом и адсорбировали на диоксиде кремния, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексаны с получением желаемого соединения (645, 463 мг, 61%). <sup>1</sup>H-ЯМР согласовывался с желаемым соединением.

Стадия 2 - Получение 3-4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксибензил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (P-2000):

[1-(трет-Бутилдиметилсиланил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-4-[1-(4-хлорфенил)этокси]-3-метоксифенилметанол (645, 0,200 г, 0,382 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5,00 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,138 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут. Добавляли триэтилсилан (0,285 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем перерастворяли в этилацетате и адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексаны с получением желаемого соединения (P-2000, 57 мг, 38%). <sup>1</sup>H-ЯМР согласовывался с желаемым соединением. МС(ИЭР): [M+H]<sup>+</sup>=393,3, 395,3.

Пример 49: Синтез 5-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина 648  
5-[4-(2-Метоксиэтокси)фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин 648 синтезировали в две стадии из 4-бромфенола 646, как показано на Схеме 77.

Схема 77



Стадия 1 -Получение 1-бром-4-(2-метоксиэтокси)бензола (647):

К раствору 4-бромфенола (646, 5,0 г, 28,9 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат калия (4,40 г, 31,8 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (5,00 г, 36,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в этилацетате (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Колоночная хроматография на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) давала

желаемое соединение в виде бесцветного масла (647, 3,2 г, 48%).

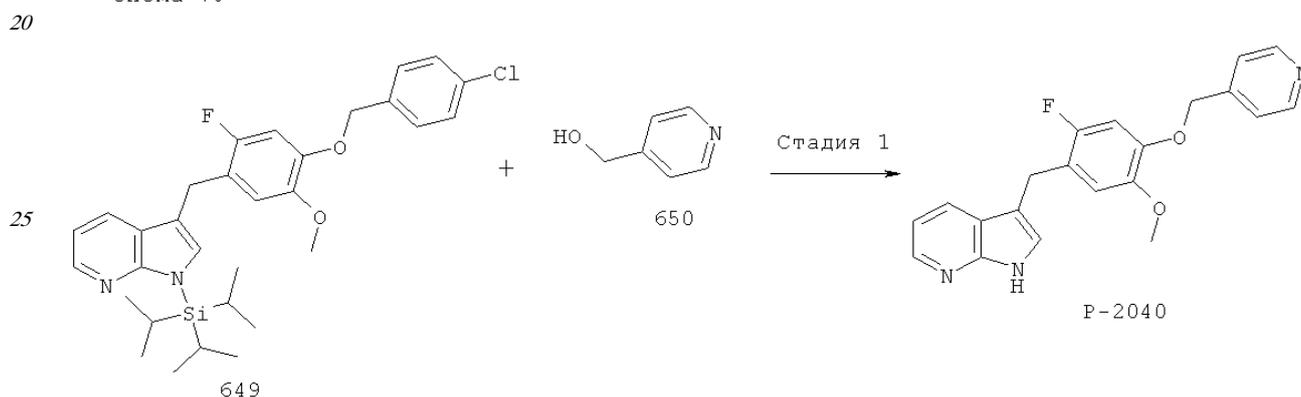
Стадия 2 - Получение 5-[4-(2-метоксиэтоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (648);

К раствору 5-(4,4,5,5,-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1 Н-пирроло[2,3-б] пиридина (1,1 г, 4,3 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли 1-бром-4-(2-метоксиэтоксифенил)бензол (647, 1,50 г, 6,49 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,25 г, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с раствором карбоната калия (10 мл, 1,0 М) и нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Бифазную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором карбоната натрия (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения в виде бесцветного твердого вещества (648, 782 мг, 67%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=267,4$ .

Пример 50: Синтез 3-[2-фтор-5-метокси-4-(пиридин-4-илметокси)бензил]-1Н-пирроло [2,3-б]пиридина P-2040 и родственных соединений

Соединение P-2040 синтезировали в одну стадию из 5-фтор-2-метокси-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенола 649 и пиридин-4-илметанола 650, как показано на Схеме 78. Схема 78

Схема 78



Стадия 1 - Получение 3-[2-фтор-5-метокси-4-(пиридин-4-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (P-2040);

5-Фтор-2-метокси-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил) фенол (649, 10 мг, 0,024 ммоль, полученный как описано в Примере 57), объединяли с пиридин-4-илметанолом (650, 3,2 мг, 0,029 ммоль) во флаконе объемом 4 мл и растворяли в безводном тетрагидрофуране (200 мкл). Добавляли трифенилфосфин (7,7 мг), и раствор встряхивали до гомогенного состояния. Смесь охлаждали до температуры меньше 0°C в бане с жидким азотом и добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (50 мкл 20 мг/50 мкл в ТГФ (тетрагидрофуран)). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 часа растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в диметилсульфоксиде (300 мкл) и добавляли фторид калия (10 мг, 0,18 ммоль). Смесь осторожно нагревали и позволяли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Флакон центрифугировали, и раствор диметилсульфоксида (ДМСО) очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Pack ODS-A C-18 (50 мм × 10 мм в.д.) и элюции водой с 0,1% трифторукусной кислотой (ТФУ) и градиентом 15%-80% ацетонитрила с 0,1% ТФУ в течение 8 минут и скорости потока 6 мл/минуту с получением соединения (P-2040, 4,4 мг, 50%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=364,3$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным

на Схеме 78, с заменой пиридин-4-илметанола 650 на соответствующий спирт.

Следующие соединения получали в соответствии с этим способом:

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2037),

5 3-[2-Фтор-5-метокси-4-(пиридин-3-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2038),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(6-метилпиридин-2-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2039),

10 3-[2-Фтор-5-метокси-4-(пиридин-2-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2041),

3-[2-Фтор-4-(2-фтор-4-трифторметилбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2042),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-1973),

15 3-[4-(2,4-Диметилтиазол-5-илметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2043),

3-[4-(2,5-Диметил-2Н-пиразол-3-илметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2044),

20 3-[2-Фтор-5-метокси-4-(3-морфолин-4-илпропокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2045),

1-{2-[5-Фтор-2-метокси-4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенокси]этил} пирролидин-2-он (P-2046),

3-[2-Фтор-4-(2-фторбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2047),

25 3-[2-Фтор-5-метокси-4-(3-метилпиридин-4-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2048),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(6-трифторметилпиридин-3-илметокси)бензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2049),

30 3-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2050),

3-[2-Фтор-4-(4-имидазол-1-ил-бензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2051),

3-[4-(2,4-Дифтор-бензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2052),

35 3-{2-Фтор-4-[1-(2-фторфенил)этокси]-5-метоксибензил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2053),

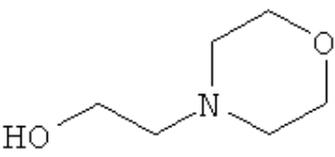
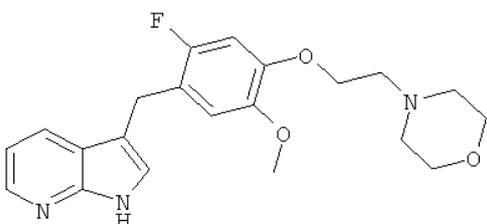
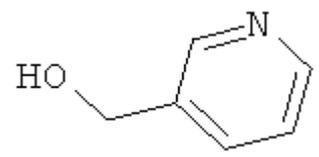
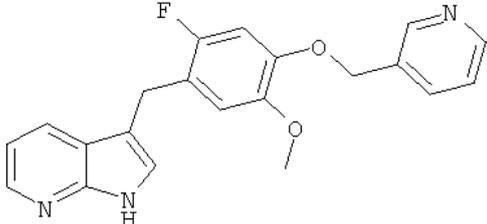
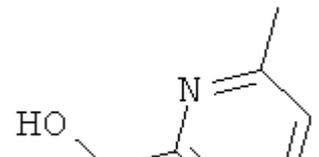
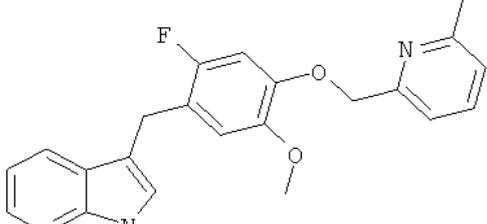
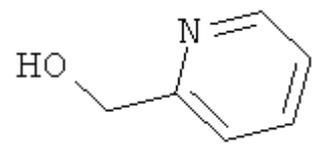
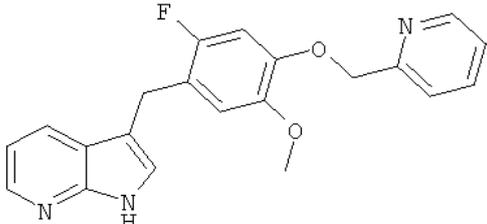
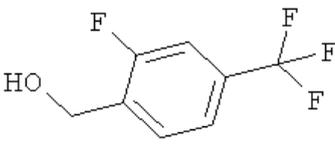
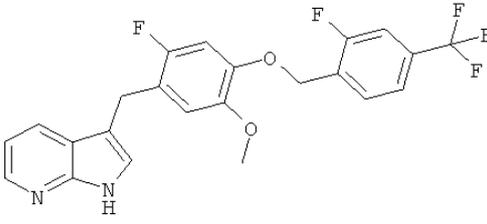
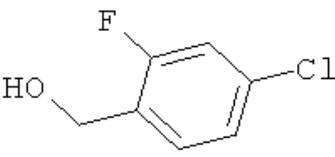
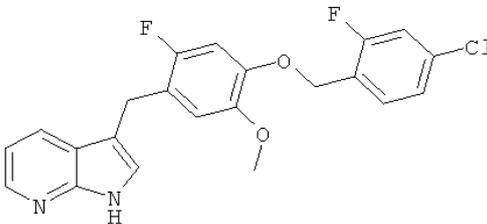
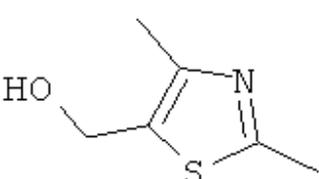
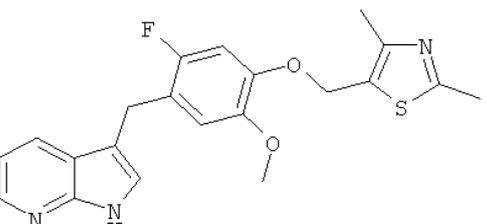
3-[4-(3-Циклопентилпропокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2054),

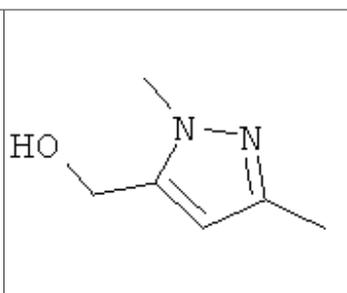
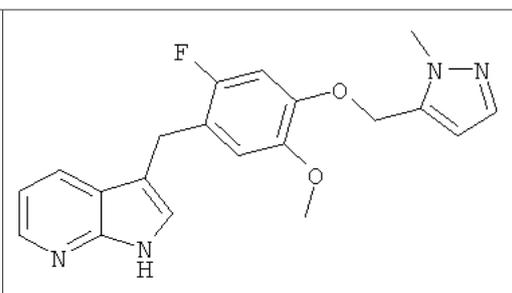
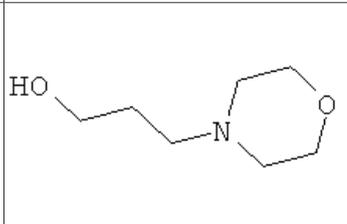
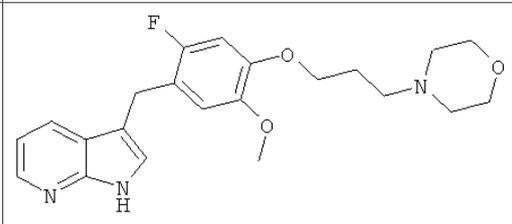
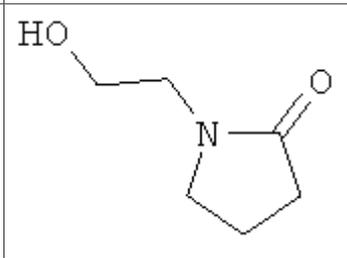
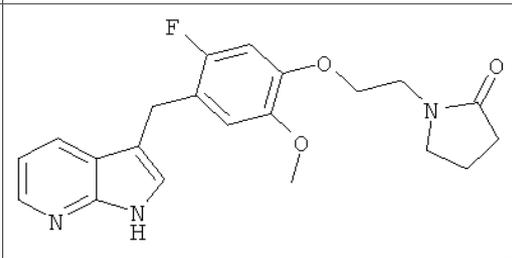
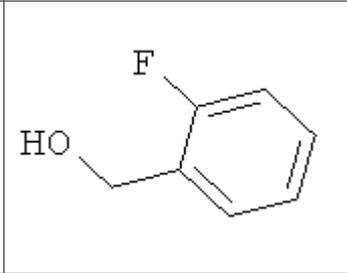
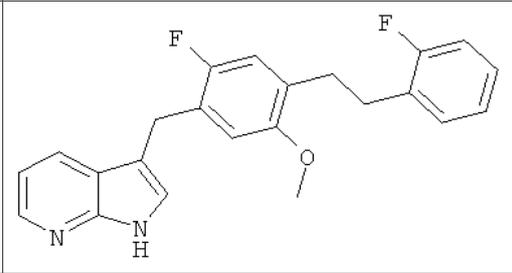
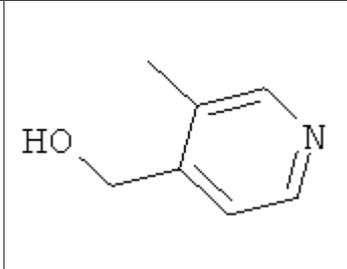
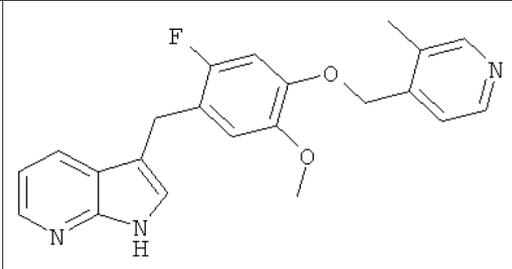
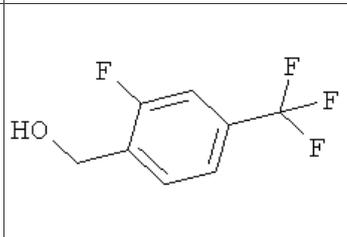
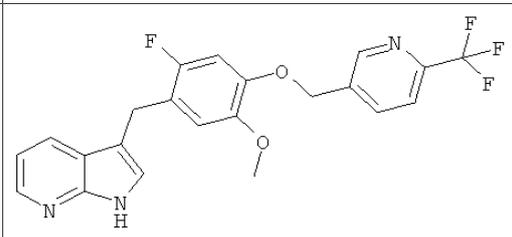
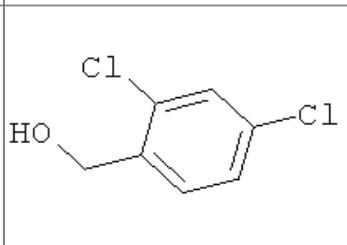
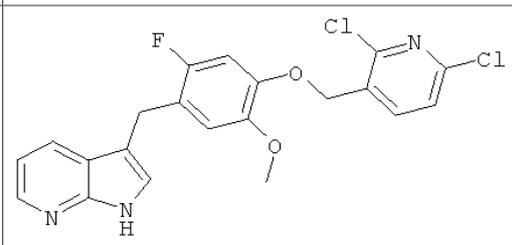
40 3-[4-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-илметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2055) и

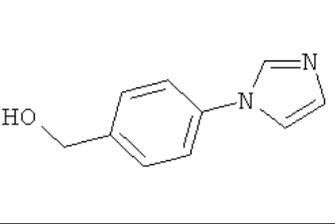
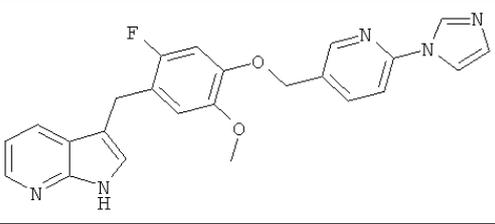
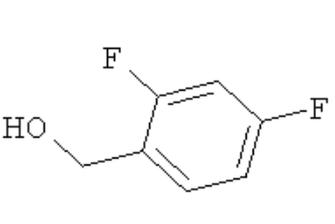
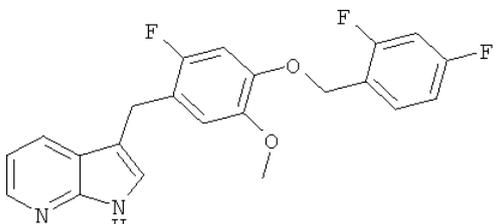
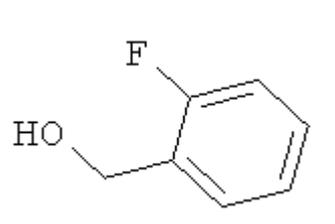
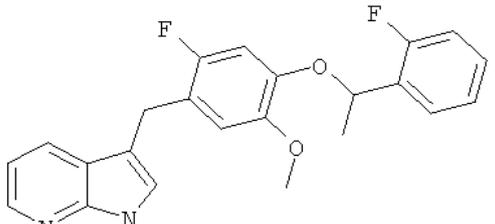
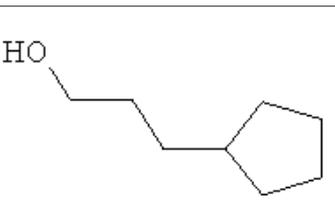
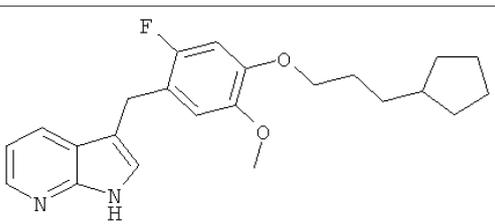
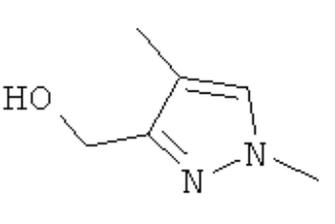
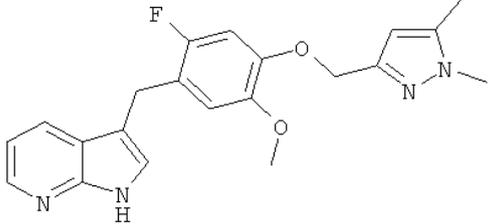
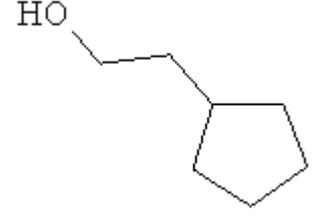
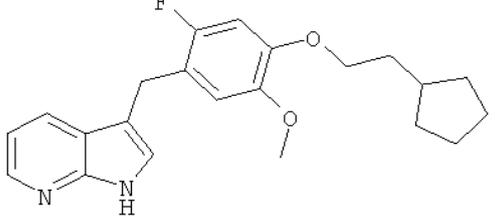
3-[4-(2-Циклопентилэтокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (P-2056)

45 В следующей таблице представлен спирт (столбец 2), используемый на Схеме 78 для получения соединений (столбец 4). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 4 измеренная масса.

