

R U 2 5 1 7 1 9 4 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 517 194<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010150786/04, 13.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.05.2008 US 61/052,926

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2012 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 27.05.2014 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03/028724 A, 10.04.2003. WO 2005/063746 A, 14.07.2005. WO 2008/012635 A, 21.01.2008. WO 2007/125321 A, 08.11.2007. WO 2005112938 A2, 01.12.2005. RU 2005134652 A, 10.05.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.12.2010

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/043691 (13.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/140320 (19.11.2009)

Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ЛЕ ХЮРОУ Иван (US),  
БЛЭЙК Джеймс Ф. (US),  
ГАНВОРДАНА Индрани У. (US),  
МОР Петер Дж. (US),  
УОЛЛЕС Илай М. (US),  
ВАНГ Бин (US),  
ЧИКАРЕЛЛИ Марк (US),  
ЛАЙОН Майкл (US)

(73) Патентообладатель(и):

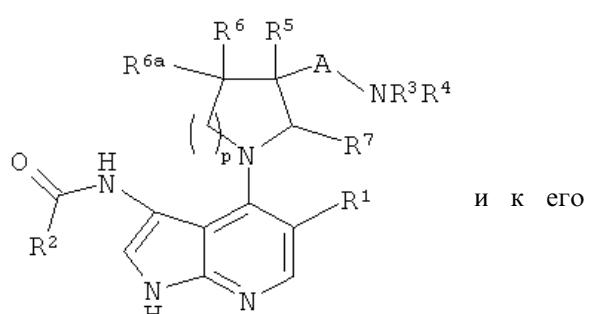
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

R U 2 5 1 7 1 9 4 C 2

(54) ПИРРОЛОПИРИДИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы I:



I

стереоизомерам, таутомерам и фармацевтически

R U  
2 5 1 7 1 9 4 C 2

приемлемым солям, где: A выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup> R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup> R<sup>h</sup>; R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, или R<sup>3</sup>

и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или A представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород, или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и р равно 0, 1, 2 или 3. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции на основе соединений формулы I, обладающей ингибирующей активностью в отношении СНК1 и/или СНК2, к способу предупреждения или лечения заболевания или расстройства, модулируемого СНК1, к способу лечения гиперпролиферативного заболевания, а также изобретение относится к способу получения соединения формулы I. Технический результат: получены и описаны новые биологически активные соединения, которые могут быть пригодными для ингибирования СНК1 и/или СНК2. 13 н. и 83 з.п. ф-лы, 184 прим., 1 табл.

C 2  
C 1 9 4  
C 1 7 1  
C 2 5 1  
R U



(51) Int. Cl.  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010150786/04, 13.05.2009

(24) Effective date for property rights:  
13.05.2009

Priority:

(30) Convention priority:  
13.05.2008 US 61/052,926

(43) Application published: 20.06.2012 Bull. № 17

(45) Date of publication: 27.05.2014 Bull. № 15

(85) Commencement of national phase: 13.12.2010

(86) PCT application:  
US 2009/043691 (13.05.2009)

(87) PCT publication:  
WO 2009/140320 (19.11.2009)

Mail address:  
109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

LE KhJuROU Ivan (US),  
BLEhJK Dzhejms F. (US),  
GANVORDANA Indrani U. (US),  
MOR Peter Dzh. (US),  
UOLLES Ilaj M. (US),  
VANG Bin (US),  
ChIKARELLI Mark (US),  
LAJON Majkl (US)

(73) Proprietor(s):

EhRREhJ BIOFARMA INK. (US)

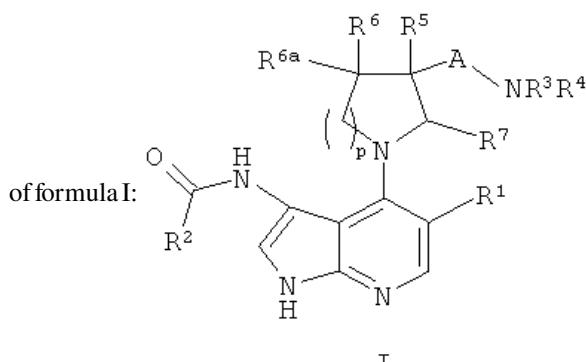
RU 2 517 194 C2

(54) PYRROLOPYRIDINES AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns novel compounds



and stereoisomers, tautomers and pharmaceutically acceptable salt thereof, where: A is selected from a single bond or CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>1</sup> is selected from hydrogen, halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, 4-6-member heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from a group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur,

phenyl and a 5- or 6-member heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from a group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur, where the alkyls, alkenyl, cycloalkyl, heterocycle, phenyl or heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from halogen, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl) and NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>2</sup> is selected from C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), saturated or partially unsaturated C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, phenyl, saturated or partially unsaturated 4-6-member heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from a group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur, 5- or 6-member heteroaryl containing one, two or three heteroatoms selected from a group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur, 8-10-member bicyclic aryl, 8-10-member bicyclic heterocycle containing one, two or three heteroatoms selected from a group consisting of oxygen, nitrogen and sulphur, and an 8-10-member bicyclic heteroaryl containing one, two or three heteroatoms selected from a group consisting of oxygen,

RU 2 517 194

C2

R U 2 5 1 7 1 9 4 C 2

nitrogen and sulphur, where the alkyls, cycloalkyl, phenyl, heterocycles, heteroaryls and aryl are optionally substituted with one or more groups selected from OH, CN, halogen, oxo (except substitutes in the phenyl, aryl or heteroaryl), CF<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> and phenyl, where the phenyl is optionally substituted with one or more groups selected from OH, CN, halogen, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl) and NR<sup>g</sup>; R<sup>h</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are independently selected from hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, optionally substituted with OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl) or C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member ring; R<sup>5</sup> is selected from hydrogen and CH<sub>3</sub>, or A is CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> denote hydrogen, and R<sup>3</sup> and R<sup>5</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member ring; R<sup>6</sup> is selected from hydrogen, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl and cyclopropyl, or A is a single bond, R<sup>6a</sup> is hydrogen, and R<sup>3</sup> and R<sup>6</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member ring; R<sup>6a</sup> is selected from hydrogen,

F, OH and CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> is hydrogen, or A is CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> and R<sup>3</sup> and R<sup>7</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member ring; R<sup>a</sup> is hydrogen, or R<sup>4</sup> and R<sup>b</sup> are absent, and R<sup>3</sup> and R<sup>a</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member aromatic ring; R<sup>b</sup> is hydrogen or is absent; R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are independently selected from hydrogen and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl, or R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup>, together with atoms with which they are bonded, form a 5- or 6-member ring; R<sup>e</sup> and R<sup>f</sup> are independently selected from a hydrogen and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl; R<sup>g</sup> R<sup>h</sup> are independently selected from hydrogen and C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl; R<sup>i</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkyl; and p equals 0, 1, 2 or 3. The invention also relates to a pharmaceutical composition based on compounds of formula I, having inhibiting activity on CHK1 and/or CHK2, a method of preventing or treating a disease or disorder modulated by CHK1, a method of treating a hyperproliferative disease. The invention also relates to a method of producing a compound of formula I.

EFFECT: novel biologically active compounds, which can be suitable for inhibiting CHK1 and/or CHK2, are obtained and described.

96 cl, 184 ex, 1 tbl

R U 2 5 1 7 1 9 4 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, способу получения соединений и применению соединений в терапии. Более конкретно, оно относится к некоторым замещенным производным пирроло[2,3-*b*]пиридина, пригодным для лечения и профилактики гиперпролиферативных заболеваний.

**Уровень техники**

Протеинкиназы - это киназные ферменты, которые фосфорилируют другие белки. Такое фосфорилирование белков обычно вызывает функциональное изменение белка.

Большинство киназ действует на серин и треонин или тирозин, и некоторые киназы действуют на все три аминокислоты. Через такие функциональные изменения киназы могут регулировать многие клеточные пути. Ингибиторы протеинкиназ - это соединения, которые ингибируют такие протеинкиназы, и, таким образом, могут применяться для воздействия на клеточные пути.

Киназа контрольной точки 1 ("CHK1") - это серин-/треонинкиназа. CHK1 регулирует прогрессирование клеточного цикла и представляет собой основной фактор в реакции повреждения ДНК в пределах клетки. Показано, что ингибиторы CHK1 делают клетки опухоли чувствительными к различным генотоксическим агентам, таким как химиотерапевтические средства и облучение. (Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint

Kinase 1 in Cancer Therapeutics." Clin. Cancer Res. 13(7) (2007) 1955-1960). Во многих опухолях наблюдался дефицит пути контрольной точки повреждения G<sub>1</sub> ДНК, что приводило к доверию в контрольных точках S и G<sub>2</sub> для восстановления повреждения ДНК и выживания. (Janetka, James W., et al., "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic." Drug Discovery & Development Vol.10, No.4 (2007) 473-486). Контрольные точки S и G<sub>2</sub> регулируются CHK1. Показано, что ингибирование CHK1 отменяет контрольные точки S и G<sub>2</sub>, таким образом нарушая восстановление ДНК и приводя к увеличению гибели опухолевых клеток. Однако, раковые клетки содержат функционирующую контрольную точку G<sub>1</sub>, что позволяет восстановление ДНК и выживание.

Киназа контрольной точки 2 (CHK2) - это также серин-/треонинкиназа. Функции киназ CHK2 являются центральными с точки зрения индуцирования остановки клеточного цикла и апоптоза повреждением ДНК. (Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." DNA Repair 3 (2004) 1039-1047). CHK2 активируется в ответ на генотоксические факторы и распространяет сигнал контрольной точки вдоль нескольких путей, которые в конечном счете вызывают остановку клеточного цикла в фазах G<sub>1</sub>, S и G<sub>2</sub>/M, активацию восстановления ДНК и апоптотическую гибель клетки. (Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase - A Busy Messenger." Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol.2(12) (2001) 877-886). В раковых клетках часто отсутствует одна или больше контрольных точек целостности генома, так что ингибирование CHK2 может сделать клетки опухоли избирательно более чувствительными к противораковым терапевтическим средствам, таким как γ-излучение или повреждающие ДНК лекарственные средства. Нормальные клетки по-прежнему могут активизировать другие контрольные точки и восстановиться, в то время как раковые клетки, лишенные контрольных точек, погибнут с большей вероятностью. Было продемонстрировано, что ингибитор CHK2 на основе пептида отменял контрольную точку G<sub>2</sub> и делал p53-дефектные раковые клетки чувствительными к повреждающим ДНК агентам. (Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." Current Pharmaceutical Design. Vol.11, No.22

(2005) 2855-2872).

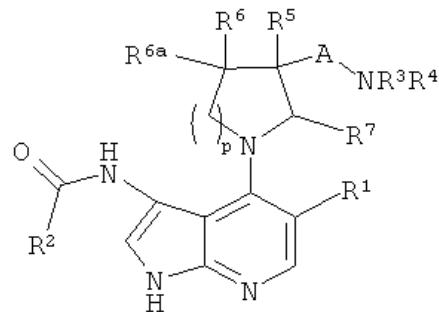
Ингибиторы СНК1 и/или СНК2 известны, см., например, Международную публикацию WO 2009/004329, Международную публикацию WO 2008/075007, Международную публикацию WO 2007/090493, Международную публикацию WO 2007/090494, Международную публикацию WO 2006/106326, Международную публикацию WO 2006/120573, Международную публикацию WO 2005/103036 и Международную публикацию WO 03/028724.

Ингибиторы киназ известны, см., например, Международную публикацию WO 2008/106692, Международную публикацию WO 2008/012635, Международную публикацию WO 2006/046023, Международную публикацию WO 2006/127587, Международную публикацию WO 2007/070514, Международную публикацию WO 2007/084667, Международную публикацию WO 2007/125310, Международную публикацию WO 2007/125315 и Международную публикацию WO 2007/125321.

#### Раскрытие изобретения

В одном из аспектов, данное изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы СНК1 и/или СНК2. Соответственно, соединения по данному изобретению пригодны для лечения заболеваний и состояний, которые можно лечить ингибированием СНК1 и/или СНК2 протеинкиназ.

Более конкретно, в одном из аспектов данного изобретения предлагаются соединения формулы I:



I

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, А и р являются такими, как определено в данном описании.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются способы профилактики или лечения заболевания или расстройства, модулируемого СНК1 и/или СНК2, включающие введение млекопитающему, которое нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения по данному изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли. Примеры таких заболеваний и расстройств включают, не ограничиваясь ими, гиперполиферативные расстройства (такие как рак), нейродегенерацию, гипертрофию сердца, боль, мигрень и нейротравматическое заболевание.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются способы профилактики или лечения рака, включающие введение млекопитающему, которое нуждается в таком лечении, эффективного количества соединения по данному изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с одним или больше дополнительными соединениями, обладающими противораковыми свойствами.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, включающий введение

терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению мlekопитающему.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются соединения по данному изобретению для применения в терапии.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются соединения по данному изобретению для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается применение соединения по данному изобретению для производства лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания. В другом варианте, гиперпролиферативное

10 заболевание представляет собой рак.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению для производства лекарственного средства для применения в качестве ингибитора СНК1 и/или СНК2 в лечении пациента, получающего противораковую терапию.

15 В другом аспекте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению в лечении гиперпролиферативного заболевания. В дальнейшем аспекте, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению для применения в 20 лечении гиперпролиферативного заболевания.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению для применения в лечении рака.

25 В другом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

30 В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются промежуточные соединения для получения соединений формулы I. Некоторые соединения формулы I могут применяться в качестве промежуточных соединений для получения других соединений формулы I.

Другой аспект настоящего изобретения включает способы получения, способы выделения и способы очистки соединений по настоящему изобретению.

#### Осуществление изобретения

35 Ниже будет сделана ссылка на подробное описание некоторых вариантов изобретения, примеры которых проиллюстрированы прилагаемыми структурами и формулой изобретения. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения такими вариантами. Наоборот, изобретение предназначено

40 включать все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые, могут быть включены в пределы контекста настоящего изобретения, как определяется формулой изобретения. Специалист в данной области распознает множество способов и материалов, подобных или равноценных описанным в данном описании, которые могут использоваться в практике настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим 45 образом не ограничивается описанными способами и материалами. В случае, если одна или больше включенных литературных ссылок и подобных материалов будет отличаться или противоречить данной заявке, в том числе, не ограничиваясь ими, в определенных терминах, применении терминов, описанных методах и т.п., данная заявка имеет

преимущество.

#### Определения

Термин “алкил” включает линейные или разветвленные радикалы, состоящие из атомов углерода. Некоторые алкильные фрагменты обозначаются сокращениями, например, метил (“Me”), этил (“Et”), пропил (“Pr”) и бутил (“Bu”), и дополнительно сокращения применяются для обозначения конкретных изомеров соединений, например, 1-пропил или н-пропил (“н-Pr”), 2-пропил или изопропил (“изо-Pr”), 1-бутил или н-бутил (“н-Bu”), 2-метил-1-пропил или изобутил (“изо-Bu”), 1-метилпропил или втор-бутил (“втор-Bu”), 1,1-диметилэтил или трет-бутил (“трет-Bu”) и т.п. Сокращения иногда применяются в сочетании с сокращениями, обозначающими элементы и химические структуры, например, метанол (“MeOH”) или этанол (“EtOH”).

Дополнительные сокращения, которые могут применяться в заявке, включают, например, бензил (“Bn”), фенил (“Ph”) и ацетат (“Ac”),

Термины “гетероцикл” и “гетероциклический” включают 4-7-членные кольца,

содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. В некоторых случаях, эти термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, “5-6-членный гетероциклический”, включая только 5- и 6-членные кольца. Примеры гетероциклических групп включают, не ограничиваясь ими, оксиранил, тиаранил, азиридинил, оксетанил, тиатанил, азетидинил, 1,2-дитиетанил, 1,3-дитиетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, дитиоланил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, 1,4-азатианил, тиоксанил, оксепанил, тиепанил, азепанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиеазепанил и 1,4-диазепанил.