	Спирт	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
--	-------	------------	---------------------------------------

<p>5</p> <p>P-2037</p>			<p>386,3</p>
<p>10</p> <p>P-2038</p>			<p>364,3</p>
<p>15</p> <p>P-2039</p> <p>20</p>			<p>378,3</p>
<p>25</p> <p>P-2041</p>			<p>364,3</p>
<p>30</p> <p>P-2042</p>			<p>448,7</p>
<p>35</p> <p>P-1973</p> <p>40</p>			<p>415,1</p>
<p>45</p> <p>P-2043</p>			<p>397,9</p>

<p>5</p> <p>P-2044</p>			<p>381,1</p>
<p>10</p> <p>P-2045</p>			<p>400,3</p>
<p>15</p> <p>P-2046</p>			<p>384,3</p>
<p>25</p> <p>P-2047</p>			<p>381,1</p>
<p>30</p> <p>P-2048</p>			<p>378,3</p>
<p>35</p> <p>P-2049</p>			<p>432,3</p>
<p>45</p> <p>P-2050</p>			<p>431,1</p>

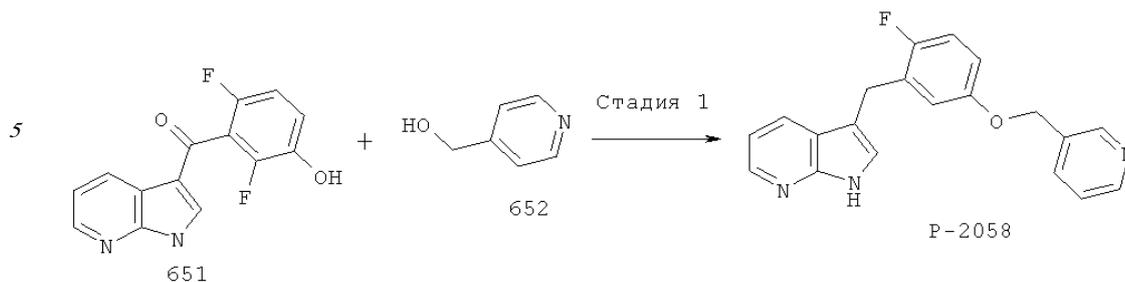
5	P-2051 		429,1
10	P-2052 		399,1
15	P-2053 		395,1
20	P-2054 		383,1
25	P-2055 		381,1
30	P-2056 		369,1

40 Пример 51: Синтез [2,6-дифтор-3-(пиридин-3-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола P-2058 и родственных соединений

Соединение P-2058 синтезировали в одну стадию из (2,6-дифтор-3-гидроксифенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола 651 и пиридин-3-илметанола 652, как показано на Схеме 79.

45

Схема 79



Стадия 1 - Получение [2,6-дифтор-3-(пиридин-3-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (P-2058):

Во флаконе объемом 4 мл (2,6-дифтор-3-гидроксифенил)-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (651, 10 мг, 0,037 ммоль, полученный? как описано в Примере 23) объединяли с пиридин-3-илметанолом (652, 4,9 мг 0,044 ммоль). Твердые вещества растворяли в безводном тетрагидрофуране (200 мкл) и добавляли трифенилфосфин (11,5 мг, 0,044 ммоль). Как только раствор становился гомогенным, смесь охлаждали до температуры меньше 0°C в бане с жидким азотом и добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (50 мкл 20 мг/50 мкл ТГФ). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и реакцию поддерживали в течение 2 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли 200 мкл ДМСО, и смесь очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Pack ODS-A C-18 (50 мм × 10 мм в.д.) и элюировали водой с 0,1% ТФУ и градиентом 15%-80% ацетонитрила с 0,1% ТФУ в течение 8 минут и скоростью потока 6 мл/минуту с получением P-2058 (5,9 мг, 44%). МС(ИЭР)

[M+H]<sup>+</sup>=365,9.

Дополнительные соединения получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 79, с заменой пиридин-3-илметанола 652 на соответствующий спирт. Следующие соединения получали в соответствии с этим способом;

[2,6-Дифтор-3-(1-метил-1H-имидазол-2-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2033),

[2,6-Дифтор-3-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2034),

{2,6-Дифтор-3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)бензилокси]фенил}-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2035),

[3-(6-Диэтиламинопиридин-3-илметокси)-2,6-дифторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2036),

[3-(2-Хлор-4-фторбензилокси)-2,6-дифторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2057),

[2,6-Дифтор-3-(6-метилпиридин-2-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2059),

[2,6-Дифтор-3-(пиридин-4-илметокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2060),

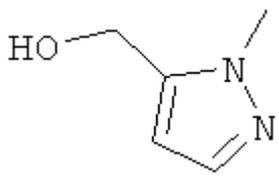
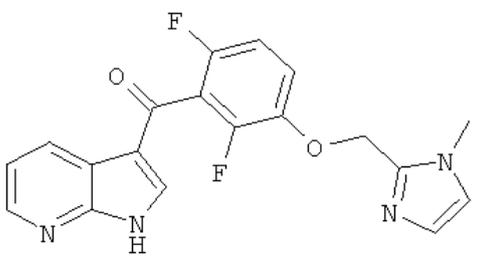
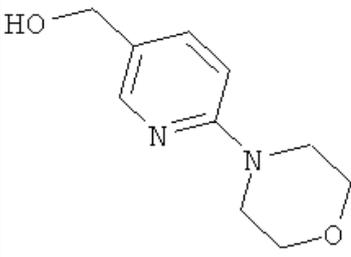
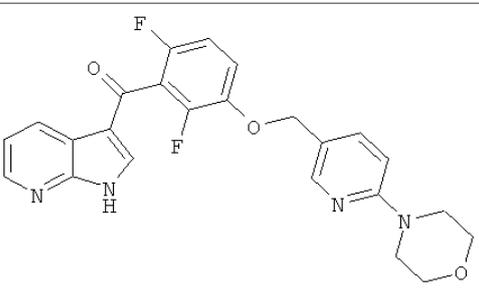
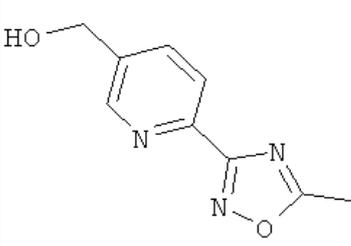
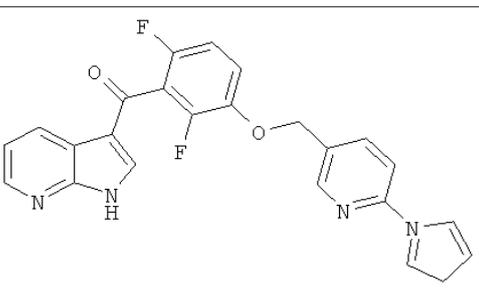
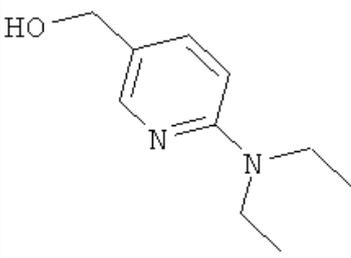
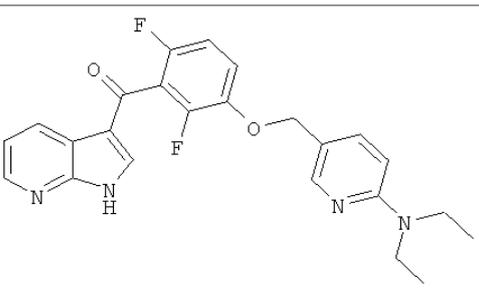
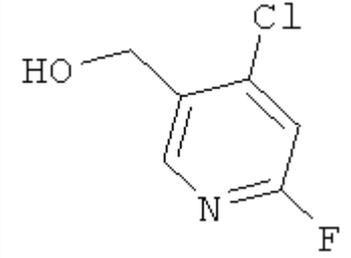
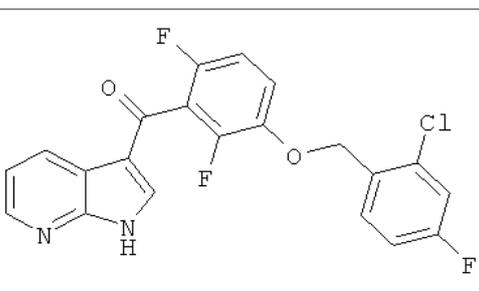
[3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2,6-дифторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2061),

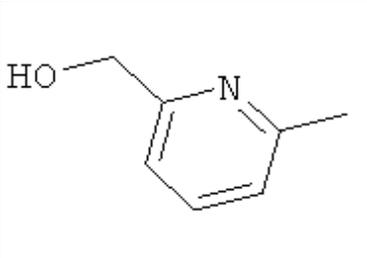
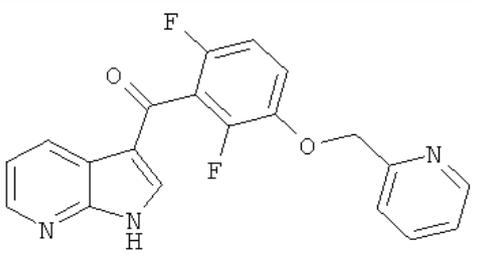
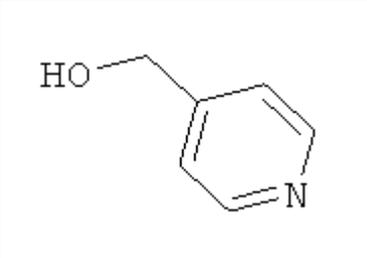
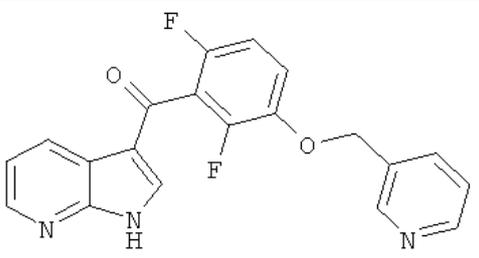
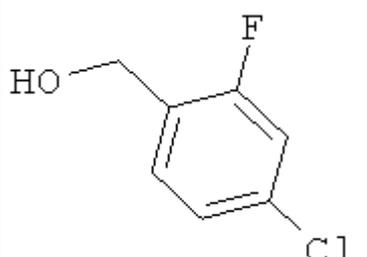
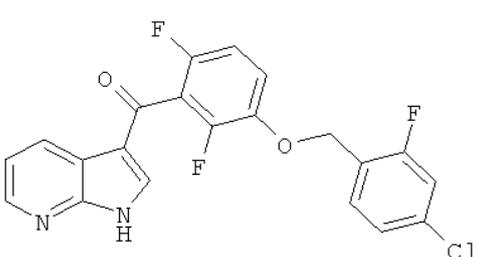
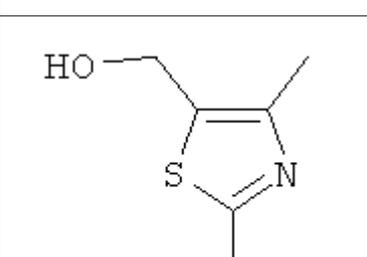
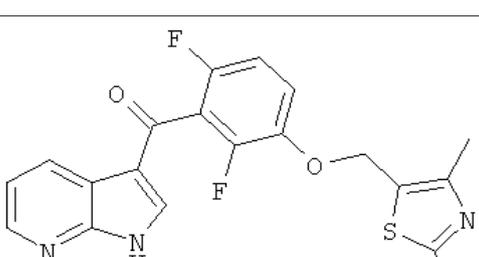
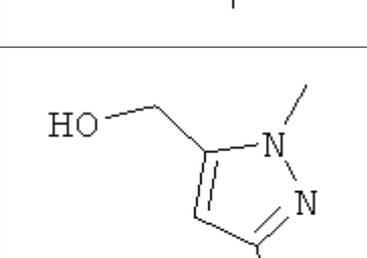
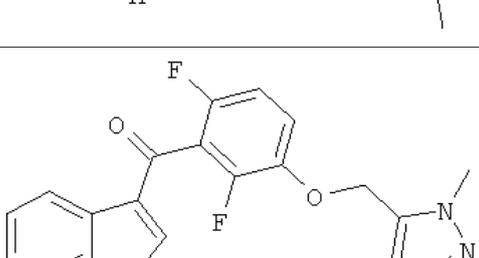
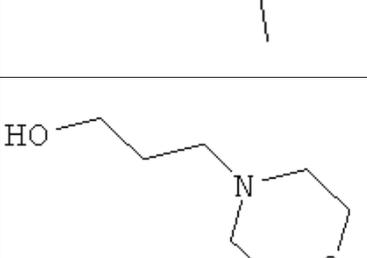
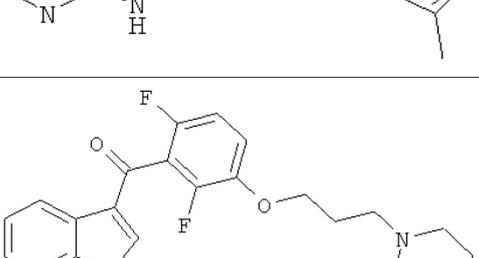
[3-(2,4-Диметилтиазол-5-илметокси)-2,6-дифторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2062),

[3-(2,5-Диметил-2H-пиразол-3-илметокси)-2,6-дифторфенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (P-2063) и

[2,6-Дифтор-3-(3-морфолин-4-илпропокси)фенил]-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил) метанон (P-2064).

В следующей таблице представлен спирт (столбец 2), используемый для получения соединения (столбец 3). В столбце 1 приведен номер соединения, а в столбце 4 измеренная масса.