Примеры частично ненасыщенных гетероциклических групп включают, не ограничиваясь ими, тетрагидропиридинил, дигидрогидигидинил, дигидропиранил, дигидрофуранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил и пиразолинил.

Термин “гетероарил” включает 5-6-членные ароматические кольца, содержащие 1,

2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. В некоторых случаях, эти термины могут быть конкретно дополнительно ограничены, например, 5-6-членный гетероарил, где гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома азота. Примеры гетероарильных групп включают, не ограничиваясь ими, пирролил, фуранил, тиофенил, пиразолил имидазолил изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиридинил, пиразинил, фуразанил и триазинил.

Термин “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкил” в данном описании представляет алканоильную

группу, присоединенную через алкильную группу (т.е. (алканоил)-(алкил)-соединение), где алканоильная и алкильная группы вместе содержат 2-6 атомов углерода. Примеры C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алканоилалкильных групп включают этаноилметил, этаноилэтил, этаноилпропил, этаноилбутил, пропаноилметил, пропаноилэтил, пропаноилпропил, бутаноилметил, бутаноилэтил и пентаноилметил.

Термины “лечить” или “лечение” обозначают терапевтические, профилактические, паллиативные или превентивные меры. Для целей данного изобретения, благоприятные или желательные клинические результаты включают, не ограничиваясь ими, облегчение симптомов, уменьшение степени тяжести заболевания, стабилизация (т.е. отсутствие

ухудшения) патологического состояния, задержку или замедления прогресса заболевания, облегчение или временное облегчение патологического состояния и ремиссию (частичную или полную), которые поддаются или не поддаются обнаружению. «Лечение» также может обозначать увеличение продолжительности жизни в сравнении

5 с ожидаемой продолжительностью жизни в отсутствие лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже присутствует состояние или расстройство, а также тех, кто склонен к развитию состояния или расстройства, или тех, у кого необходимо предупредить развитие состояния или расстройства.

Термины “терапевтически эффективное количество” или “эффективное количество”

10 обозначают количество соединения по настоящему изобретению, которое, при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным (i) для лечения или профилактики конкретного заболевания, состояния или расстройства, (ii) смягчения, улучшения или устранения одного или больше симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предупреждает или задерживает

15 развития одного или больше симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в данном описании. Количество соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание, состояния и его тяжесть, параметры (например, масса тела) млекопитающего, нуждающегося в лечении, но в любом случае,

20 может быть шаблонно определено специалистом в данной области.

Термины “рак” и “раковый” обозначают или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется аномальным или нерегулируемым ростом клеток. “Опухоль” включает одну или больше раковых клеток. Примеры рака включают, не ограничиваясь ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкемию

25 или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры таких видов рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный рак эпителиальных клеток), рак легкого (в том числе мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого и сквамозная карцинома легкого), рак брюшины, печеночно-клеточный рак, рак желудочно-кишечного тракта,

30 в том числе рак желудка, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак прямой кишки, рак ободочной и прямой кишки, карцинома эндометрия или матки, карцинома слюнной железы, рак почки, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карцинома печени, анальная карцинома,

35 карцинома пениса, рак кожи, в том числе меланома, а также рак головы и шеи.

Выражение “фармацевтически приемлемый” указывает, что субстанция или композиция химически и/или токсикологически совместима с другими ингредиентами рецептуры и/или организмом млекопитающего, которые ею лечат.

Выражение “фармацевтически приемлемая соль” в данном описании обозначает

40 фармацевтически приемлемые органические или неорганические соли соединения по изобретению.

Соединения по настоящему изобретению также включают другие соли таких соединений, которые не являются обязательно фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть пригодны в качестве промежуточных соединений для получения 45 и/или очистки соединений по настоящему изобретению и/или для разделения энантиомеров соединений по настоящему изобретению.

Термин “млекопитающее” обозначает теплокровное животное, у которого присутствует или которое подвергается риску развития заболевания, описанного в

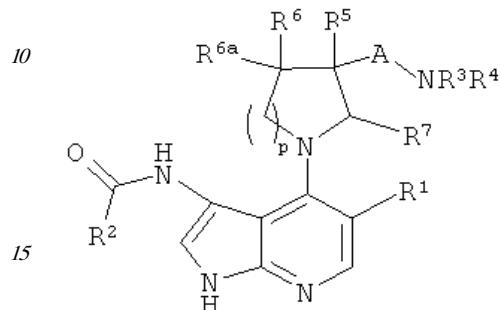
данном описании, и включает, не ограничиваясь ими, морских свинок, собак, котов, крыс, мышей, хомяков и приматов, в том числе человека.

### Ингибиторы СНК1/2

В настоящем изобретении предлагаются некоторые замещенные производные пиррол

<sup>5</sup> [2,3-*b*]пиридинов и их фармацевтические композиции, которые ингибируют СНК1 и/или СНК2. Эти соединения потенциально пригодны для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, модулируемых СНК1 и/или СНК2.

В одном из вариантов данного изобретения предлагаются соединения формулы I:



и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

<sup>20</sup> А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

<sup>25</sup> R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

<sup>30</sup> R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>,

<sup>35</sup> циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;

<sup>40</sup> R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, или

<sup>45</sup> R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^6$  выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или

А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

5  $R^{6a}$  выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>;

$R^7$  представляет собой водород, или

А представляет собой Cr<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

10  $R^a$  представляет собой водород, или

$R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

$R^b$  представляет собой водород или отсутствует;

15  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или

$R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

20  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

$R^r$  и  $R^h$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

$R^i$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

25 Соединения формулы I включают соединения, где:

А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

$R^1$  выбран из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -

S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, фенила и 5- или 6-членного

30 гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

$R^2$  выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или

35 частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично

ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN,

40 галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>,

циклогексила, циклогексилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп,

45 выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно

замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, или

$R^3$  и  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или

<sup>5</sup> А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^6$  выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или

<sup>10</sup> А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  выбран из водорода, F, OH и  $CH_3$ ;

$R^7$  представляет собой водород, или

<sup>15</sup> А представляет собой  $CR^aR^b$ , и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^a$  представляет собой водород, или

$R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

<sup>20</sup>  $R^b$  представляет собой водород или отсутствует;

$R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, или

$R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>25</sup>  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

$R^r$  и  $R^h$  независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

$R^i$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и

<sup>30</sup> р равно 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы I включают соединения, где:

А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

<sup>35</sup>  $R^1$  выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил);

$R^2$  выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного

<sup>40</sup> C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила,

<sup>45</sup> циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

$R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или

А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>5</sup>  $R^6$  выбран из водорода, F,  $-OCH_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила и циклопропила, или

А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  представляет собой водород;

<sup>10</sup>  $R^7$  представляет собой водород, или

А представляет собой  $CR^aR^b$ , и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^a$  представляет собой водород, или

<sup>15</sup>  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

$R^b$  представляет собой водород или отсутствует;

$R^i$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил; и

<sup>20</sup>  $r$  равно 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы I включают соединения, где:

А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

$R^1$  выбран из галогена, CN,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкенила,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-$

<sup>25</sup>  $S(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена и  $C_1$ - $C_3$ алкила;

$R^2$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-NH(C_1-C_6\text{алкил})$ , насыщенного

<sup>30</sup>  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле или гетероариле),  $CF_3$ , циклопропила,

<sup>35</sup> циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$  и фенила;

$R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила, необязательно замещенного OH, F,  $-O(C_1-C_3\text{алкил})$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила;

<sup>40</sup>  $R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или

А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^6$  выбран из водорода, F,  $-OCH_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила и циклопропила, или