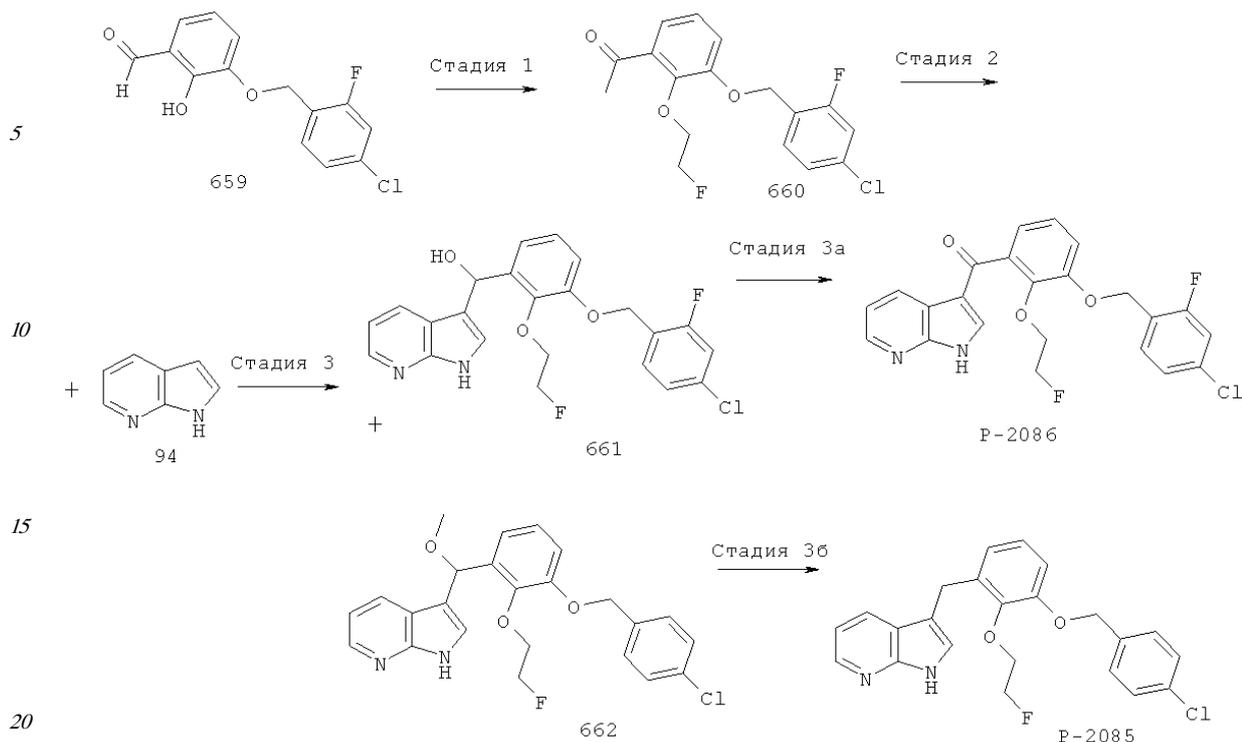
	Спирт	Соединение	МС(ИЭР) [M+H] <sup>+</sup> измеренная
10 P-2033			369,1
15 P-2034			451,1
20 P-2035			447,1
25 P-2036			437,1
30 P-2057			417,1

5	P-2059			380,3
10	P-2060			365,9
15	P-2061			417,1
20	P-2062			399,9
25	P-2063			383,1
30	P-2064			402,3

Пример 52: Синтез [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтоксифенил)-(1H-пирроло  
 45 [2,3-b]пиридин-3-ил)метанона P-2086 и 3-[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтоксифенил)-  
 бензил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина P-2085

Соединения P-2086 и P-2085 синтезировали в три стадии из соединений 659 и 1H-  
 пирроло[2,3-b]пиридина 94, как показано на Схеме 81.

Схема 81



Стадия 1 - Получение 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтокси)бензальдегид (660):

К раствору 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-гидроксибензальдегида (659, 140 мг, 0,5 ммоль, полученному в соответствии со способом Примера 43, Стадии 1 и 2 Схемы 71, с использованием 4-хлор-2-фторбензилбромида вместо 4-хлорбензилбромида на Стадии 1) в тетрагидрофуране (8 мл) при 0°C по каплям добавляли смесь 2-фторэтанола (64 мг, 1,0 ммоль), трифенилфосфина (180 мг, 0,7 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (120 мг, 0,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем при 40°C в течение 3 дней. Реакционную смесь растворяли в воде и этилацетате. Органические слои собирали, промывали рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением соединения в виде белого твердого вещества (660, 88 мг, 54%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=327,12$ .

Стадия 2 - Получение [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтокси)фенил]-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (661) и 3-{[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтокси)фенил]метоксиметил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (662):

Раствор 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтокси)бензальдегида (660, 88 мг, 0,27 ммоль), 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (94, 38 мг, 0,32 ммоль) и гидроксида калия (45 мг, 0,81 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения 661 в виде белого твердого вещества (67 мг, 56%), МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=445,13$  и соединения 662 в виде белого твердого вещества (36 мг, 29%), МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+=459,15$ .

Стадия 3а - Получение [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтокси)фенил]-(1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанола (P-2086):

К раствору [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтоксифенил)-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанола (661, 60 мг, 0,1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли периодиан Десс-Мартина (69 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия, экстрагировали этилацетатом, промывали бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-2086, 15 мг, 20%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=441,06$ .

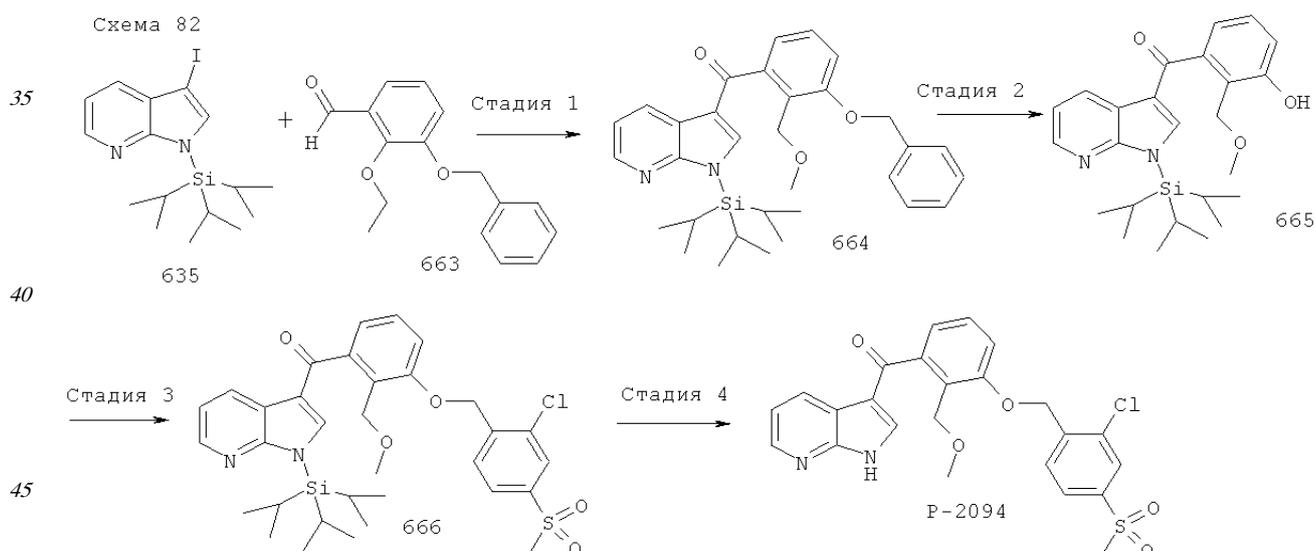
Стадия 36 - Получение 3-[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтоксифенил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (P-2085):

Смесь 3-{[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторэтоксифенил)-метоксиметил]-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (662, 36 мг, 0,078 ммоль), триэтилсилана (0,5 мл, 3 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия, рассолом и сушили над сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением соединения в виде желтого твердого вещества (P-2085, 24 мг, 71%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=429,15$ .

3-(4-Хлорбензилокси)-2-(2,2-дифторэтоксифенил)-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон (P-2075) получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 81, с заменой 2-фторэтанола на 2,2-дифторэтанол и с заменой 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-гидроксibenзальдегида на 3-(4-хлорбензилокси)-2-гидроксibenзальдегид (628 в Примере 43) на Стадии 1 с получением P-2075. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=443,1$ .

Пример 53: Синтез [3-(2-хлор-4-метансульфонилбензилокси)-2-этоксифенил)-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанон P-2094

Соединение P-2094 синтезировали в четыре стадии из соединений 635 и 663, как показано на Схеме 82.



Стадия 1 - Получение (3-бензилокси-2-этоксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1H-

пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) метанола (664):

К раствору 3-йод-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (635, 1,306 г, 3,26 ммоль) в тетрагидрофуране (42 мл) при -20°C в атмосфере азота добавляли хлорид изопропилмагния (1,70 мл, 2,0 М раствор в тетрагидрофуране, 3,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1,5 часов. Ее оставляли нагреваться до 5°C и затем поддерживали при 5°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до -20°C. К этому раствору медленно добавляли раствор 2-этокси-3-бензилоксибензальдегида (663, 0,698 г, 2,72 ммоль, полученный в соответствии со способом Примера 43, Стадии 1-3 Схемы 71, с использованием бензилбромидом вместо 4-хлорбензилбромидом на Стадии 1) в тетрагидрофуране (42 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2,5 ч и оставляли нагреваться до 5°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным хлоридом аммония и рассолом и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением соединения в виде светло-желтого масла (664, 200 мг, 13,9%).

Стадия 2 - Получение (2-этокси-3-гидроксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанон (665):

К раствору (3-бензилокси-2-этоксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (664, 195 мг, 0,37 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и тетрагидрофурана (50 мл) добавляли палладий на углеводе (50 мг, 10% масс., 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при гидрировании в течение семнадцати часов. После удаления растворителя остаток промывали смесью этилового эфира и гексанов с получением соединения в виде белого твердого вещества (665, 63 мг, 95%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 439,37$ .

Стадия 3 - Получение [3-(2-[хлор-4-метансульфонилбензилокси]-2-этоксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (666):

К раствору (2-этокси-3-гидроксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (665, 40 мг, 0,064 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (3,32 мг, 0,083 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем к реакционной смеси добавляли 1-бромметил-2-хлор-4-метансульфонилбензол (21,72 мг, 0,077 ммоль). Ее перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали и промывали рассолом, сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали неочищенное соединение в виде светло-желтого масла (666, 84 мг).

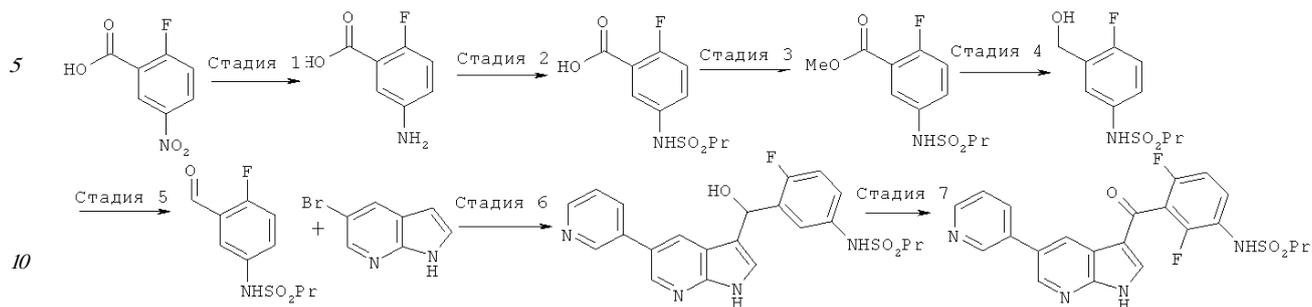
Стадия 4 - Получение [3-(2-хлор-4-метансульфонилбензилокси)-2-этоксифенил-1-ил)-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (P-2094):

К раствору (2-этокси-3-гидроксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанона (666, 84 мг, 0,054 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид калия (6 н. раствор) до тех пор, пока значение рН раствора не становилось более 10. Затем к реакционной смеси добавляли фторид калия (30 мг, 0,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь затем выливали в насыщенный карбонат натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали и промывали рассолом, сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением белого твердого вещества (P-2094, 5 мг, 19%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+ = 485,17$ .

Пример 54; Синтез [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил] амида пропан-1-сульфоновой кислоты P-1403

Соединение Р-1403 синтезировали в семистадийном способе из 3-фтор-5-нитробензойной кислоты 667, как показано на Схеме 83.

Схема 83



Стадия 1 - Получение 3-фтор-5-аминобензойной кислоты (668):

В реактор Парра под давлением добавляли 3-фтор-5-нитробензойную кислоту (667, 5,0 г, 0,027 моль), метанол (50,0 мл), 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на углеводе (300 мг). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода при 50 ф./кв.дюйм (344,75 кПа) в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением белого твердого вещества (668, 4,0 г, 95,0%).

Стадия 2 - Получение 2-фтор-5-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (669):

К 3-фтор-5-аминобензойной кислоте (668, 3,00 г, 0,0180 моль) в метиленхлориде (204 мл) в атмосфере азота добавляли пиридин (41 мл, 0,50 моль) и пропан-1-сульфонилхлорид (2,23 мл, 0,0198 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь выливали в воду, pH доводили до 1 с помощью 1 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (5%) в метиленхлориде, с получением белого твердого вещества (669, 2,0 г, 42%). МС (ИЭР) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=260,1.

Стадия 3 - Получение метилового эфира 2-фтор-5-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (670):

К 2-фтор-5-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоте (669, 2,0 г, 0,0076 моль) в метаноле (20,0 мл) добавляли серную кислоту (0,90 мл, 0,017 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением белого твердого вещества (670, 1,27 г, 62%). МС(ИЭР) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=274,1.

Стадия 4 - Получение (4-фтор-3-гидроксиметилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (671):

К метилому эфиру 2-фтор-5-(пропан-1-сульфониламино)бензойной кислоты (670, 1,20 г, 0,00436 моль) в тетрагидрофуране (100,0 мл) в атмосфере азота добавляли тетрагидроалюминат лития (1,00 М в тетрагидрофуране, 10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (5 г) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (50%) в гексане, с получением соединения (671, 0,90 г, 83%). МС(ИЭР) [M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup>=246,1.

Стадия 5 - Получение (4-фтор-3-формилфенил)амида пропан-1-сульфоновой кислоты (672):

К (4-фтор-3-гидроксиметилфенил)амиду пропан-1-сульфоновой кислоты (671, 0,483 г, 0,00195 моль) в тетрагидрофуране (10,0 мл), охлажденному смесью льда/воды, добавляли периодинан Десс-Мартина (1,00 г, 0,00236 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (30%) в гексане, с получением белого твердого вещества (672, 360 мг, 75%). МС(ИЭР)  $[M-H^+] = 244,1$ .

Стадия 6 - Получение 3-[(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-4-фторфениламида пропан-1-сульфоновой кислоты (673):

К 5-бром-7-азаиндолу (67, 170,0 мг, 0,86 ммоль) в метаноле (7,0 мл) добавляли (4-фтор-3-формилфенил)амид пропан-1-сульфоновой кислоты (672, 220,0 мг, 0,90 ммоль) и гидроксид калия (0,50 г, 0,0089 моль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли 1 н. HCl до pH, равного 5, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (10%) в метиленхлориде, с получением соединения (673, 55,0 мг, 14,0%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 442,1, 444,1$ .

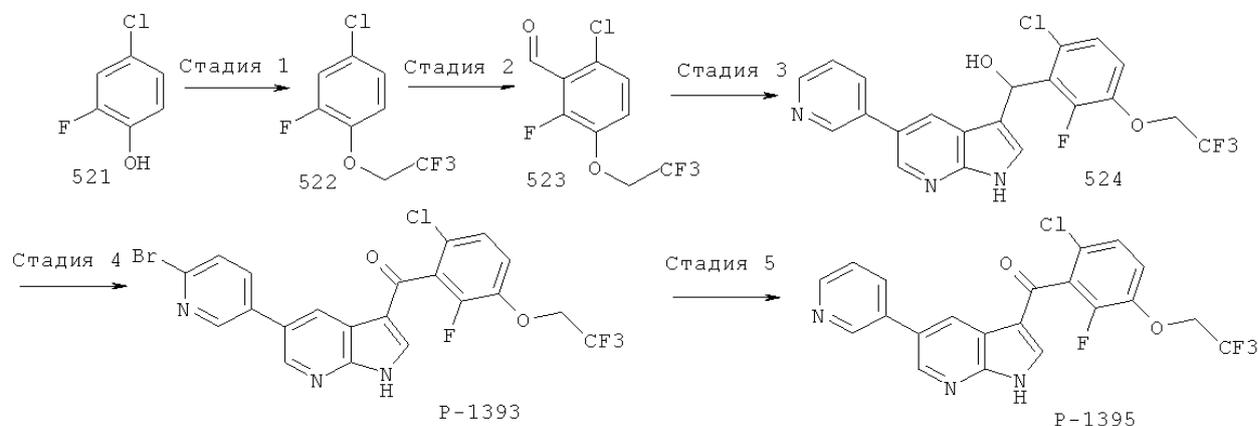
Стадия 7 - Получение [3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-карбонил)-4-фторфенил]амида пропан-1-сульфоновой кислоты (P-1403):

К 3-[(5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)гидроксиметил]-4-фторфенилаиду пропан-1-сульфоновой кислоты (673, 55,0 мг, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (8,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (70,0 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали с использованием силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (25%) в гексане, с получением не совсем белого твердого вещества (P-1403, 26,2 мг, 47%). МС(ИЭР)  $[M+H^+]^+ = 437,9, 439,9$ .

Пример 55: Синтез 2-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенокси]этанола P-1395 и родственных соединений

Соединение P-1395 синтезировали в четыре стадии из 4-хлор-2-фторфенола 521, как показано на Схеме 42.

Схема 42



Стадия 1 - Получение 4-хлор-2-фтор-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (522);

К 4-хлор-2-фторфенолу (521, 5,0 г, 0,034 моль) в метаноле (50,0 мл) добавляли фторид калия (2,2 г, 0,038 моль). Растворитель удаляли. Полученную соль добавляли к N,N-диметилформальдегиду (25 мл) с последующим добавлением 1,1,1-трифтор-2-йодэтана (8,60 г, 40,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи.

5 Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением бесцветного масла (522, 2,0 г, 26%).

10 Стадия 2 - Получение 6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида {523}:

К 4-хлор-2-фтор-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензолу (522, 0,80 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному в бане со смесью сухой лед/ацетон и в атмосфере азота медленно добавляли н-бутиллитий (1,60 М в гексане, 2,30 мл). Через час к реакционной смеси добавляли N,N-диметилформамид (0,298 мл, 3,85 ммоль). Через 30 минут реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут.

15 Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения (523, 450 мг, 50%).

20 Стадия 3 - Получение (5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанола (524):

К 5-бром-7-азаиндолу (67, 291 мг, 1,48 ммоль) в метаноле (22 мл) в атмосфере азота добавляли 6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид (523, 400,0 мг, 1,6 ммоль) и гидроксид калия (1,49 г, 26,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

25 температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (25%) в гексане, с получением соединения (524, 300 мг, 42%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+$ =453,1, 455,1.

30 Стадия 4 - Получение (5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанола (P-1393);

К (5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанолу (524, 140,0 мг, 0,31 ммоль) в тетрагидрофуране (6,0 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (157 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

35 комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения (P-1393, 100 мг, 72%). МС(ИЭР)  $[M-H]^-$ =448,9, 450,9.

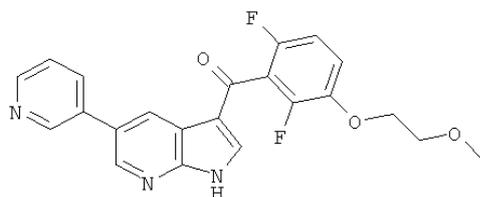
40 Стадия 5 - Получение [6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифтор-этокси)фенил]-(5-пиридин-3-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (P-1395):

К (5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанолу (P-1393, 53,0 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) добавляли тетраakis (трифенилфосфин)палладий(0) (5,0 мг, 0,0043 ммоль), 3-пиридилбороновую кислоту (15,1 мг, 0,12 ммоль) и 1 М раствор карбоната калия (1,5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке (300 ватт) при 160°C в течение 7 минут.

45 Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат

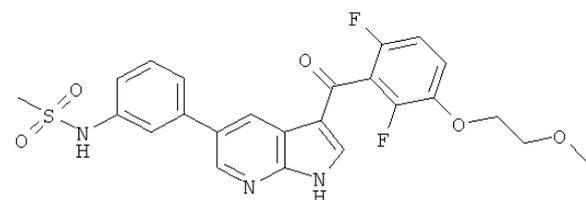
концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (60%) в гексане, с получением соединения (P-1395, 3,8 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=450,2$ .

[2,6-Дифтор-3-(2-метоксиэтокси)фенил]-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-и]пиридин-3-ил)метанон P-1456



получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 42, с заменой 4-хлор-2-фторфенола 521 на 2,4-дифторфенол и 1,1,1-трифтор-2-йодэтана на 1-бром-2-метоксиэтан на Стадии 1. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=410,2$ .

N-(3-{3-[2,6-Дифтор-3-(2-метоксиэтокси)бензоил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил} фенил)метансульфонамид P-1472

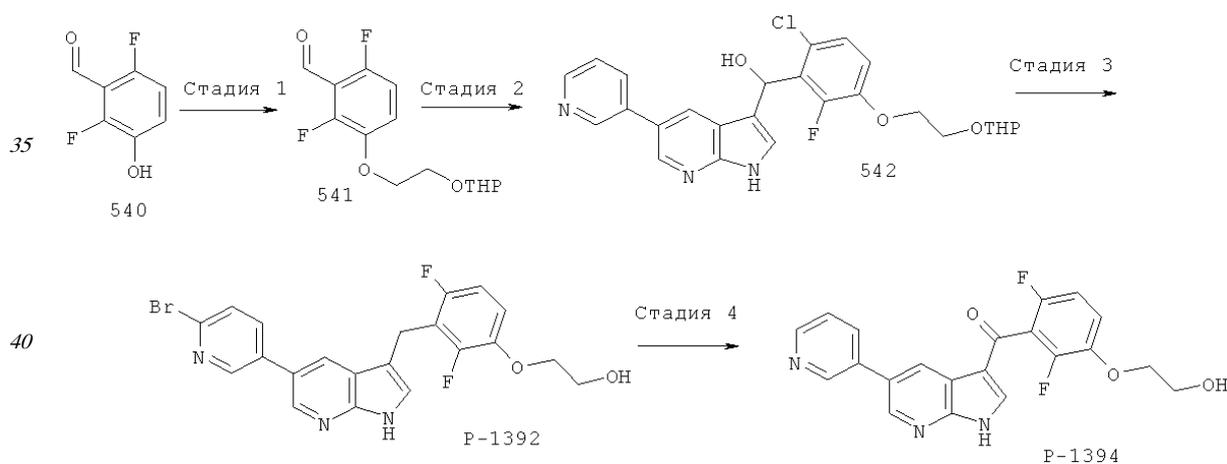


получали в соответствии с протоколом, представленным на Схеме 42, с заменой 4-хлор-2-фторфенола 521 на 2,4-дифторфенол, и 1,1,1-трифтор-2-йодэтана на 1-бром-2-метоксиэтан на Стадии 1, и с заменой пиридин-3-бороновой кислоты на [(3-метилсульфонил)аминофенил]бороновую кислоту на Стадии 4. МС(ИЭР)  $[M+H]^+=502,2$ .

Пример 56: Синтез 2-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенокси]этанола P-1394

Соединение P-1394 синтезировали в четыре стадии из 2,6-дифтор-3-гидроксибензальдегида 540, как показано на Схеме 48.

#### Схема 48



Стадия 1 - Получение 2,6-дифтор-3-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси] бензальдегида (541):

К 2,6-дифтор-3-гидроксибензальдегиду (540, 0,150 г, 0,95 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8,0 мл) добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (0,218 г, 1,04 ммоль) и карбонат калия (0,52 г, 3,8 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (20%) в гексане, с получением соединения в виде бесцветного масла (541, 180 мг, 66%).

Стадия 2 - Получение (5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,6-дифтор-3-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенилметанола (542):

К 6-бром-7-азаиндолу (67, 118 мг, 0,000597 моль) в метаноле (9,0 мл) в атмосфере азота добавляли 2,6-дифтор-3-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]бензальдегид (541, 180,0 мг, 0,63 ммоль) и гидроксид калия (601,9 мг, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3 - Получение 2-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфеноксид]этанола (P-1392);

К (5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,6-дифтор-3-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенилметанолу (542, 0,22 г, 0,46 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,14 мл, 1,8 ммоль) и триэтилсилан (0,29 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (35%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1392, 62 мг, 35%). МС (М+Н<sup>+</sup>)<sup>+</sup>=383,1, 385,1.

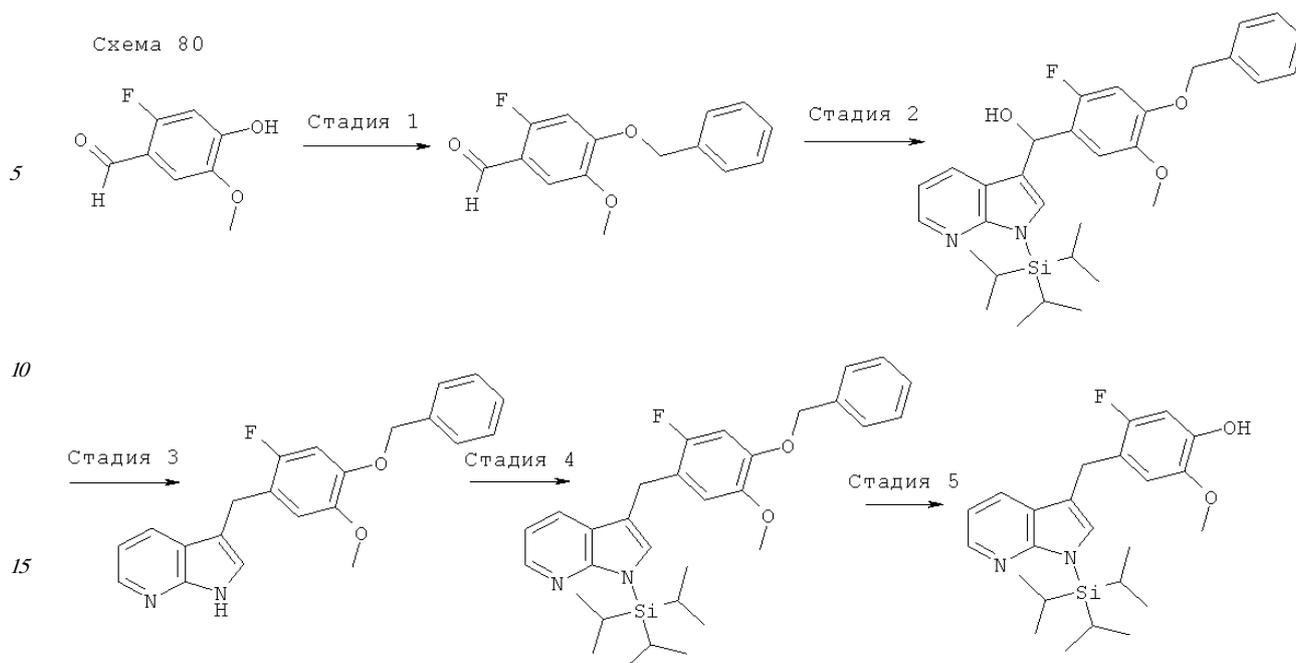
Стадия 4 - Получение 2-[2,4-дифтор-3-(5-пиридин-3-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)феноксид]этанола (P-1394):

К 2-[3-(5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)-2,4-дифторфеноксид]-этанола (P-1392, 35,0 мг, 0,091 ммоль) в ацетонитриле (4,0 мл) добавляли 3-пиридилбороновую кислоту (14,6 мг, 0,12 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,0 мг, 0,0026 ммоль) и 1 М раствор карбоната калия (1,5 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке (300 ватт) при 160°C в течение 7 минут. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом (4%) в метиленхлориде, с получением соединения в виде белого твердого вещества (P-1394, 11,0 мг, 32%). МС(ИЭР) [М+Н<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=382,2.

Пример 57: Синтез 5-фтор-2-метокси-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)фенола 649

5-Фтор-2-метокси-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илметил)фенол 649 синтезировали в пять стадий из 2-фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегида 653 и бензилбромид, как показано на Схеме 80.

Схема 80



*Стадия 1 - Получение 4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензальдеида (654);*

2-Фтор-4-гидрокси-5-метоксибензальдегид (653, 1,62 г, 9,52 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл) и добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 530 мг, 13 ммоль). Через 20 минут к реакционной смеси добавляли бензилбромид (1,5 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (0-50%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества, что согласуется с желаемой структурой в соответствии с <sup>1</sup>H-ЯМР (654, 2,0 г, 81%).

*Стадия 2 - Получение (4-бензилокси-2-фтор-5-метоксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) метанола (655):*

3-Йод-1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (635, 620 мг, 1,5 ммоль, полученный как описано в Примере 45) при -20°C в атмосфере азота растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). К реакционной смеси добавляли хлорид изопропилмагния (2,0 М в тетрагидрофуране, 840 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов, в течение которых температура увеличивалась до 5°C. Реакционную смесь охлаждали до -20°C. К реакционной смеси добавляли 4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензальдегид (654, 250 мг, 0,9606 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 часов, в течение которых температура увеличивалась до 5°C. Реакционную смесь выливали в воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом (2-25%) в гексане, с получением соединения в виде белого твердого вещества (655, 501 мг, 63%). МС(ИЭР) [M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>=535,4.

*Стадия 3 - Получение 3-(4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (656):*

(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксифенил)-(1-триизопропилсиланил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанол (655, 1,49 г, 2,79 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и

добавляли трифторуксусную кислоту (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли триэтилсилан (2,2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный материал растворяли в этилацетате и промывали 1 н. HCl, насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученное твердое вещество использовали в следующей реакции без дополнительной очистки (656, 833 мг, 83%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=363,4$ .

Стадия 4 - Получение 3-(4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (657).

3-(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (656, 0,877 г, 2,42 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл). При комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 140 мг, 3,6 ммоль). Через 20 минут по каплям добавляли триизопропилсиланилхлорид (513 мкл, 2,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение четырех часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть промывали насыщенным бикарбонатом натрия и рассолом. Органическую часть сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 20-80% этилацетата в гексане. Полученный материал второй раз очищали с использованием градиента 5-30% этилацетата в гексане, с получением желаемого соединения (657, 831 мг, 66%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=519,4$ .

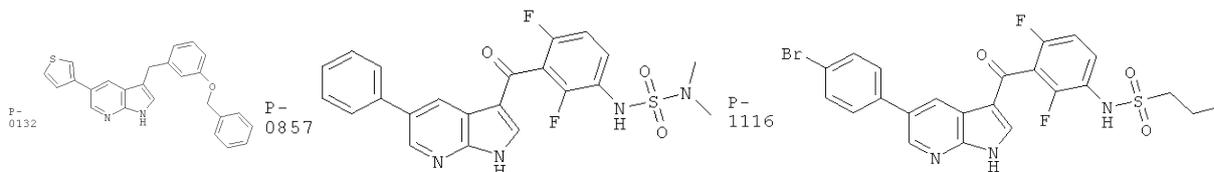
Стадия 5 - Получение 5-фтор-2-метокси-4-(1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-илметил)фенола (649):

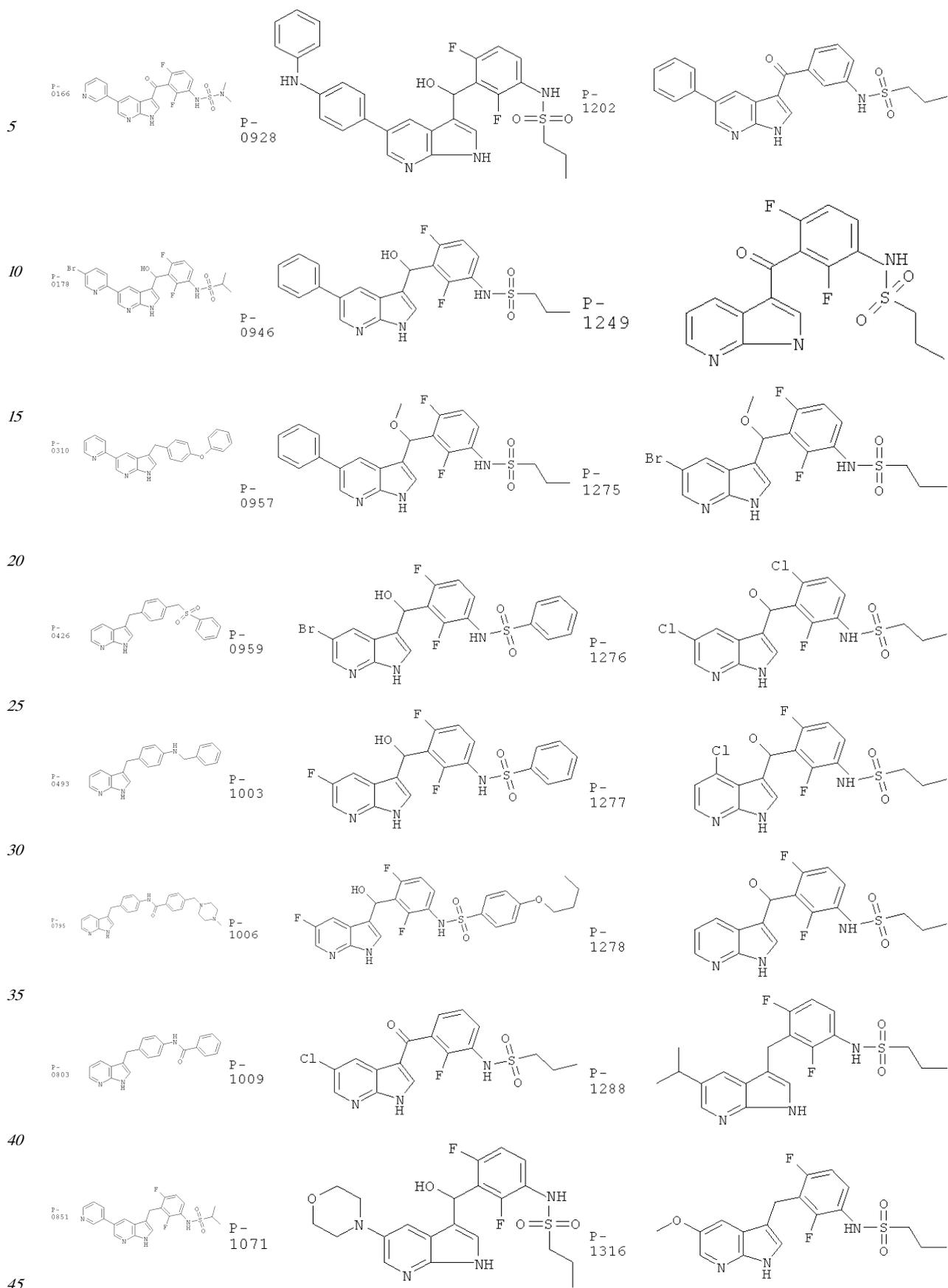
3-(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1-триизопропилсиланил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (657, 0,831 г, 1,60 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и тетрагидрофуране (40 мл). Добавляли 10%-ный палладий на углероде (3,41 г). Реакционную смесь встряхивали при 50 ф./кв.дюйм (344,75 кПа) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Органическую часть несколько раз пропускали через целит до получения прозрачного раствора. Органическую часть концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого соединения в виде не совсем белого твердого вещества (649, 587 мг, 86%). МС(ИЭР)  $[M+H]^+=429,5$ .