<sup>45</sup> А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  представляет собой водород;

$R^7$  представляет собой водород, или

А представляет собой  $CR^aR^b$  и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

5  $R^a$  представляет собой водород, или

$R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

$R^b$  представляет собой водород или отсутствует;

10  $R^i$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы I включают соединения, где:

А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

15  $R^1$  выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкилы,  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, 5- или 6-членного гетероцикла, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_3$ алкил) и  $NR^cR^d$ ;

20  $R^2$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила, насыщенного или частично ненасыщенного  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$ ;

25  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила, необязательно замещенного OH, F или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом, или

$R^3$  и  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

35  $R^5$  выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или

А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^6$  выбран из водорода, F, OH,  $-OCH_3$  и  $C_1$ - $C_3$ алкила, или

40 А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  выбран из водорода, F, OH и  $-OCH_3$ ;

$R^7$  представляет собой водород, или

45 А представляет собой  $CR^aR^b$ , и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^a$  представляет собой водород, или

$R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

$R^b$  представляет собой водород или отсутствует;

5  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила, или

$R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

10  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы I включают соединения, где:

А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

15  $R^1$  выбран из галогена,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где алкил необязательно

замещен одним или больше атомов галогена;

20  $R^2$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила, насыщенного  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены галогеном, оксо (за исключением заместителей в фениле или гетероариле),  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилом,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом;

25  $R^3$  выбран из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила, необязательно замещенного OH или

$C_3$ - $C_6$ циклоалкилом;

30  $R^4$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_4$ алкила;

$R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или

35 А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^6$  представляет собой водород, или

40 А представляет собой одинарную связь, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  представляет собой водород;

45  $R^7$  выбран из водорода, или

А представляет собой  $CR^aR^b$  и  $R^3$  и  $R^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

50  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, или

$R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

Соединения формулы I включают соединения, где:

55 А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

$R^1$  выбран из галогена,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где алкил необязательно замещен одним или больше атомов галогена;

<sup>5</sup> R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены галогеном, оксо (за исключением заместителей в фениле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

<sup>10</sup> R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

R<sup>4</sup> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила;

R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или

<sup>15</sup> А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, или

А представляет собой одинарную связь, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>20</sup> R<sup>6a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>25</sup> R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, или

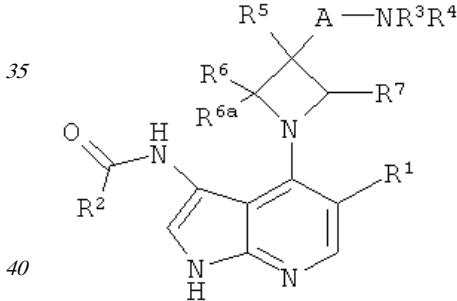
R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; и  
р равно 1 или 2.

<sup>30</sup> В некоторых вариантах, р равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах, р равно 0, 1 или 2.

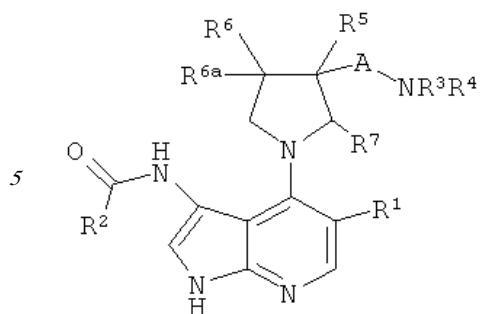
В некоторых вариантах, р равно 1 или 2.

В некоторых вариантах, р равно 0, как показано в формуле IIa:



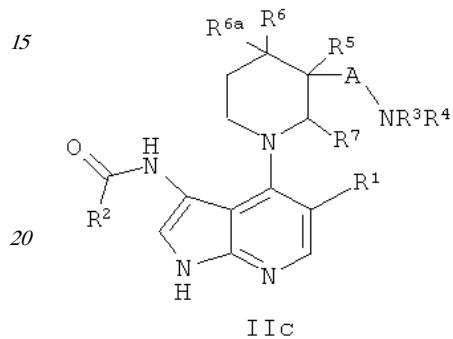
<sup>40</sup> где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> и А являются такими, как определено в данном описании.

<sup>45</sup> В некоторых вариантах, р равно 1, как показано в формуле IIb:



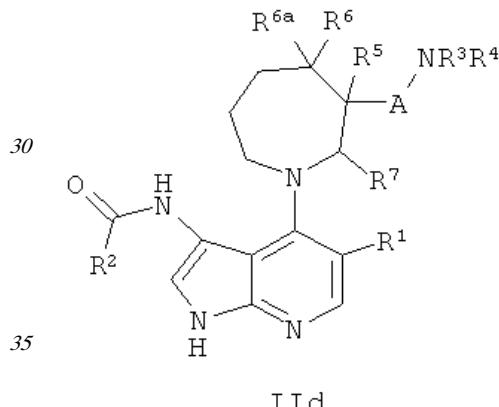
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> и А являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах, р равно 2, как показано в формуле IIc:



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> и А являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах, р равно 3, как показано в формуле IId:



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> и А являются такими, как определено в данном описании.

40 В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, 45 выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, фенила

и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

<sup>5</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил).

<sup>10</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, алкенил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил).

<sup>15</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 5- или 6-членного гетероцикла, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, где алкилы, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

<sup>20</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где алкил необязательно замещен одним или больше атомов галогена. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где алкил необязательно замещен одним или больше атомов F.

<sup>25</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из водорода, Br, Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, метила, этил изопропила, проп-1-ен-2-ила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила.

<sup>30</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из Br, Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, метила, этила, изопропила, проп-1-ен-2-ила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из Br, Cl, F, циклопропила и CF<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой водород.

<sup>35</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> выбран из Br, Cl и F.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой CN.

<sup>40</sup> В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой метил, этил или изопропил.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, где алкенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенил. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой проп-1-ен-2-ил.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,

10 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), необязательно замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил). В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

15 В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или 20 -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

25 В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой

30 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой циклопропил.

35 В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -

О(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

где алкил необязательно замещен одним или больше атомов галогена. В некоторых

35 вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где алкил необязательно замещен тремя атомами F. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где алкил необязательно

40 замещен одним или больше атомов галогена. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где алкил необязательно замещен тремя атомами F. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой CF<sub>3</sub>.

45 В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой фенил.

В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил,

необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом, где гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом, где гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома азота. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, где гетероарил представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах, R<sup>1</sup> представляет собой 6-метилпиридин-3-ил.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), и фенила.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного

или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) алкилы, циклоалкил и гетероциклы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,

<sup>5</sup> оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; и  
<sup>10</sup> (2) фенил, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила,  
<sup>15</sup> -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 20 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) алкилы, циклоалкил и гетероциклы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенил; и (2) фенил, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила.

<sup>30</sup> В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) алкилы, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, 35 циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила; и (2) фенил и гетероарилы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>,

$C_1\text{-}C_6\text{алкила}$ ,  $-\text{O}(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ ,  $-\text{S}(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$  и  $\text{NR}^e\text{R}^f$ .

В некоторых вариантах,  $R^2$  выбран из  $C_1\text{-}C_6\text{алкила}$ , насыщенного или частично ненасыщенного  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкила}$ , фенила, насыщенного или частично ненасыщенного

<sup>5</sup> 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены галогеном, оксо (за исключением заместителей в фениле или гетероариле),  $\text{CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_6\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$  или  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкилом}$ . В некоторых

<sup>10</sup> вариантах,  $R^2$  выбран из  $C_1\text{-}C_6\text{алкила}$ , насыщенного  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкила}$ , фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, гетероцикл необязательно замещены галогеном, оксо,  $\text{CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_6\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$  или  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкилом}$ , и где фенил и гетероарилы необязательно замещены галогеном,  $\text{CF}_3$ ,  $C_1\text{-}C_6\text{алкилом}$ ,  $-\text{O}(C_1\text{-}C_3\text{алкил})$  или  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкилом}$ .