Пример 58: Дополнительные соединения

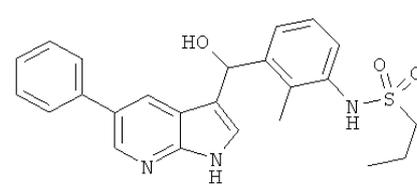
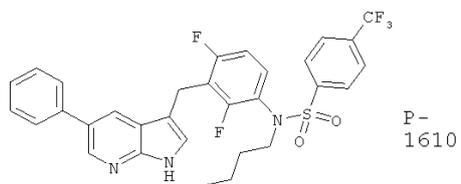
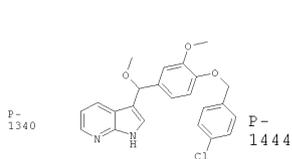
Дополнительные соединения по изобретению синтезировали в соответствии со способами вышеприведенных Примеров, или похожими способами, известными специалистам в данной области, и они представлены в следующей Таблице 1.

Таблица 1.  
Дополнительные соединения по изобретению

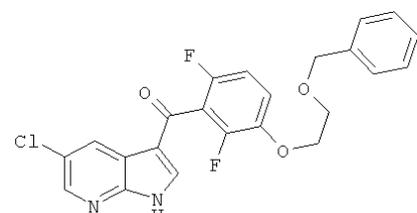
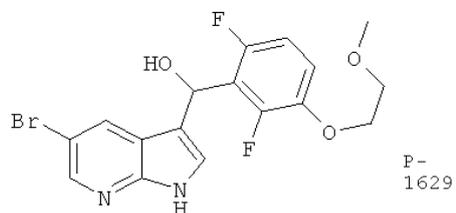
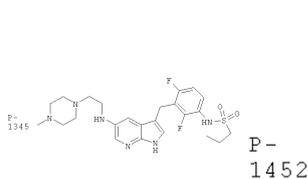




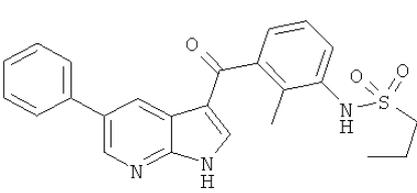
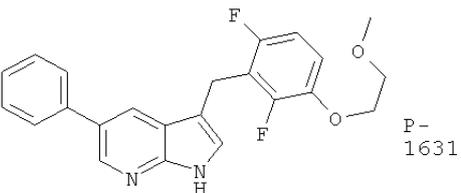
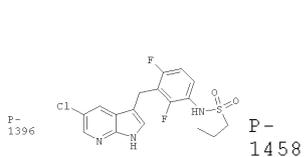
5



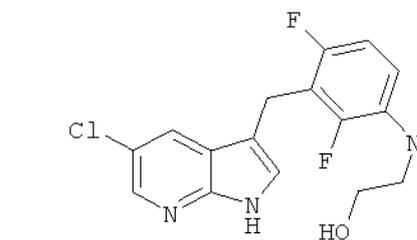
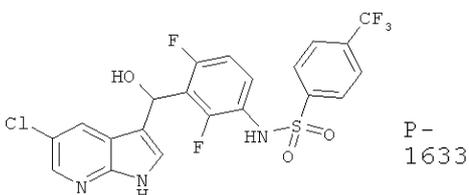
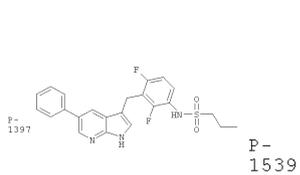
10



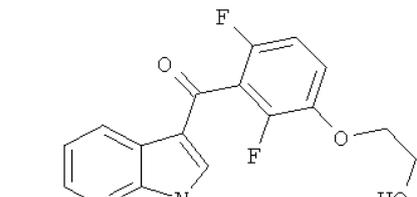
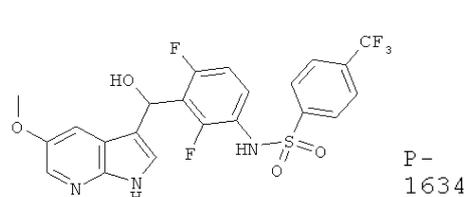
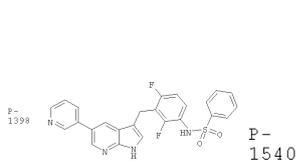
15



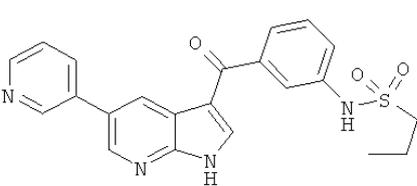
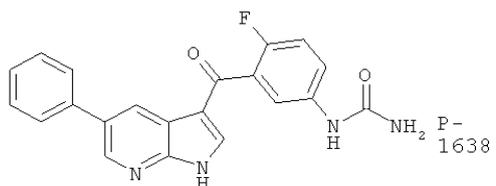
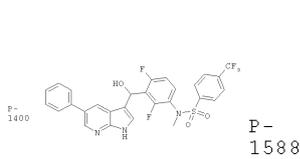
20



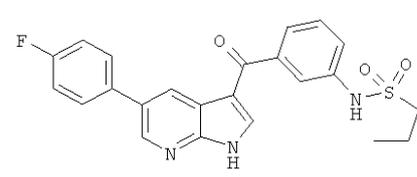
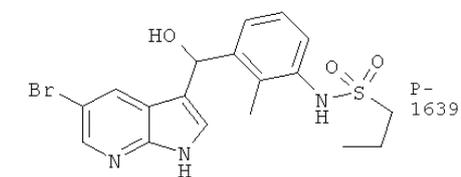
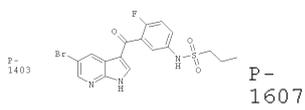
25



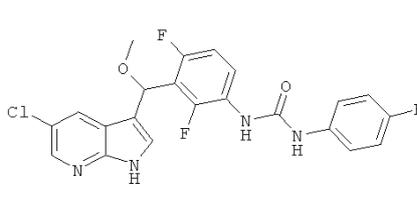
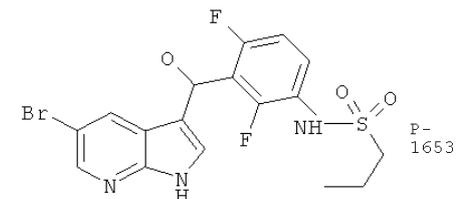
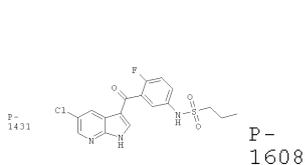
30



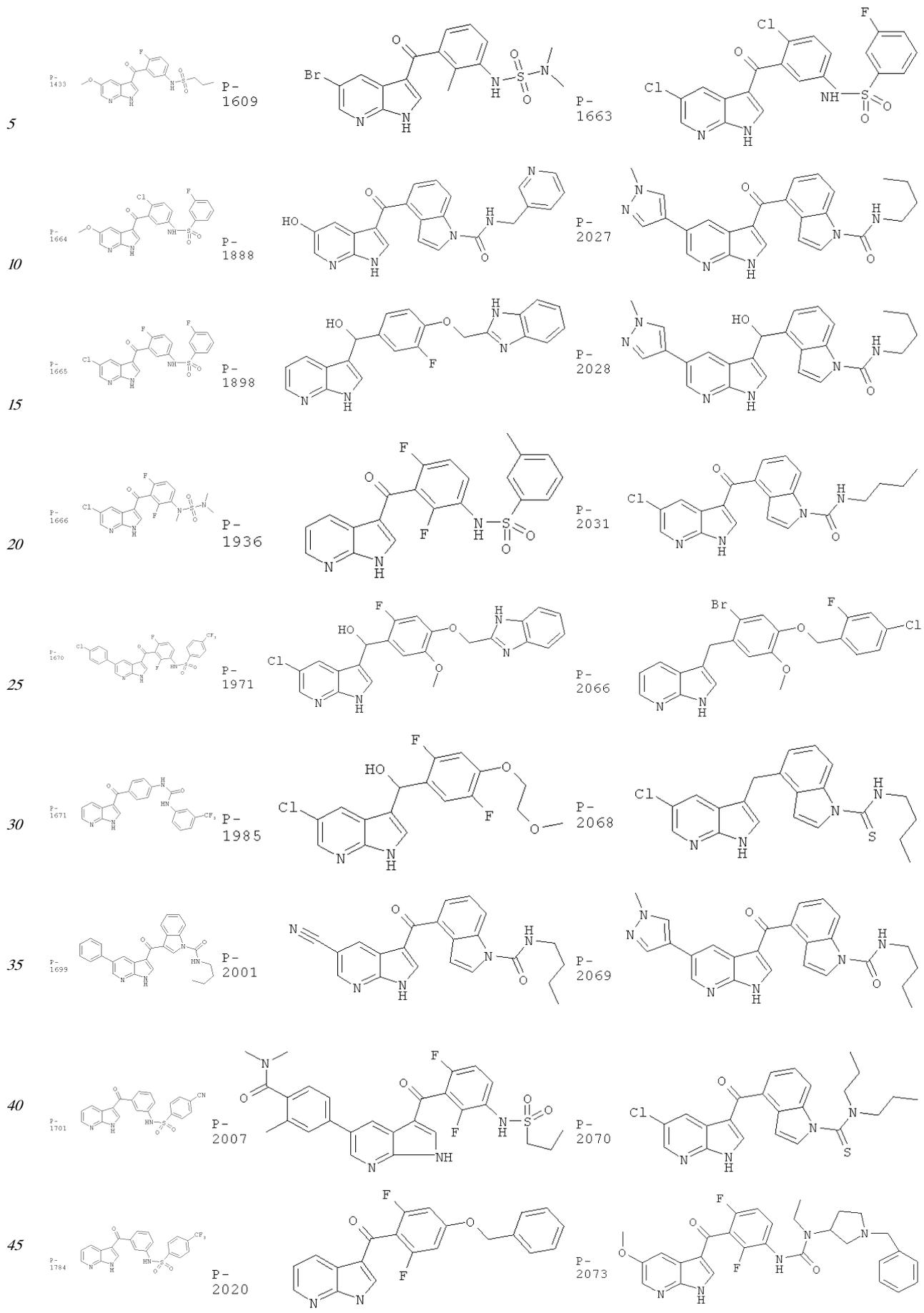
35

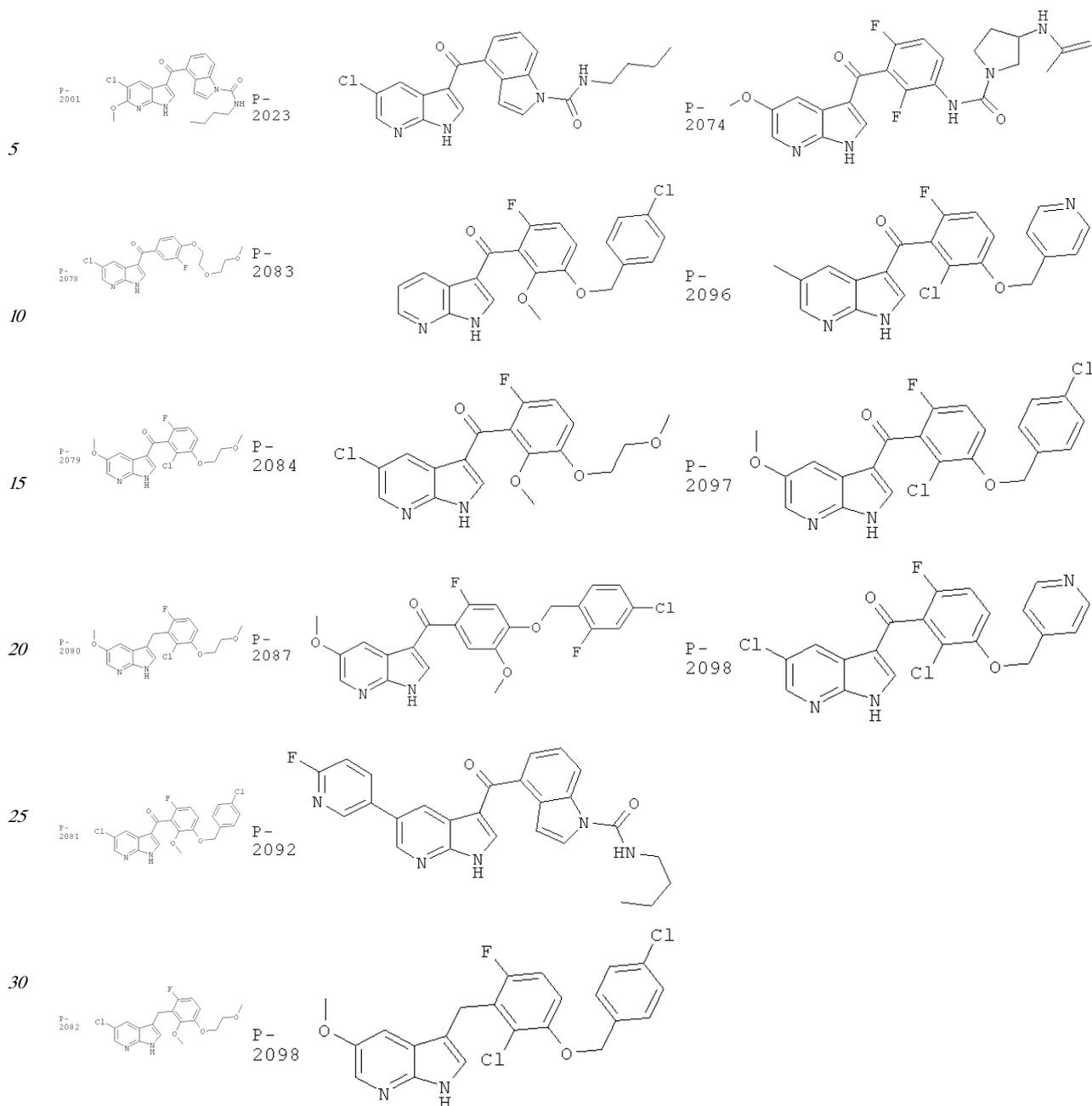


40



45





### Пример 59: Анализы киназной активности

Анализ AlphaScreen использовали для скрининга киназ. Анализ зависит от фосфорилирования пептидного субстрата. В этом анализе антитело, которое распознает фосфорилированный субстрат, связано с акцепторной бусиной. Пептидный субстрат присоединен к биотину, который связывается с донорной бусиной, содержащей стрептавидин. Таким образом, фосфорилированный субстрат связывается с антителом и стрептавидином, приводя донорные и акцепторные бусины в непосредственную близость, когда киназа не ингибирована. Донор продуцирует синглетный кислород, что приводит в результате к эмиссии из акцептора, когда они находятся в непосредственной близости. Напротив, когда киназа ингибирована, донорная и акцепторная бусины не ассоциируются, и эмиссия из акцептора уменьшается.

Зависимость флуоресцентного сигнала от концентрации соединения использовали для определения значений IC<sub>50</sub>.

### Генная инженерия

Для B-Raf V600E и Kit требовалось получение киназы. Плазмиды, кодирующие выбранные киназы, конструировали с использованием общеизвестных способов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для каждой последовательности представлены релевантные последовательности ДНК и кодируемые белковые последовательности, используемые в анализе (см. ниже). Комплементарная ДНК, клонированная из различных человеческих тканей, была приобретена в Invitrogen, и это использовали в качестве субстратов в ПЦР-реакциях. Специфические заказные синтетические олигонуклеотидные праймеры (Invitrogen, см. ниже) сконструированы для инициации ПЦР-продукта, а также для обеспечения подходящих сайтов расщепления рестриктазами для лигирования с плазмидами. Дополнительные пары олигонуклеотидов (см. ниже) использовали для введения мутаций в кодирующую последовательность для изменения последовательности для ферментативной активации в BRAF. В случае KIT полную последовательность, кодирующую фермент, получали посредством генного синтеза с использованием заказных синтетических олигонуклеотидов, охватывающих полную кодирующую последовательность (Invitrogen).

Плазмиды, используемые для лигирования со вставками, кодирующими киназы, представляли собой производные либо рЕТ (Novagen) для экспрессии с использованием E.coli, либо рFastBac (Invitrogen) для экспрессии с использованием бакуловирусной инфекции культур клеток насекомых. В каждом из этих случаев киназу конструировали таким образом, чтобы она включала гистидиновый конец для очистки с использованием аффинной хроматографии на металле.

Плазмиды, кодирующие киназу, конструировали в виде бицистронной мРНК для коэкспрессии второго белка, который модифицирует киназный белок во время его экспрессии в клетке-хозяине. Что касается Kit, то белок тирозинфосфатаза 1 B (PTP) коэкспрессировался для дефосфорилирования фосфотирозинов. Что касается BRAF, то шаперон CDC37 коэкспрессировался для более эффективного белкового фолдинга (сворачивания) BRAF.