В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, изобутила, циклопропилметила,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_2$

<sup>20</sup>  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ фенила,  $-\text{CH}_2$ (фенил),  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , циклопропила, циклобутила, циклопентила, 1-(трифторметил)цикlopропила, 1-(метокси)цикlopропила, 2,2-

<sup>25</sup> дифторцикlopропила, 1-метилцикlopропила, 2-фенилцикlopропила, 2,2-диметилцикlopропила, фенила, 3-метилфенила, 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 2-фтор-5-метилфенила, 3-метилоксетан-3-ила, азетидин-1-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-метила-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метила-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 1-изопропила-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, 1-

<sup>30</sup> (цикlopропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, морфолин-2-ила, пирролидин-1-ила, 5-оксопирролидин-2-ила, пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 1-метил-1Н-пиразол-4-ила, 2-метилоксазол-4-ила, 5-метилизоксазол-3-ила, 2-метилтиазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, 6-метокси-пиридин-2-ила, 3-метилпиридин-2-ила, 5-хлор-пиридин-2-ила, 5-трифторметилпиридин-2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 5-метилпиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, пиrimидин-2-ила, 5-этилпиrimидин-2-ила, -2-ила, 5-метилапиразин-2-ила и хиноксалин-2-ила.

В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из изопропила, трет-бутила, изобутила, циклопропилметила,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}$

<sup>40</sup> (цикlopропил) $\text{CF}_3$ , циклопропила, циклобутила, циклопентила, фенила, 3-метилфенила, 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 2-фтор-5-метилфенила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила, морфолин-2-ила, пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 2-метилоксазол-4-ила, 5-метилизоксазол-3-ила, 2-метилтиазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, 6-метокси-пиридин-2-ила, 3-метилпиридин-2-ила, 5-хлор-пиридин-2-ила, 5-метилпиридин-2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 5-метилпиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, пиrimидин-2-ила, пиразин-2-ила, 5-

<sup>45</sup> ила, 2-метилоксазол-4-ила, 5-метилизоксазол-3-ила, 2-метилтиазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, 6-метокси-пиридин-2-ила, 3-метилпиридин-2-ила, 5-хлор-пиридин-2-ила, 5-метилпиридин-2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 5-метилпиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, пиrimидин-2-ила, пиразин-2-ила, 5-

метилпиразин-2-ила и хиноксалин-2-ила.

В данном изобретении R<sup>2</sup> может быть C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, необязательно замещенным

оксо. Поскольку заместитель R<sup>2</sup> является непосредственно смежным с карбонильной

<sup>5</sup> группой амида в положении 3 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина формулы I, если R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный оксо, то первый атом углерода (непосредственно смежный с карбонильной группой амида) не может быть замещен оксогруппой.

10 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила,

фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или

6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного

бициклического гетеррцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы,

<sup>15</sup> алканоил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в алкиле, фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила,

циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и

<sup>20</sup> фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>.

В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила,

<sup>25</sup> фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного

бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы,

алканоил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в алкиле, фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила,

циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и

фенила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

<sup>35</sup> C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или

частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и

8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, алканоил, циклоалкил, фенил,

гетероцикл и гетероарилы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в алкиле, фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -

O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

<sup>45</sup> C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила,

фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или

6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного

бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) -O

(алкил), -NH(алкил), циклоалкил и гетероциклы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила,

циклогептилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и

<sup>5</sup> фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH,

CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; и (2) алкил, фенил, гетероарилы

и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN,

галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклогептилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

<sup>10</sup> -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше

групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

<sup>15</sup> C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила,

фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или

6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного

бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) -O

(алкил), -NH(алкил), циклоалкил и гетероциклы необязательно замещены одной или

<sup>20</sup> больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила,

циклогептилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и

фенила; и (2) алкил, фенил, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или

больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклогептилметила,

<sup>25</sup> -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкила, насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или

частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и

<sup>30</sup> 8-10-членного бициклического гетероарила, где: (1) -O(алкил), -NH(алкил), циклоалкил

и гетероциклы необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH,

CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклогептилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>

-C<sub>6</sub>алкил) и фенила; и (2) алкил, фенил, гетероарилы и арил необязательно замещены

<sup>35</sup> одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила,

циклогептилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила.

В данном изобретении R<sup>2</sup> может быть необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, -

O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенным или частично ненасыщенным

<sup>40</sup> C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, фенилом, насыщенным или частично ненасыщенным 4-6-членным

гетероциклом, 5- или 6-членным гетероарилом, 8-10-членным бициклическим арилом,

8-10-членным бициклическим гетероциком или 8-10-членным бициклическим

гетероарилом. Указанные необязательные заместители включают оксогруппу.

<sup>45</sup> Оксогруппа не может быть заместителем, если R<sup>2</sup> представляет собой фенил, арил или

гетероарил. Таким образом, “оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или

гетероариле)” означает, что оксогруппа не является возможным заместителем для

фенила, арила или гетероарила.

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ , циклопропила, циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1\text{-}C_6$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $-S(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_3$ алкил) и  $NR^gR^h$ . В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ , циклопропила, циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1\text{-}C_6$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $-S(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1\text{-}C_6$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $-S(C_1\text{-}C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$  и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ , циклопропила,  $-SO_2R^i$ ,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил) и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1\text{-}C_6$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $-S(C_1\text{-}C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$  и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ , циклопропила,  $-SO_2R^i$ ,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил) и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный - $O(C_1\text{-}C_6$ алкил), где - $O(C_1\text{-}C_6$ алкил) представляет собой метокси (- $OCH_3$ ), этокси (- $OCH_2CH_3$ ) или изопропокси (- $OCH(CH_3)_2$ ). В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный циклопропилом. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный  $-SO_2R^i$ , где  $R^i$  представляет собой  $C_1\text{-}C_3$ алкил. В некоторых вариантах,  $R^2$  выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, изобутила ( $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), циклопропилметила,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OH$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-C(CH_3)_2F$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)фенила$  и  $-CH_2(фенила)$ .

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_6$ алкила,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил),  $-S(C_1\text{-}C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$ . В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из оксо,  $CF_3$ ,  $-O(C_1\text{-}C_6$ алкил) или  $C_3\text{-}C_6$ циклоалкила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный оксо. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный - $O(C_1\text{-}C_6$ алкил), где - $O(C_1\text{-}C_6$ алкил) представляет собой метокси (- $OCH_3$ ). В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой  $C_1\text{-}C_6$ алкил, необязательно замещенный  $C_3\text{-}C_6$ циклоалкилом, где  $C_3\text{-}C_6$ циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из изопропила,

трет-бутила, изобутила, (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), циклопропилметила, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и -C(циклогексил)CF<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах

<sup>5</sup> R<sup>2</sup> выбран из метила, этила, пропила, изопропила, трет-бутила, изобутила, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах  
<sup>10</sup> R<sup>2</sup> выбран из изопропила, трет-бутила, изобутила и -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или  
больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила,  
циклогексилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и  
<sup>15</sup> фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH,  
CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup>  
представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или больше групп, выбранных из  
OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,  
<sup>20</sup>

-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет  
собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN,  
галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и фенила. В некоторых вариантах

<sup>25</sup> R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где -  
O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) представляет собой метокси, этокси или изопропокси. В некоторых

вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный циклопропилом. В некоторых

<sup>30</sup> вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, где  
R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>

-C<sub>6</sub>алкил, необязательно замещенный фенилом. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет  
собой циклопропилметил, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>

<sup>35</sup> , -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CH(CH<sub>3</sub>)  
CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)фенил и -CH<sub>2</sub>  
(фенил).