Плазмиду, кодирующую субстратный белок MEK1 для фосфорилирования, представляющий собой субстрат для BRAF, экспрессировали в виде N-концевого GST (глутатион-S-трансфераза) слияния и C-концевого биотинилированного слияния с использованием векторов рGEX (Amersham), модифицированных таким образом, что они включают последовательности, кодирующие C-концевую биотинилированную метку.

Экспрессия белка в E. coli и очистка

Для экспрессии белка плазмиду, содержащую KIT, трансформировали в штамм E. coli BL21 (DE3) Codonplus RILP (Invitrogen), и трансформанты подвергали селекции в отношении роста на планшетах с агаром LB, содержащих соответствующие антибиотики. Отдельные колонии выращивали в течение ночи при 37°C в 200 мл сред ТВ (Terrific broth). 16×1 л свежих сред ТВ в колбах объемом 2,8 л инокулировали 10 мл ночной культуры и выращивали при постоянном встряхивании при 37°C. После достижения культурами значения поглощения 1,0 при 600 нм добавляли IPTG (изопропилтиогалактозид), и культурам позволяли расти в течение еще 12-18 ч при температурах, варьирующих в диапазоне 12-30°C. Клетки собирали путем центрифугирования, и осадки замораживали при -80°C до готовности для лизиса.

Для очистки белка замороженные осадки клеток E. coli ресуспендировали в лизирующем буфере и лизировали с использованием стандартных механических способов. Растворимые белки очищали с помощью полигистидиновых меток, используя очистку с помощью аффинной хроматографии (IMAC) с иммобилизованным металлом.

Киназы очищали с использованием трехстадийного способа очистки с помощью; ИМАС, гель-хроматографии и ионообменной хроматографии. Полигистидиновую метку при необходимости удаляли с использованием тромбина (Calbiochem). Для B-Raf в протоколе очистки требовался 5 мМ MgCl<sub>2</sub> для стабилизации растворимого белка во время очистки и концентрирования.

Бакуловирусная экспрессирующаяся векторная система, продукция вируса:

Трансфекцию монослой клеток *Spodoptera frugiperda* (Sf9) осуществляли с использованием бакмиды, содержащей BRAF и реагент для трансфекции Cellfectin (Invitrogen) в полных бессывороточных средах Грейса без антибиотиков (Invitrogen).

После инкубации в течение пяти часов среды для трансфекции удаляли, и монослой погружали в среды Грейса, содержащие 10% FBS (фетальной телячьей сыворотки) и антибиотики. После инкубации в течение 72-96 ч собирали клеточный супернатант, содержащий вирус. Затем определяли титр вирусного материала с использованием набора для определения титра бакуловируса (BD). Затем вирусный материал размножали с использованием культур с низкой множественностью заражения (MOI 0,1) и собирали через 48 ч после инфицирования. Затем определяли титр в вирусном материале после размножения для использования в продукции рекомбинантного белка.

Продукция белка:

Уровень белковой экспрессии оптимизировали путем изменения MOI (1-10) и времени сбора (48-72 ч). Клетки Sf9 адаптировали к бессывороточным средам SF-900 II и выращивали в суспензии в роллерных колбах. Клеточную суспензию затем использовали для инокуляции волнового биореактора в масштабе 25 л. Клетки собирали через 48-72 ч после инфицирования и хранили при -80°C до лизиса. Белки очищали по аналогии с белками, экспрессируемыми в *E.coli*.

Киназный анализ

Анализы AlphaScreen осуществляли с использованием соединений, растворенных в ДМСО до концентрации 20 мМ. Соединения разбавляли соответственно до желаемых конечных концентраций в каждой лунке с образцом, используя серийное разведение 1:3 в общей сложности для 8 точек концентрации. Планшеты приготавливали таким образом, что каждую киназную реакцию проводили в 20 мкл 1 × киназного буфера, 5% ДМСО и 10 мкМ АТФ. Kit и Fms альтернативно измеряли с 100 мкМ АТФ. После инкубации киназной реакции в течение 1 часа при комнатной температуре добавляли 5 мкл донорных бусин в стоп-буфере, образец смешивали и инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре перед добавлением 5 мкл акцепторных бусин в стоп-буфере. Образцы инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре, и сигнал в лунке считывающем устройстве AlphaQuest. Фосфорилированный субстрат приводит к связыванию антитела и ассоциации донорной и акцепторной бусин таким образом, что сигнал коррелирует с киназной активностью. Зависимость сигнала от концентрации соединения использовали для определения IC<sub>50</sub>. Условия, используемые для 20 мкл реакционной среды для каждой киназы описаны далее.

Что касается киназ Raf, то B-Raf и c-Raf-1 были приобретены в Upstate Biotechnology, а B-Raf V600E получали с использованием плазмиды P4254, экспрессирующейся в клетках Sf9, как описано выше. Для каждой киназы конечные условия анализа представляли собой; 0,1 нг киназы, 100 нМ субстрата биотин-МЕК1 (полученного, как описано выше) в 1x киназном буфере (50 мМ HEPES pH 7,0, 50 мМ NaCl, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,01% Tween-20), затем донорная бусина, покрытая стрептавидином (10 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), и акцепторная бусина,

покрытая белком А, связанным с антителом против фосфорилированного MEK1/2 (10 мкг/мл, CellSignal), в стоп-буфере (50 мМ ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) в 1х киназном буфере).

Что касается киназ Jnk, то Jnk1 и Jnk3 были приобретены в Upstate Biotechnology, а Jnk2 в Roche Protein Expression Group (Indianapolis, IN). Конечные условия анализа представляли собой: 0,1 нг киназы (Jnk1 и Jnk3) или 0,05 нг киназы (Jnk2), 30 нМ биотин-АТФ2 (Upstate Biotechnology) в 1 × киназном буфере (20 мМ HEPES pH 7,0, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,01% Tween-20), затем донорная бусина, покрытая стрептавидином (10 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), и акцепторная бусина, покрытая белком А, связанным с антителом против фосфорилированного ATF2 (10 мкг/мл, CellSignal), в стоп-буфере (50 мМ ЭДТА в 1х киназном буфере).

Fms была приобретена в Upstate Biotechnology. Конечные условия анализа представляли собой: 0,5 нг киназы, 30 нМ биотин-(Е4У)ю (Upstate Biotechnology) в 1х киназном буфере (8 мМ MOPS pH 7,4, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 8 мМ MnCl<sub>2</sub>, 2 мМ DTT, 0,01% Tween-20), затем донорная бусина, покрытая стрептавидином (20 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), и акцепторная бусина, покрытая антителом PY20 (20 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), в стоп-буфере (8 мМ MOPS, pH 7,4, 100 мМ ЭДТА, 0,3% БСА (бычий сывороточный альбумин)). Для анализов при 100 мкМ АТФ, 1х буфер представлял собой: 8 мМ MOPS pH 7,0, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 8 мМ MnCl<sub>2</sub>, 2 мМ DTT, 50 мМ NaCl, 0,01% БСА и 0,01% Tween-20, и стоп-буфер представлял собой: 8 мМ MOPS, pH 7,0, 100 мМ ЭДТА, 0,01% БСА.

Kit приобретали в Cell Signaling Technology или получали с использованием плазмиды P1332, экспрессирующейся в *E. coli*, как описано выше. Конечные условия анализа представляли собой; 0,1 нг киназы, 100 нМ биотин-(Е4У)<sub>3</sub> (Open Source Biotech, Inc.) в 1х киназном буфере (50 мМ HEPES pH 7,2, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ MnCl<sub>2</sub>, 0,2% БСА, 0,01% NP-40), затем донорная бусина, покрытая стрептавидином (1 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), и акцепторная бусина, покрытая антителом PY20 (1 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science), в стоп-буфере (50 мМ ЭДТА в 1 × киназном буфере). Для анализов при 100 мкМ АТФ использовали 1 нг киназы, и 1х буфер представлял собой: 8 мМ MOPS pH 7,0, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,001% БСА и 0,01% Tween-20, с субстратом 30 нМ биотин-(Е4У)<sub>10</sub> (Upstate Biotechnology). Бусины находились в концентрации 10 мкг/мл в стоп-буфере: 8 мМ MOPS, pH 7,0, 100 мМ ЭДТА, 0,3% БСА.

Соединения, подвергнутые скринингу, имеющие IC<sub>50</sub> меньше 10 мМ, представлены в таблицах 2а (B-Raf), 2б (B-RafV600E), 2в (c-Raf-1), 2г (Fms), 2д (Jnk1), 2е (Jnk2), 2ж (Jnk3) и 2з (Kit) далее.

Таблица 2а.

Соединения, обладающие активностью в отношении киназы B-Raf с IC<sub>50</sub> не более 10 мкМ.

B-Raf	P-0007,	P-0088,	P-0166,	P-0178,	P-0188,	P-0310,	P-0356,	P-0636,	P-0685,	P-0728,
	P-0753,	P-0773,	P-0774,	P-0776,	P-0798,	P-0805,	P-0806,	P-0818,	P-0837,	P-0848,
	P-0850,	P-0851,	P-0853,	P-0857,	P-0860,	P-0867,	P-0874,	P-0876,	P-0877,	P-0885,
	P-0889,	P-0896,	P-0897,	P-0898,	P-0902,	P-0904,	P-0907,	P-0910,	P-0911,	P-0912,
	P-0913,	P-0928,	P-0931,	P-0933,	P-0937,	P-0944,	P-0946,	P-0947,	P-0952,	P-0954,
	P-0955,	P-0956,	P-0958,	P-0959,	P-0983,	P-0984,	P-0991,	P-0997,	P-1003,	P-1004,
	P-1006,	P-1009,	P-1013,	P-1020,	P-1028,	P-1056,	P-1116,	P-1243,	P-1244,	P-1246,
	P-1247,	P-1249,	P-1250,	P-1251,	P-1252,	P-1253,	P-1254,	P-1255,	P-1256,	P-1257,
	P-1258,	P-1259,	P-1260,	P-1261,	P-1262,	P-1263,	P-1264,	P-1265,	P-1266,	P-1267,
	P-1268,	P-1269,	P-1270,	P-1288,	P-1289,	P-1317,	P-1318,	P-1397,	P-1431,	P-1432,
	P-1433,	P-1445,	P-1446,	P-1447,	P-1455,	P-1467,	P-1486,	P-1532,	P-1534,	P-1539,

5	P-1541,	P-1542	P-1544,	P-1546,	P-1547,	P-1548,	P-1549,	P-1552,	P-1553,	P-1554,
	P-1559,	P-1566,	P-1567,	P-1568,	P-1569,	P-1570,	P-1576,	P-1580,	P-1581,	P-1582,
	P-1583,	P-1586,	P-1589,	P-1590,	P-1591,	P-1596,	P-1597,	P-1598,	P-1599,	P-1600,
	P-1602,	P-1608,	P-1609,	P-1610,	P-1612,	P-1613,	P-1616,	P-1621,	P-1627,	P-1630,
	P-1631,	P-1636	P-1637,	P-1638,	P-1639,	P-1656,	P-1660,	P-1663,	P-1664,	P-1665,
	P-1670,	P-1671,	P-1687,	P-1700,	P-1701,	P-1702,	P-1703,	P-1704,	P-1705,	P-1706,
	P-1707,	P-1708	P-1709,	P-1710,	P-1711,	P-1712,	P-1713,	P-1714,	P-1715,	P-1716,
	P-1717,	P-1718	P-1719,	P-1720,	P-1721,	P-1722,	P-1723,	P-1724,	P-1725,	P-1726,
	P-1727,	P-1728,	P-1729,	P-1730,	P-1731,	P-1732,	P-1733,	P-1734,	P-1735,	P-1736,
	P-1737,	P-1738	P-1,739,	P-1740,	P-1741,	P-1742,	P-1746,	P-1747,	P-1748,	P-1749,
	P-1750,	P-1751	P-1752,	P-1753,	P-1755,	P-1756,	P-1757,	P-1758,	P-1759,	P-1760,
	P-1762,	P-1763	P-1764,	P-1765,	P-1766,	P-1767,	P-1768,	P-1769,	P-1770,	P-1771,
	P-1772,	P-1773	P-1774,	P-1775,	P-1776,	P-1777,	P-1778,	P-1779,	P-1780,	P-1781,
	P-1782,	P-1783	P-1784,	P-1798,	P-1799,	P-1800,	P-1802,	P-1804,	P-1816,	P-1817,
	P-1818,	P-1819	P-1822,	P-1823,	P-1825,	P-1827,	P-1828,	P-1839,	P-1840,	P-1841,
P-1842,	P-1864	P-1865,	P-1871,	P-1872,	P-1873,	P-1878,	P-1879,	P-1881,	P-1882,	
P-1907,	P-1912	P-1916,	P-1980,	P-1996,	P-1997,	P-1998,	P-2005,	P-2006,	P-2007,	
P-2012,	P-2013									

Таблица 26.

Соединения, обладающие активностью в отношении киназы B-Raf V600E с IC<sub>50</sub> не более 10 мкМ.

20	B-RafV600E	P-0007,	P-0088,	P-0166,	P-0178,	P-0188,	P-0356,	P-0493,	P-0636,	P-0685,	P-0728,
		P-0753,	P-0773,	P-0774,	P-0776,	P-0798,	P-0803,	P-0805,	P-0806,	P-0818,	P-0837,
		P-0848,	P-0850,	P-0851,	P-0853,	P-0857,	P-0860,	P-0867,	P-0874,	P-0876,	P-0877,
		P-0885,	P-0889,	P-0896,	P-0897,	P-0898,	P-0902,	P-0904,	P-0907,	P-0910,	P-0911,
		P-0912,	P-0913,	P-0928,	P-0931,	P-0933,	P-0937,	P-0944,	P-0946,	P-0947,	P-0950,
		P-0952,	P-0954,	P-0955,	P-0956,	P-0957,	P-0958,	P-0959,	P-0964,	P-0971,	P-0983,
		P-0984,	P-0991,	P-0997,	P-1003,	P-1004,	P-1006,	P-1009,	P-1013,	P-1015	P-1020,
		P-1028,	P-1056,	P-1071,	P-1090,	P-1116,	P-1131,	P-1243,	P-1244,	P-1246,	P-1247,
		P-1249,	P-1250,	P-1251,	P-1252,	P-1253,	P-1254,	P-1255,	P-1256,	P-1257,	P-1258,
		P-1259,	P-1260,	P-1261,	P-1262,	P-1263,	P-1264,	P-1265,	P-1266,	P-1267	P-1269,
		P-1270,	P-1288,	P-1289,	P-1316,	P-1317,	P-1318,	P-1345,	P-1396,	P-1397,	P-1398,
		P-1403,	P-1431,	P-1432,	P-1433,	P-1444,	P-1445,	P-1446,	P-1447,	P-1449,	P-1450,
		P-1455,	P-1462,	P-1466,	P-1467,	P-1470,	P-1471,	P-1486,	P-1495,	P-1531	P-1532,
		P-1534,	P-1539,	P-1540,	P-1541,	P-1542,	P-1544,	P-1545,	P-1546,	P-1547	P-1548,
		P-1549,	P-1552,	P-1553,	P-1554,	P-1559,	P-1566,	P-1567,	P-1568,	P-1569	P-1570,
P-1572,	P-1575,	P-1576,	P-1581,	P-1582,	P-1583,	P-1586,	P-1589,	P-1590	P-1591,		
P-1594,	P-1596,	P-1597,	P-1598,	P-1599,	P-1600,	P-1601,	P-1602,	P-1606	P-1607,		
P-1608,	P-1609,	P-1610,	P-1611,	P-1612,	P-1613,	P-1621,	P-1627,	P-1630,	P-1631,		
P-1636,	P-1637,	P-1638,	P-1639,	P-1656,	P-1660,	P-1663,	P-1664,	P-1665,	P-1666,		
P-1670,	P-1671,	P-1687,	P-1698,	P-1700,	P-1701,	P-1702,	P-1703,	P-1704	P-1705,		
P-1706,	P-1707,	P-1708,	P-1709,	P-1710,	P-1711,	P-1712,	P-1713,	P-1714	P-1715,		
P-1716,	P-1717,	P-1718,	P-1719,	P-1720,	P-1721,	P-1722,	P-1723,	P-1724	P-1725,		

Таблица 2в.

Соединения, обладающие активностью в отношении киназы c-Raf-1 с IC<sub>50</sub> не более 10 мкМ.