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный одной или  
<sup>40</sup> больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),  
-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,

замещенный одной или больше групп, выбранных из оксо, CF<sub>3</sub>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-  
<sup>45</sup> C<sub>6</sub>циклоалкила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил,  
необязательно замещенный оксо. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкил, необязательно замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) представляет

собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный оксо и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В

5 некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный оксо и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкил), где -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) представляет собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный оксо, CF<sub>3</sub> и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом. В

10 некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный оксо, CF<sub>3</sub> и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, где C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых

вариантах R<sup>2</sup> представляет собой циклопропилметил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и -C(циклопропил)CF<sub>3</sub>.

15 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше

20 групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше

30 групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

35 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>,

цикlopропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

40 алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых

вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила,

45 циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алканоилалкил.

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ , циклопропила, циклопропилметила,  $-SO_2$

<sup>5</sup>  $R^i$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$

<sup>10</sup> ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_3$ алкил) и  $NR^gR^h$ . В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ , циклопропила,

<sup>15</sup> циклопропилметила,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из

галогена,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил) и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил) и фенила.

<sup>20</sup> В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, 1-(трифторметил)циклопропила, 1-(метокси)циклопропила, 2,2-дифторциклопропила, 1-метилциклопропила, 2-фенилциклопропила и 2,2-диметилциклопропила.

<sup>25</sup> В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил)

<sup>30</sup> и  $NR^eR^f$ . В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой

насыщенный  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил. В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из циклопропила, циклобутила и циклопентила.

<sup>35</sup> В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ , циклопропила,

циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_3$ алкил) и  $NR^gR^h$ . В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше групп,

<sup>40</sup> выбранных из OH, CN, галогена,  $CF_3$ , циклопропила, циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $NR^eR^f$  и фенила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила или  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил). В некоторых вариантах

<sup>45</sup>  $R^2$  представляет собой фенил, замещенный галогеном, где галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой фенил, замещенный  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил), где  $-O(C_1$ - $C_6$ алкил) представляет собой метокси. В некоторых вариантах,  $R^2$

выбран из фенила, 3-метилфенила, 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила и 2-фтор-5-метилфенила.

5 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном, где галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метил. В 10 некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) представляет собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из фенила, 3-метилфенила, 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила и 2-фтор-5-метилфенила.

20 25 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный двумя группами, выбранными из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном, где галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метил. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) представляет собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила и 2-фтор-5-метилфенила.

30 35 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, оксо, циклопропилметила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

40 45 В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой насыщенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из азота и кислорода, где гетероцикл необязательно замещен оксогруппой. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой

насыщенный 4-6-членный гетероцикл необязательно замещенный оксогруппой, где гетероцикл выбран из оксетанила, тетрагидрофуанила, морфолинила и пирролидинила.

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых

вариантах,  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома азота, где гетероцикл необязательно замещен оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксо или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, где гетероцикл выбран из 1,2-дигидропиридина и 1,6-

дигидропиридиназина. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой 1,2-дигидропиридин или 1,6-дигидропиридиназин, необязательно замещенный галогеном, оксогруппой или  $C_1$ - $C_3$ алкилом. В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из 3-метилоксетан-3-ила, азетидин-1-ила, тетрагидрофuran-2-ила, тетрагидрофuran-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридиназин-3-ила, 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридиназин-3-ила, 1-(циклогексилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридиназин-3-ила, морфолин-2-ила, пирролидин-1-ила и 5-оксопирролидин-2-ила.

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1-C_6\text{алкил})$ ,  $-S(C_1-C_6\text{алкил})$  и  $NR^eR^f$ . В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой

насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл содержащий один или два гетероатома,

выбранных из азота и кислорода. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, где гетероцикл выбран из

тетрагидрофуанила и морфолинила. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кислорода. В некоторых

вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5-членный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой тетрагидрофuran. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из кислорода и азота. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой морфолинил. В некоторых

вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых вариантах,

$R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома азота, где гетероцикл необязательно замещен

оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома азота, где гетероцикл необязательно замещен оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых

вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном, оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом, где гетероцикл выбран из 1,2-дигидропиридина и 1,6-дигидропиридазина. В некоторых вариантах  $R^2$

5 представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой и  $C_1$ - $C_6$ алкилом, где гетероцикл выбран из 1,2-

дигидропиридина и 1,6-дигидропиридазина. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой 1,2-дигидропиридин или 1,6-дигидропиридин, необязательно замещенный

10 галогеном, оксогруппой или  $C_1$ - $C_3$ алкилом. В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой 1,2-дигидропиридин или 1,6-дигидропиридин, замещенный оксогруппой и  $C_1$

- $C_3$ алкилом. В некоторых вариантах  $R^2$  выбран из тетрагидрофуран-2-ила,

тетрагидрофуран-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-  
15 дигидро-пиридин-3-ила и морфолин-2-ила.

В некоторых вариантах,  $R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила, -O( $C_1$ - $C_6$ алкил), -S( $C_1$ - $C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$ . В

20 некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых вариантах

$R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл. В некоторых

25 вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранные из азота и кислорода. В некоторых вариантах

$R^2$  представляет собой насыщенный 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом

кислорода. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 5-членный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах

30  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл, содержащий один или два

гетероатома, выбранные из азота и кислорода. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома,

35 выбранные из азота и кислорода. В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой насыщенный 6-членный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой морфолинил.

В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил или морфолин-2-ил.

40 В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 5-или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила, -O( $C_1$ - $C_6$ алкил), -S( $C_1$ - $C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$ .

45 В некоторых вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 5-или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный оксогруппой или  $C_1$ - $C_6$ алкилом. В некоторых

вариантах  $R^2$  представляет собой частично ненасыщенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома азота, где гетероцикл необязательно замещен

оксогруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома азота, где гетероцикл необязательно замещен оксогруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом. В некоторых

вариантах, R<sup>2</sup> представляет собой частично ненасыщенный 6-членный гетероцикл необязательно замещенный оксогруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, где гетероцикл выбран из

1,2-дигидропиридина и 1,6-дигидропиридазина. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 1,2-дигидропиридин или 1,6-дигидропиридазин, необязательно замещенный

галогеном, оксогруппой или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом. В некоторых вариантах, R<sup>2</sup> представляет собой 1,2-дигидропиридин или 1,6-дигидропиридазин замещенный оксо и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкилом.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила и 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>,

циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома выбранные из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где гетероарил выбран из пиразола, оксазола изоксазола, тиазола, пиридина, пириимида и пиразина. В

некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галоген, где галоген представляет собой Cl или F. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах

R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 1-метил-1Н-пиразол-4-ила, 2-метилоксазол-4-ила, 5-метилизоксазол-3-ила, 2-метилтиазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, 6-метокси-пиридин-2-ила, 3-метилпиридин-2-ила, 5-хлор-пиридин-2-ила, 5-трифторметилпиридин-2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 5-метилпиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, пириимидин-2-ила, 5-этилпириимидин-2-ила, пиразин-2-ила и 5-метилпиразин-2-ила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> 5 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), где гетероарил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота, 10 кислорода и серы. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где гетероарил выбран из пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, пиридина, 15 пиридиника и пиразина. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, где галоген представляет собой Cl или F. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, где галоген представляет собой Cl. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метил. В некоторых 20 вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил представляет собой метокси. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> выбран из пиразол-4-ила, 1-метил-1Н-пиразол-3-ила, 2-метилоксазол-4-иля, 5-метилизоксазол-3-ила, 2-метилтиазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, 6-метокси-пиридин-2-ила, 3-метилпиридин-2-ила, 5-хлор-пиридин-2-ила, 5-метилпиридин-25 2-ила, 2-метилпиридин-3-ила, 5-метилпиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 6-метилпиридин-3-ила, пиридин-2-ила и 5-метилпиразин-2-ила.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и 35 NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> 40 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил содержащий один или два гетероатома азота. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где гетероарил представляет собой хиноксалин. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> 45 представляет собой хиноксалин-2-ил.

В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещенный одной или больше групп, выбранных из OH,

CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил содержащий 5 два гетероатома азота. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где гетероарил представляет собой хиноксалин. В некоторых вариантах R<sup>2</sup> представляет собой хиноксалин-2-ил.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, 10 необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из водорода, метила, этила изопропила, изобутила, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и циклопропилметила.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода, метила, этила, изопропила, изобутила, 15 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и циклопропилметила, и R<sup>4</sup> выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно 20 замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, где циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых 25 вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода, метила, этила, изопропила, изобутила, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и циклопропилметила.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно 30 замещенного OH, F или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода, метила, изопропила, изобутила, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и циклопропилметила.

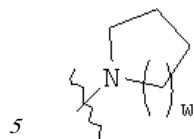
В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, 35 где циклоалкил представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах R<sup>3</sup> выбран из водорода, метила, изопропила, изобутила, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и циклопропилметила (-CH<sub>2</sub>-циклогексил).

В некоторых вариантах R<sup>4</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно 40 замещенного OH, F или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом. В некоторых вариантах R<sup>4</sup> выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах R<sup>4</sup> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно 45 замещенного OH или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом. В некоторых вариантах R<sup>4</sup> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила. В некоторых вариантах R<sup>4</sup> выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены,

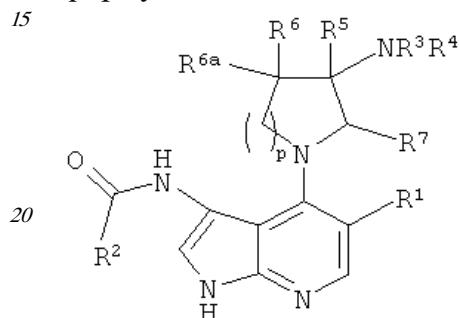
образуют 5 или 6-членное кольцо, как показано в структуре:



где волнистая линия представляет положение, где А присоединен к атому азота, и w равно 1 или 2. Поскольку R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> оба присоединены к атому азота, это 5 или 6-членное кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо.

10 В некоторых вариантах А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. В некоторых вариантах R<sup>a</sup> представляет собой водород В некоторых вариантах R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует.

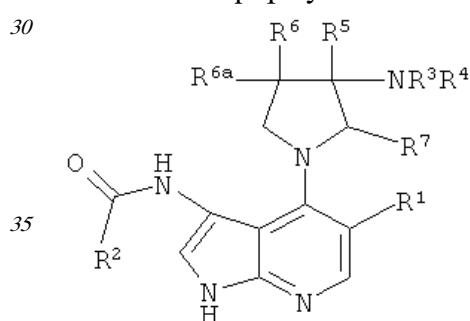
В некоторых вариантах А представляет собой одинарную связь, как показано в формуле IIIa:



IIIa

25 где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup> и p являются такими, как определено в данном описании.

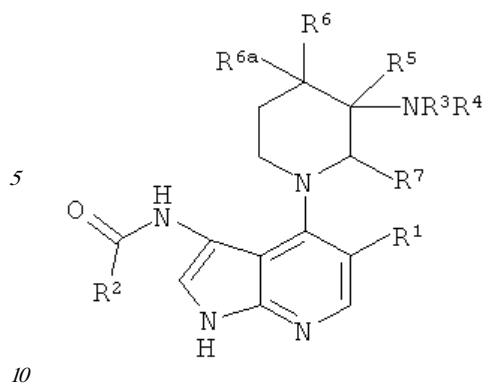
В некоторых вариантах А представляет собой одинарную связь, и p равно 1, как показано в формуле IIIb:



IIIb

40 где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>7</sup> являются такими, как определено в данном описании.

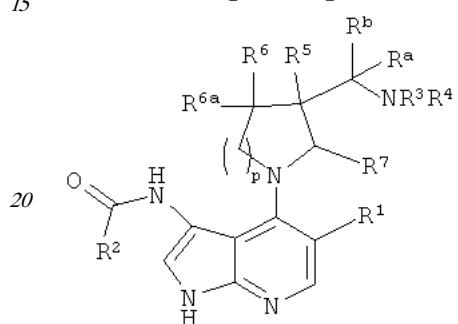
В некоторых вариантах А представляет собой одинарную связь, и p равно 2, как показано в формуле IIIc:



IIIc

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>7</sup> являются такими, как определено в данном описании.

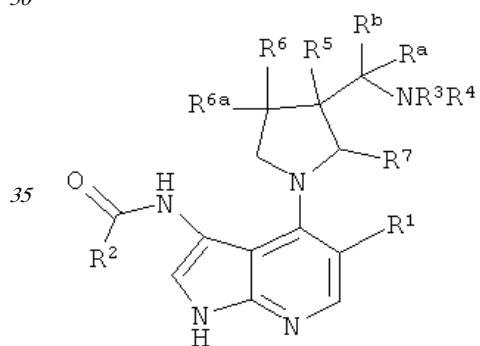
В некоторых вариантах А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, как показано в формуле IVa:



IVa

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и р являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, и р равно 1, как показано в формуле IVb:



IVb

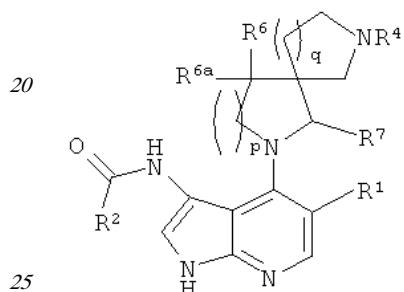
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо. Поскольку R<sup>3</sup> присоединен к атому азота, это ароматическое 5 или 6-членное кольцо представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное

кольцо, где ароматическое кольцо представляет собой гетероарил и содержит 1 атом азота. В некоторых вариантах  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо, где ароматическое кольцо выбрано из пирролила и пиридинила. В некоторых вариантах  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 6-членное кольцо, где ароматическое 6-членное кольцо представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиридинильное кольцо. В некоторых вариантах  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$  вместе образуют пиридин-2-ил.

В некоторых вариантах  $R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ . В некоторых вариантах  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах  $R^5$  представляет собой  $CH_3$ .

В некоторых вариантах А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, как показано в формуле Va:



Va

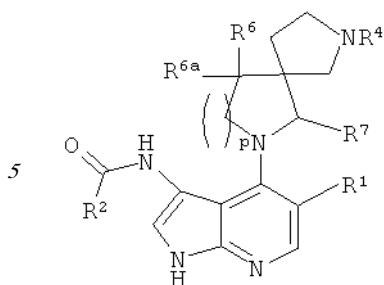
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$  и р являются такими, как определено в данном описании, и  $q$  равно 1 или 2. Поскольку  $R^3$  присоединен к атому азота, то 5- или 6-членное кольцо представляет собой гетероциклический. Поскольку  $R^3$  и  $R^5$  образуют кольцо при одном и том же атome другого кольца, соединения формулы I и Va содержат спироциклическое кольцо.

В некоторых вариантах формулы Va, р равно 1.

В некоторых вариантах формулы Va,  $q$  равно 1.

В некоторых вариантах формулы Va,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$  и  $R^7$  представляют собой водород.

В некоторых вариантах, А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, как показано в формуле Vb:



Vb

10 где  $R^1, R^2, R^4, R^6, R^{6a}, R^7$  и р являются такими, как определено в данном описании. В некоторых вариантах формулы Vb р равно 1.

В некоторых вариантах формулы Vb  $R^4, R^6, R^{6a}$  и  $R^7$  представляют собой водород.

15 В некоторых вариантах  $R^6$  выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила.

В некоторых вариантах,  $R^6$  выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила. В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой водород.

20 В некоторых вариантах  $R^6$  выбран из водорода, F, -OCH<sub>3</sub>, метила и циклопропила.

В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой водород.