40	c-Raf-1:	P-1726,	P-1727,	P-1728,	P-1729,	P-1730	P-1731,	P-1732	P-1733,	P-1734,	P-1735,
		P-1736,	P-1737,	P-1738,	P-1739,	P-1740	P-1741,	P-1742	P-1746,	P-1747,	P-1748,
		P-1749,	P-1750,	P-1751,	P-1752,	P-1753	P-1755,	P-1756	P-1757,	P-1758,	P-1759,
P-1760,	P-1762,	P-1763,	P-1764,	P-1765	P-1766,	P-1767	P-1768,	P-1769,	P-1770,		
P-1771,	P-1772,	P-1773,	P-1774,	P-1775	P-1776,	P-1777	P-1778,	P-1779,	P-1780,		
P-1781,	P-1782,	P-1783,	P-1784,	P-1797	P-1798,	P-1799	P-1800,	P-1802,	P-1804,		
P-1816,	P-1817,	P-1818,	P-1819,	P-1822	P-1823,	P-1828	P-1839,	P-1840,	P-1841,		
P-1842,	P-1843,	P-1864,	P-1865,	P-1871	P-1872,	P-1873	P-1878,	P-1879,	P-1881,		
P-1882,	P-1907,	P-1912,	P-1916,	P-1980	P-1996,	P-1997	P-1998,	P-2005,	P-2006,		
P-2007,	P-2012,	P-2013									

	P-0896,	P-0897,	P-0898,	P-0902,	P-0904,	P-0907,	P-0910,	P-0911,	P-0912,	P-0913,
	P-0928,	P-0931,	P-0933,	P-0937,	P-0944,	P-0947,	P-0950,	P-0952,	P-0954,	P-0955,
	P-0956,	P-0957,	P-0958,	P-0959,	P-0964,	P-0971,	P-0983,	P-0991,	P-0997,	P-1003,
	P-1004,	P-1006,	P-1009,	P-1013,	P-1015,	P-1020,	P-1028,	P-1056,	P-1071,	P-1243,
	P-1244,	P-1246,	P-1247,	P-1249,	P-1250,	P-1251,	P-1253,	P-1254,	P-1255,	P-1256,
5	P-1257,	P-1258,	P-1260,	P-1261,	P-1262,	P-1265,	P-1288,	P-1289,	P-1316,	P-1317,
	P-1318,	P-1396,	P-1397,	P-1398,	P-1403,	P-1431,	P-1432,	P-1433,	P-1455,	P-1541,
	P-1542,	P-1546,	P-1547,	P-1581,	P-1583,	P-1630,	P-1671,	P-1712,	P-1713,	P-1714,
	P-1733,	P-1737,	P-1738,	P-1739,	P-1740,	P-1783,	P-1839,	P-1864,	P-1871,	P-1873,
	P-1878,	P-1879,	P-1881,	P-1882						

10

Таблица 2г.										
Соединения, обладающие активностью в отношении киназы Fms с IC <sub>50</sub> не более 10 мкМ.										
	P-0007,	P-0088,	P-0166,	P-0636,	P-0685,	P-0753,	P-0773,	P-0774,	P-0798,	P-0805,
	P-0806,	P-0818,	P-0837,	P-0848,	P-0850,	P-0851,	P-0853,	P-0857,	P-0867,	P-0874,
	P-0876,	P-0885,	P-0898,	P-0911,	P-0913,	P-0931,	P-0933,	P-0952,	P-0954,	P-0955,
	P-0956,	P-0958,	P-1009,	P-1013,	P-1246,	P-1247,	P-1249,	P-1250,	P-1251,	P-1252,
15	P-1253,	P-1255,	P-1259,	P-1260,	P-1262,	P-1263,	P-1264,	P-1265,	P-1266,	P-1267,
	P-1269,	P-1289,	P-1316,	P-1317,	P-1318,	P-1340,	P-1397,	P-1400,	P-1403,	P-1431,
	P-1432,	P-1433,	P-1445,	P-1447,	P-1449,	P-1450,	P-1455,	P-1462,	P-1466,	P-1467,
	P-1470,	P-1471,	P-1486,	P-1495,	P-1496,	P-1532,	P-1534,	P-1541,	P-1542,	P-1544,
	P-1545,	P-1546,	P-1547,	P-1548,	P-1549,	P-1552,	P-1553,	P-1554,	P-1559,	P-1566,
	P-1567,	P-1568,	P-1569,	P-1570,	P-1571,	P-1572,	P-1575,	P-1576,	P-1580,	P-1581,
20	P-1583,	P-1586,	P-1587,	P-1589,	P-1591,	P-1594,	P-1595,	P-1596,	P-1597,	P-1598,
	P-1599,	P-1602,	P-1606,	P-1608,	P-1609,	P-1610,	P-1611,	P-1612,	P-1613,	P-1615,
	P-1616,	P-1618,	P-1621,	P-1625,	P-1627,	P-1630,	P-1631,	P-1636,	P-1637,	P-1638,
	P-1639,	P-1652,	P-1653,	P-1654,	P-1656,	P-1657,	P-1660,	P-1663,	P-1664,	P-1665,
	P-1670,	P-1671,	P-1687,	P-1700,	P-1701,	P-1702,	P-1703,	P-1704,	P-1705,	P-1706,
	P-1707,	P-1708,	P-1709,	P-1710,	P-1711,	P-1712,	P-1713,	P-1714,	P-1715,	P-1716,
25	P-1717,	P-1718,	P-1719,	P-1720,	P-1721,	P-1722,	P-1723,	P-1724,	P-1725,	P-1726,
	P-1727,	P-1728,	P-1729,	P-1730,	P-1731,	P-1732,	P-1733,	P-1734,	P-1735,	P-1736,
	P-1737,	P-1738,	P-1739,	P-1740,	P-1741,	P-1742,	P-1746,	P-1747,	P-1748,	P-1749,
	P-1750,	P-1751,	P-1753,	P-1754,	P-1755,	P-1756,	P-1757,	P-1758,	P-1759,	P-1760,
	P-1761,	P-1762,	P-1763,	P-1764,	P-1765,	P-1766,	P-1767,	P-1768,	P-1769,	P-1771,
	P-1772,	P-1773,	P-1774,	P-1775,	P-1776,	P-1778,	P-1779,	P-1780,	P-1781,	P-1782,
30	P-1783,	P-1784,	P-1796,	P-1798,	P-1799,	P-1800,	P-1802,	P-1803,	P-1804,	P-1816,
	P-1817,	P-1818,	P-1819,	P-1821,	P-1822,	P-1827,	P-1828,	P-1839,	P-1840,	P-1864,
	P-1871,	P-1872,	P-1873,	P-1878,	P-1879,	P-1881,	P-1882,	P-1907,	P-1912,	P-1916,

35

	P-1980,	P-1996,	P-1997,	P-1998,	P-2005,	P-2006,	P-2007,	P-2012,	P-2013	
Таблица 2д.										
Соединения, обладающие активностью в отношении киназы Jnk1 с IC <sub>50</sub> не более 10 мкМ.										
	P-0088,	P-0636,	P-0685,	P-0728,	P-0753,	P-0774,	P-0848,	P-0850,	P-0851,	P-0853,
	P-0860,	P-0876,	P-0897,	P-0956,	P-0958,	P-0991,	P-0997,	P-1009,	P-1251,	P-1253,
	P-1256,	P-1260,	P-1262,	P-1266,	P-1288,	P-1289,	P-1317,	P-1318,	P-1400,	P-1432,
	P-1433,	P-1445,	P-1446,	P-1447,	P-1486,	P-1534,	P-1546,	P-1547,	P-1548,	P-1549,
	P-1553,	P-1554,	P-1566,	P-1567,	P-1570,	P-1576,	P-1589,	P-1591,	P-1596,	P-1602,
40	P-1610,	P-1611,	P-1618,	P-1621,	P-1627,	P-1631,	P-1636,	P-1637,	P-1638,	P-1639,
	P-1656,	P-1660,	P-1687,	P-1702,	P-1706,	P-1707,	P-1708,	P-1720,	P-1722,	P-1723,
	P-1724,	P-1725,	P-1727,	P-1730,	P-1731,	P-1742,	P-1748,	P-1749,	P-1750,	P-1751,
	P-1755,	P-1756,	P-1757,	P-1759,	P-1760,	P-1764,	P-1765,	P-1767,	P-1770,	P-1775,
	P-1776,	P-1777,	P-1778,	P-1779,	P-1827,	P-1828,	P-1839,	P-1842,	P-1864,	P-1873,
	P-1878,	P-1879,	P-1896,	P-1897,	P-1898,	P-2007				

45

Таблица 2е.										
Соединения, обладающие активностью в отношении киназы Jnk2 с IC <sub>50</sub> не более 10 мкМ.										
Jnk2:	P-0088,	P-0685,	P-1253,	P-1318,	P-1445,	P-1447,	P-1486,	P-1547,	P-1548,	P-1554,
	P-1566,	P-1567,	P-1570,	P-1575,	P-1576,	P-1589,	P-1591,	P-1602,	P-1611,	P-1621,

5		P-1627, P-1724, P-1749, P-1765, P-2007	P-1656, P-1727, P-1750, P-1767,	P-1671, P-1728, P-1751, P-1770,	P-1687, P-1729, P-1753, P-1776,	P-1700, P-1730, P-1755, P-1777,	P-1702, P-1731, P-1756, P-1778,	P-1711, P-1732, P-1757, P-1779,	P-1720, P-1737, P-1759, P-1827,	P-1722, P-1742, P-1760, P-1828,	P-1723, P-1748, P-1764, P-1864,
	Таблица 2ж.										
Соединения, обладающие активностью в отношении киназы Jnk3 с IC <sub>50</sub> не более 10 мкМ.											
10	Jnk3:	P-0088, P-1317, P-1554, P-1621, P-1720, P-1759, P-1864,	P-0132, P-1318, P-1566, P-1636, P-1722, P-1764, P-2007	P-0166, P-1400, P-1567, P-1687, P-1724, P-1765,	P-0636, P-1445, P-1570, P-1702, P-1742, P-1767,	P-0753, P-1447, P-1576, P-1703, P-1748, P-1770,	P-0774, P-1486, P-1589, P-1704, P-1749, P-1775,	P-0851, P-1534, P-1591, P-1706, P-1750, P-1776,	P-0991, P-1546, P-1610, P-1707, P-1753, P-1777,	P-1253, P-1547, P-1611, P-1713, P-1756, P-1827,	P-1289, P-1548, P-1618, P-1716, P-1757, P-1828,

Таблица 2з.											
Соединения, обладающие активностью в отношении киназы Kit с IC <sub>50</sub> не более 10 мкМ.											
15	Kit:	P-0007, P-0798, P-0867, P-0913, P-0983, P-1254, P-1266, P-1397, P-1450, P-1532, P-1552, P-1580, P-1700, P-1713, P-1776, P-1873,	P-0088, P-0806, P-0874, P-0931, P-1009, P-1255, P-1267, P-1400, P-1455, P-1534, P-1553, P-1581, P-1703, P-1714, P-1783, P-1878,	P-0132 P-0818 P-0876 P-0933 P-1013 P-1256 P-1268 P-1403 P-1462 P-1541 P-1554 P-1582 P-1704 P-1718 P-1798 P-1879	P-0166, P-0837, P-0877, P-0937, P-1246, P-1247, P-1249, P-1431, P-1466, P-1542, P-1559, P-1583, P-1705, P-1719, P-1822, P-1881,	P-0636, P-0848, P-0885, P-0952, P-1247, P-1249, P-1260, P-1275, P-1432, P-1467, P-1544, P-1566, P-1590, P-1706, P-1720, P-1839, P-1882,	P-0685, P-0850, P-0889, P-0954, P-1249, P-1261, P-1289, P-1433, P-1470, P-1545, P-1567, P-1591, P-1707, P-1733, P-1840, P-1980,	P-0753, P-0851, P-0889, P-0955, P-1250, P-1261, P-1316, P-1445, P-1471, P-1546, P-1568, P-1598, P-1708, P-1737, P-1864, P-1996,	P-0773, P-0853, P-0907, P-0956, P-1251, P-1262, P-1317, P-1446, P-1471, P-1547, P-1569, P-1599, P-1709, P-1739, P-1865, P-1997,	P-0774, P-0857, P-0910, P-0958, P-1252, P-1263, P-1318, P-1447, P-1486, P-1547, P-1575, P-1630, P-1711, P-1740, P-1871, P-1998	P-0776, P-0860, P-0911, P-0964, P-1253, P-1264, P-1396, P-1449, P-1531, P-1549, P-1576, P-1671, P-1712, P-1767, P-1872,

Плазмидная последовательность и информация о ПЦР-праймере

B-RafV600E

ПЦР-праймеры

35	BRAF	BRAF437D-S	ACGGGACCATATGGATGATTGGGAGATTCCTGA {SEQ ID NO:_____}	4783
		BRAF722K-A	CAC TGGT C G A C T A T T T T G G C A A T G A G C G G G C C A {SEQ ID NO:_____}	4784
40		BRAFV599E-S	GGTCTAGCTACAGAAAAATCTCGATGGAG {SEQ ID NO:_____}	893
		BRAFV599E-A	CTCCATCGAGATTTTCTGTAGCTAGACC {SEQ ID NO:_____}	894

P4254. pFastBacBD-CDC37 BRAF D437-K722-X, V600E

tattccggattattcataccgtcccaccatcggggcgggatctcgggtccgaaacc  
 atgtcgtactaccatcaccatcaccatcaccgattacgatatccaacgaccgaaaacctg  
 5 M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L  
 tattttcagggccatattggatgattgggagattcctgatgggcagattacagtgggacaa  
 Y F Q G H M D D W E I P D G Q I T V G Q  
 agaattggatctggatcatttggaaacagtctacaagggaaagtggcatggatggtggca  
 R I G S G S F G T V Y K G K W H G D V A  
 gtgaaaatggtgaatgtgacagcacctacacctcagcagttacaagccttcaaaaatgaa  
 10 V K M L N V T A P T P Q Q L Q A F K N E  
 gtaggagtactcaggaaaacacgacatgtgaatatcctactcttcatgggtattccaca  
 V G V L R K T R H V N I L L F M G Y S T  
 aagccacaactggctattgttaccagtggtgtgagggtccagcttgtatcaccatctc  
 K P Q L A I V T Q W C E G S S L Y H H L  
 catatcattgagaccaaatttgagatgatcaaaccttatagatattgcacgacagactgca  
 15 H I I E T K F E M I K L I D I A R Q T A  
 cagggcatggattacttacacgccaagtcaatcatccacagagacctcaagagtaataat  
 Q G M D Y L H A K S I I H R D L K S N N  
 atatttcttcatgaagacctcacagtaaaaataggtgattttgggtctagctacagaaaaa  
 I F L H E D L T V K I G D F G L A T E K  
 tctcgatggagtggtcccacagtttgaacagttgtctggatccattttgtggatggca  
 20 S R W S G S H Q F E Q L S G S I L W M A  
 ccagaagtcatcagaatgcaagataaaaatccatacagctttcagtcagatgtatgca  
 P E V I R M Q D K N P Y S F Q S D V Y A  
 tttggaattggtctgtatgaattgatgactggacagttaccttattcaaacatcaacaac  
 F G I V L Y E L M T G Q L P Y S N I N N  
 agggaccagataatttttatggtgggacgaggataacctgtctccagatctcagtaaggta  
 R D Q I I F M V G R G Y L S P D L S K V  
 cggagtaactgtccaaaagccatgaagagattaatggcagagtgacctcaaaaagaaaaga  
 25 R S N C P K A M K R L M A E C L K K K R  
 gatgagagaccactctttcccaaattctcgcctctattgagctgctggcccgcctcattg  
 D E R P L F P Q I L A S I E L L A R S L  
 ccaaaaatagtcgactagagcctgcagctctcgaggcatgcggtaccaagctt (SEQ ID NO: \_\_\_)  
 (SEQ ID NO: \_\_\_)

Kit  
 ПЦР-праймеры

30	KIT	8K1A	ATGTACGAAGTTCAGTGGAAAGTTGTTGAAGAAATCAACGG (SEQ ID NO: ___)	1776
35		8K1B	GGTCCGATGTAACGTAGTTGTTACCGTTGATTTCTTCAACCACTTT (SEQ ID NO: ___)	1777
		8K2A	AACAACACTACGTTTACATCGACCCGACCCAGCTGCCGTACGAC (SEQ ID NO: ___)	1779
40		8K2B	GTTACGCGGGAACCTCCCATTTGTGGTTCGTACGGCAGCTGGGTC (SEQ ID NO: ___)	1781
		8K3A	AAATGGGAGTTCCCGCGTAACCGTCTGTCTTTCGGTAAAACCC (SEQ ID NO: ___)	1782
45		8K3B	ACCGAACGCACCCGACCCAGGGTTTACCGAAAGACAGAC (SEQ ID NO: ___)	1783
		8K4A	GGTGCGGGTGCCTTCGGTAAAGTTGTTGAAGCGACCGGTACG (SEQ ID NO: ___)	1784

	8K4B	GCCGCGTCAGATTTGATCAGACCGTACGCGGTCGCTTCAAC (SEQ ID NO: ___)	1785
5	8K5A	CTGATCAAATCTGACGCGGCGATGACCGTTGCGGTTAAAATGC (SEQ ID NO: ___)	1786
	8K5B	GTCAGGTGCGCAGACGGTTTTCAGCATTTTAACCGCAACGGTCA (SEQ ID NO: ___)	1787
10	8K6A	AAACCGTCTGCGCACCTGACCGAACGTGAAGCGCTGATGTCTG (SEQ ID NO: ___)	1788
	8K6B	CCAGGTAAGACAGAACTTTTCAGTTCAGACATCAGCGCTTCAAGT (SEQ ID NO: ___)	1789
15	8K7A	CTGAAAGTTCTGTCTTACCTGGGTAACCACATGAACATCGTTAA (SEQ ID NO: ___)	1791
	8K7B	GGTGCACGCACCCAGCAGGTTAACGATGTTTCATGTGGTTAC (SEQ ID NO: ___)	1792
20	8K8A	CTGCTGGGTGCGTGCACCATCGGTGGTCCGACCCCTGGTTATCA (SEQ ID NO: ___)	1793
	8K8B	GTCACCGTAGCAGCAGTATTCGGTGATAACCAGGGTCCGGACCA (SEQ ID NO: ___)	1794
25	8K9A	GAATACTGCTGCTACGGTGACCTGCTGAACTTCTGCGTCGTA (SEQ ID NO: ___)	1795
	8K9B	AGAGCAGATGAAAGAGTCACGTTTACGACGCAGGAAGTTTCAGC (SEQ ID NO: ___)	1796
30	8K10A	CGTGACTCTTTCATCTGCTCTAAACAGGAAGACCACGCGGAAG (SEQ ID NO: ___)	1797
	8K10B	CAGCAGGTTTTGTACAGCGCCGCTTCCGCGTGGTCTTCTCTGT (SEQ ID NO: ___)	1798

35	8K11A	GCGCTGTACAAAAACCTGCTGCACCTCTAAAGAATCTTCTTGCTC (SEQ ID NO: ___)	1799
	8K11B	CCATGTATTTCGTTGGTAGAGTCAGAGCAAGAAGATCTTTAGAGT (SEQ ID NO: ___)	1811
40	8K11A	GACTCTACCAACGAATACATGGACATGAAACCGGGTGTCTTCTTA (SEQ ID NO: ___)	1812
	8K11B	TCCGCTTTGGTCGGAACAACGTAAAGAAACACCCGTTTCATGT (SEQ ID NO: ___)	1813
45	8K12A	GTTGTTCCGACCAAAGCGGACAAACGTCGTTCTGTTCGTATCG (SEQ ID NO: ___)	1814
	8K12B	TAACGTCACGTTTCGATGTAAGAACCAGATAACGAACGAAACGACGTTT (SEQ ID NO: ___)	1815

	8K13A	TCCTACATCGAACGTGACGTTACCCCGGCGATCATGGAAGACG (SEQ ID NO:___)	1816
5	8K13B	CCAGGTCCAGCGCCAGTTCGTGCTTCCATGATCGCCGG (SEQ ID NO:___)	1817
	8K14A	GAACTGGCGCTGGACCTGGAAGACCTGCTGTCTTTCTCTTACC (SEQ ID NO:___)	1818
	8K14B	GAACGCCATACCTTTCGCAACCTGGTAAGAGAAAGACAGCAGGT (SEQ ID NO:___)	1819
10	8K15A	GTTGCGAAAGGTATGGCGTTCCTGGCGTCTAAAACTGCATCCA (SEQ ID NO:___)	1821
	8K15B	CGCGCCGCCAGGTCACGGTGGATGCAGTTTTTAGACGCC (SEQ ID NO:___)	1822
15	8K16A	CGTGACCTGGCGGCGGTAACATCCTGCTGACCCACGGTCG (SEQ ID NO:___)	1823
	8K16B	ACCGAAGTCGCAGATTTTGGTGATACGACCGTGGGTCAGCAGG (SEQ ID NO:___)	1824
20	8K17A	ACCAAAATCTGCGACTTCGGTCTGGCGCGTGACATCAAAAACG (SEQ ID NO:___)	1825
	8K17B	GTTACCTTTAACAACGTAGTTAGAGTCGTTTTTGATGTCACGCGCC (SEQ ID NO:___)	1826
25	8K18A	TCTAACTACGTTGTTAAAGGTAACGCGCTGCGCGTTAAATG (SEQ ID NO:___)	1827
	8K18B	GAAGATAGATTCCGGCGCCATCCATTTAACCGGCAGACGCGC (SEQ ID NO:___)	1829
30	8K19A	ATGGCGCCGAATCTATCTTCAACTGCGTTTACACCTTCGAATC (SEQ ID NO:___)	1831
	8K19B	GATACCGTAAGACCAACGTCAGATTCGAAGGTGTAACGCAG (SEQ ID NO:___)	1832
35	8K20A	GACGTTTGGTCTTACGGTATCTTCTGTGGAACTGTTCTCTC (SEQ ID NO:___)	1833
	8K20B	CCTGTGGAACTGTTCTCTCTGGGTTCTTCTCCGTACCCGG (SEQ ID NO:___)	1834
40	8K21A	GGTTCTTCTCCGTACCCGGGTATGCCGGTTGACTCTAAATTCTAT (SEQ ID NO:___)	1835
	8K21B	CGGAAACCTTCTTGATCATTGTTGTAAGATTTAGAGTCAACCGGC (SEQ ID NO:___)	1836
45	8K22A	AAAATGATCAAAGAAGGTTTCCGTATGCTGTCTCCGGAACAG (SEQ ID NO:___)	1837
	8K22B	ATGTCGTACATTTCCGCCGGCGGTTCCGGAGACAGCATA (SEQ ID NO:___)	1838

	8K23A	CCGGCGGAAATGTACGACATCATGAAAACCTGCTGGGACGCG (SEQ ID NO: ___)	1839
5	8K23B	AAGGTCGGACGTTTCAGCGGGTCCGCGTCCAGCAGGTTTTC (SEQ ID NO: ___)	1841
	8K24A	CCGCTGAAACGTCGGACCTTCAAACAGATCGTTCAGCTGATCG (SEQ ID NO: ___)	1842
10	8K24B	TTGGTAGATTTCAGAGATCTGTTTTTCGATCAGCTGAACGATCTGTT (SEQ ID NO: ___)	1843
	8K25A	AAACAGATCTCTGAATCTACCAACCACATCTACTCTAACCTGGC (SEQ ID NO: ___)	1844
15	8K25B	TGACGGTTCGGAGAGCAGTTCGCCAGGTTAGAGTAGATGTGG (SEQ ID NO: ___)	1845
	8K26A	AACTGCTCTCCGAACCGTCAGAAACCGGTTGTTGACCACTCTG (SEQ ID NO: ___)	1846
20	8K26B	GTAGAACCAACAGAGTTGATACGAACAGAGTGGTCAACAACCGGT (SEQ ID NO: ___)	1847
	8K27A	CGTATCAACTCTGTTGGTTCTACCGCGTCTTCTTCTCAGCCG (SEQ ID NO: ___)	1848
25	8K27B	AACGTCGTCGTGAACCAGCAGCGGCTGAGAAGAAGACGCG (SEQ ID NO: ___)	1849
	8K-F	GTTGTTTCATATGTACGAAGTTCAGTGGAAAG (SEQ ID NO: ___)	1851
30	8K-R	GTTGTTTGTTCGACTAAACGTCGTCGTGAACCAGCAG (SEQ ID NO: ___)	1852
	KIT COD- K948X	GTTCTTGTTCGACTATTCTGACGGTTCGGAGAGC (SEQ ID NO: ___)	3411

35

40

45



	MEK-HIS	GTTTCGTTGTGACGACGCCAGCAGCATGGGTTG (SEQ ID NO: ___)	2127
5	K97A-1 (K104A)	CTAATTCATCTGGAGATCGCGCCCGCAATCCGG (SEQ ID NO: ___)	2023
	K97A-2 (K104A)	CCGGATTGCGGGCGCGATCTCCAGATGAATTAG (SEQ ID NO: ___)	2024

10

15

20

25

30

35

40

45

ataaaaggcctgacatatctgagggagaagcacaagatcatgcacagagatgtcaagccc  
 I K G L T Y L R E K H K I M H R D V K P  
 tccaacatcctagtcaactcccgtggggagatcaagctctgtgactttggggtcagcggg  
 S N I L V N S R G E I K L C D F G V S G  
 cagctcatcgactccatggccaactccttcgtgggcacaaggtcctacatgtcgccagaa  
 Q L I D S M A N S F V G T R S Y M S P E  
 agactccaggggactcattactctgtgcagtcagacatctggagcatgggactgtctctg  
 R L Q G T H Y S V Q S D I W S M G L S L  
 gtagagatggcggttgggaggtatcccatccctcctccagatgcccaaggagctggagctg  
 V E M A V G R Y P I P P P D A K E L E L  
 atgtttgggtgccaggtggaaggagatgcggtgagacccccaccagggccaaggaccccc  
 M F G C Q V E G D A A E T P P R P R T P  
 gggaggccccttagctcatacggaatggacagccgacctcccatggcaatttttgagttg  
 G R P L S S Y G M D S R P P M A I F E L  
 ttggattacatagtcaacgagcctcctccaaaactgcccagtgaggatgttcagcttgaa  
 L D Y I V N E P P P K L P S G V F S L E  
 tttcaagattttgtgaataaatgcttaataaaaaacccccgcagagagagcagatttgaag  
 F Q D F V N K C L I K N P A E R A D L K  
 caactcatggttcatgcttttatcaagagatctgatgctgaggaagtggattttgcaggt  
 Q L M V H A F I K R S D A E E V D F A G  
 tggctctgctccaccatcggccttaaccagcccagcacaccaaccatgctgctggcgctc  
 W L C S T I G L N Q P S T P T H A A G V  
 gtcgacctgaacgacatcttcgaagctcagaaaatcgaatggcaccggttagaattc  
 V D L N D I F E A Q K I E W H R -  
 (нуклеиновая кислота SEQ ID NO: \_\_\_)  
 (полипептид SEQ ID NO: \_\_\_)

Дополнительные примеры некоторых способов, охваченных в настоящем изобретении, можно найти в следующих заявках на изобретения: предварительной заявке на патент США №60/580898, поданной 17 июня 2004 года; предварительной заявке на патент США №60/682,076, поданной 17 мая 2005 года; предварительной заявке на патент США №60/682058, поданной 17 мая 2005 года; предварительной заявке на патент США №60/682063, поданной 17 мая 2005 года; предварительной заявке на патент США №60/682051, поданной 17 мая 2005 года; предварительной заявке на патент США №60/682042, поданной 17 мая 2005 года; предварительной заявке на патент США №60/692750, поданной 22 июня 2005 года; и предварительной заявке на патент США №60/692960, поданной 22 июня 2005 года; каждая из которых для всех целей включена здесь путем ссылки, включающей все описания, графические материалы и таблицы.

Все патенты и другие ссылки, процитированные в описании изобретения, указывают на уровень знаний специалистов в данной области, которых касается данное изобретение, и включены путем ссылки во всей их полноте, включая любые таблицы и графические

материалы, в такой же степени, как если бы каждая ссылка была включена во всей своей полноте индивидуально.

5 Специалисту в данной области понятно, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для получения конечных результатов и преимуществ, упомянутых, а также связанных с ними. Способы, варианты и композиции, описанные здесь в качестве  
10 типичных в настоящее время предпочтительных воплощений, являются примерными и не предполагают ограничений объема изобретения. Специалисты в данной области могут осуществить изменения в данном описании и другие применения, которые находятся в пределах сущности изобретения и определены объемом формулы изобретения.

Для специалистов в данной области очевидно, что различные замены и модификации могут быть осуществлены в изобретении, раскрытом здесь, без отклонения от объема и сущности данного изобретения. Например, могут быть осуществлены вариации в  
15 условиях кристаллизации или сокристаллизации для Ret и суррогатных белков, и/или могут быть использованы различные последовательности киназного домена. Таким образом, такие дополнительные воплощения входят в объем настоящего изобретения и нижеследующей формулы изобретения.

Изобретение, иллюстративно описанное здесь, подходящим образом может быть реализовано практически в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения  
20 или ограничений, которые не раскрыты здесь конкретно. Таким образом, например, в каждом случае здесь любой из терминов "содержащий", "по существу состоящий из" и "состоящий из" может быть заменен на любой из двух других терминов. Используемые здесь термины и выражения используют с точки зрения описания, а не ограничения, и не предполагают, что использование таких терминов и выражений исключает какие-  
25 либо эквиваленты представленных и описанных признаков или их частей, но считают, что различные модификации возможны в объеме заявленного изобретения. Таким образом, следует понимать, что хотя настоящее изобретение специфически раскрыто с помощью предпочтительных воплощений и возможных признаков, специалист в  
30 данной области может прибегнуть к модификации и вариации раскрытых здесь принципов, и предполагают, что такие модификации и вариации входят в объем изобретения, определенный в прилагаемой формуле изобретения.

Кроме того, когда признаки или аспекты изобретения описаны в отношении групп Маркуша или другой группировки альтернативных вариантов, тогда специалистам в  
35 данной области понятно, что изобретение также описано в отношении любого индивидуального члена или подгруппы членов группы Маркуша или другой группы.

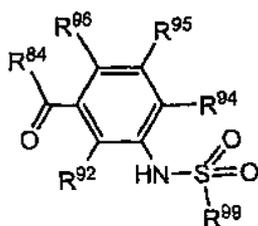
Кроме того, если не указано иначе, когда для воплощений приведены различные числовые значения, тогда дополнительные воплощения описаны путем приведения любых 2 разных значений в качестве конечных точек диапазона. Такие диапазоны также входят в объем описанного изобретения.

40 Таким образом, дополнительные воплощения входят в объем изобретения и следующей формулы изобретения.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение, имеющее структуру формулы VIIa:

45



### Формула VIIa

где:

$R^{84}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ алкокси, и  $-Cl$ ;

$R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  и  $R^{96}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, и фторозамещенного  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{99}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила, возможно замещенного фенила, тиофена и

$-NR^{79}R^{80}$ , где заместители фенила выбираются из галогена и фторозамещенного  $C_{1-6}$ алкила; и

$R^{79}$  и  $R^{80}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил, или  $R^{79}$  и  $R^{80}$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила, в котором от 1 до 3 атомов углерода замещено гетероатомами O, S или N.

2. Соединение по п. 1, где  $R^{92}$  представляет собой фтор.

3. Соединение по п. 1, где  $R^{94}$  и  $R^{95}$  представляют собой водород.

4. Соединение по п. 1, где  $R^{96}$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора.

5. Соединение по п. 4, где  $R^{96}$  представляет собой водород.

6. Соединение по п. 4, где  $R^{96}$  представляет собой фтор.

7. Соединение по п. 4, где  $R^{96}$  представляет собой хлор.

8. Соединение по п. 1, где  $R^{99}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкил.

9. Соединение по п. 1, где  $R^{99}$  представляет собой *n*-пропил.

10. Соединение по п. 1, где  $R^{99}$  представляет собой фенил.

11. Соединение по п. 1, где  $R^{99}$  представляет собой тиофен.

12. Соединение по п. 1, где  $R^{99}$  представляет собой  $-NR^{79}R^{80}$ .

13. Соединение по п. 12, где  $R^{79}$  и  $R^{80}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

14. Соединение по п. 12, где  $R^{79}$  и  $R^{80}$  объединены с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила.

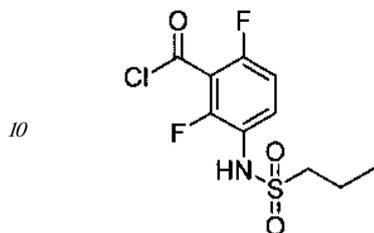
15. Соединение по п. 1, где  $R^{92}$  и  $R^{96}$  представляют собой фтор,  $R^{94}$  и  $R^{95}$  представляют собой водород, и  $R^{99}$  представляет собой *n*-пропил.

16. Соединение по п. 15, где  $R^{84}$  представляет собой водород.

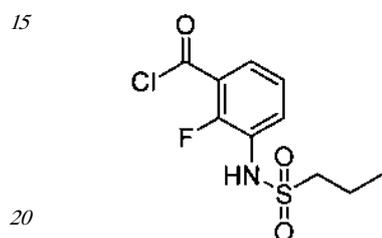
17. Соединение по п. 15, где R<sup>84</sup> представляет собой -Cl.

18. Соединение по п. 1, где R<sup>92</sup> и R<sup>96</sup> представляют собой фтор, и R<sup>94</sup> и R<sup>95</sup> представляют собой водород.

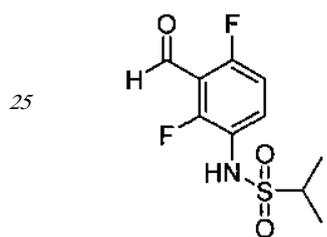
5 19. Соединение по п. 18, где R<sup>84</sup> представляет собой водород или -Cl.  
20. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



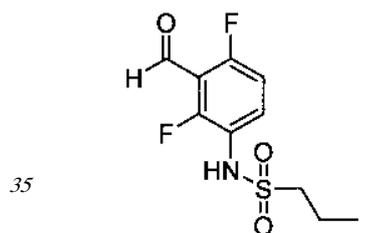
21. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



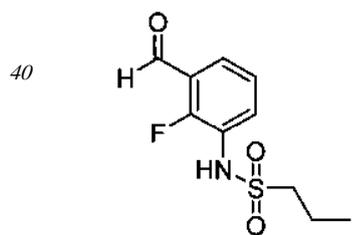
22. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



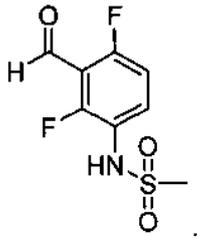
23. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



24. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



25. Соединение по п. 1, имеющее формулу:



5

10

15

20

25

30

35

40

45