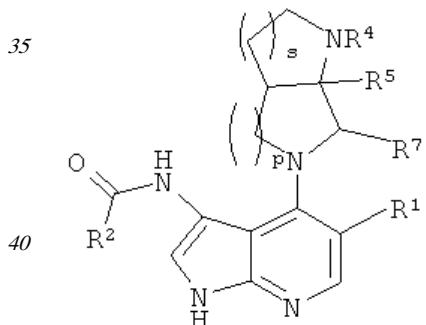
В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой F.

25 В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил. В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой метил.

30 В некоторых вариантах  $R^6$  представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, как показано в формуле VIIa:



VIIa

45 где  $R^1, R^2, R^4, R^5, R^7$  и р являются такими, как определено в данном описании, и s равно 1 или 2. Поскольку  $R^3$  присоединен к атому азота, это 5- или 6-членное кольцо представляет собой гетероцикл. Поскольку  $R^3$  и  $R^6$  образуют кольцо при двух связанных

между собой атомах другого кольца, соединения формулы I и VIIa содержат бициклическое кольцо.

В некоторых вариантах формулы VIIa p равно 1 или 2.

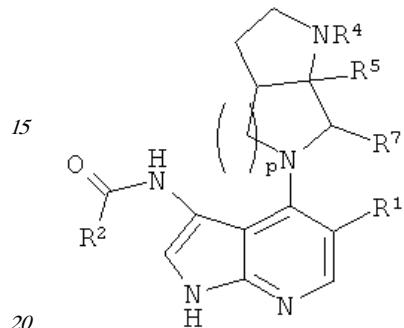
В некоторых вариантах формулы VIIa p равно 1.

5 В некоторых вариантах формулы VIIa p равно 2.

В некоторых вариантах формулы VIIa s равно 1.

В некоторых вариантах формулы VIIa R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой водород.

10 В некоторых вариантах A представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, как показано в формуле VIIb:



VIIb

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> и p являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах формулы VIIb p равно 1 или 2.

25 В некоторых вариантах формулы VIIb p равно 1.

В некоторых вариантах формулы VIIb p равно 2.

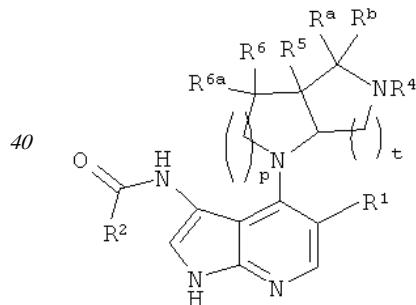
В некоторых вариантах формулы VIIb R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой водород.

30 В некоторых вариантах R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах R<sup>6a</sup> представляет собой водород.

В некоторых вариантах R<sup>6a</sup> представляет собой водород.

В некоторых вариантах R<sup>7</sup> представляет собой водород.

35 В некоторых вариантах A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, как показано в формуле VIIa:



VIIa

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и p являются такими, как определено в данном описании, и t равно 1 или 2. Поскольку R<sup>3</sup> присоединен к атому азота, данное 5- или 6-

членное кольцо представляет собой гетероцикл. Поскольку R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup> образуют кольцо при двух связанных между собой атомах другого кольца, соединения формулы I и VIIa содержат бициклическое кольцо.

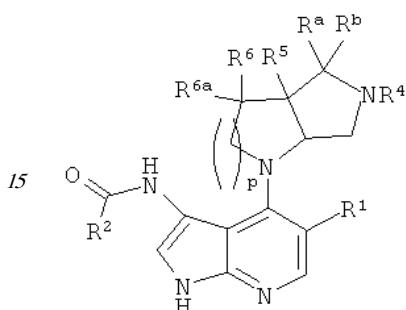
В некоторых вариантах формулы VIIa, p равно 1.

В некоторых вариантах формулы VIIa, t равно 1.

В некоторых вариантах формулы VIIa, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород.

В некоторых вариантах, A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, как показано в формуле VIIb:



20 VIIb

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> и p являются такими, как определено в данном описании.

В некоторых вариантах формулы VIIb p равно 1.

25 В некоторых вариантах формулы VIIb R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород.

В некоторых вариантах R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила.

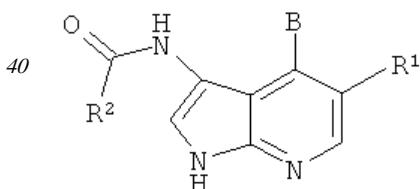
30 В некоторых вариантах R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо. Поскольку R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> присоединены к атому азота, данное 5- или 6-членное кольцо является спироциклическим.

В некоторых вариантах R<sup>e</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила.

В некоторых вариантах R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила.

35 В некоторых вариантах R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил. В некоторых вариантах, R<sup>i</sup> представляет собой метил.

В другом варианте данного изобретения предлагаются соединения IXa:



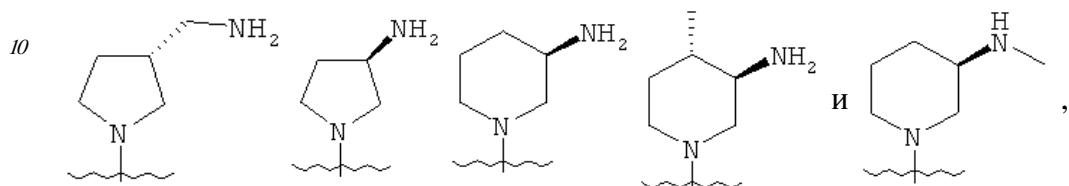
45 IXa

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

R<sup>1</sup> выбран из Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, этила, изопропила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила;

$R^2$  выбран из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, - $\text{CH}_2\text{OH}$ , - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , - $\text{C}(\text{циклопропил})\text{OCH}_3$ , - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ , - $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, морфолин-2-ила, пиримидин-2-ила и 5-этилпиримидин-2-ила; и

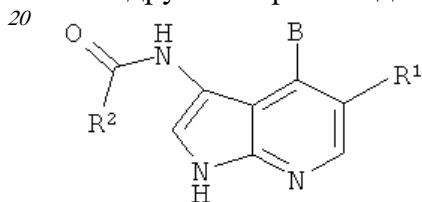
В выбран из структур:



15 где волнистая линия представляет точку присоединения В к пирролопиридину формулы IXa.

В некоторых вариантах формулы IXa  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, этила, изопропила и - $\text{SCH}_3$ .

20 В другом варианте данного изобретения предлагаются соединения формулы IXb:



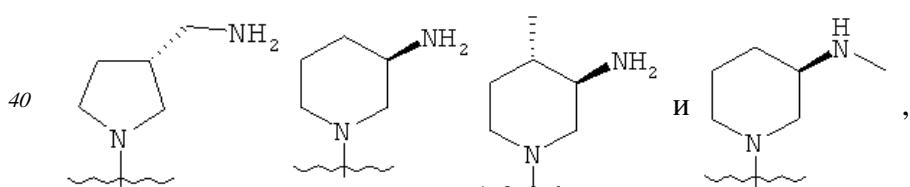
IXb

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

30  $R^1$  выбран из Br, Cl, F,  $\text{CF}_3$ , этила, изопропила, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{SCH}_3$ , - $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропила, фенила и 6-метилпиримидин-3-ила;

35  $R^2$  выбран из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, - $\text{CH}_2\text{OH}$ , - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , - $\text{C}(\text{циклопропил})\text{OCH}_3$ , - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ , - $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила и 1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; и

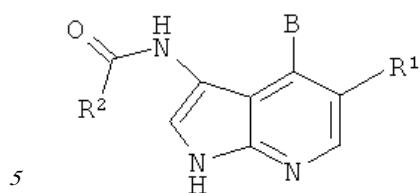
В выбран из структур:



45 где волнистая линия представляет точку присоединения В к пирролопиридину формулы IXb.

В некоторых вариантах формулы IXb  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, этила, изопропила и - $\text{SCH}_3$ .

В другом варианте данного изобретения предлагаются соединения формулы IXc:



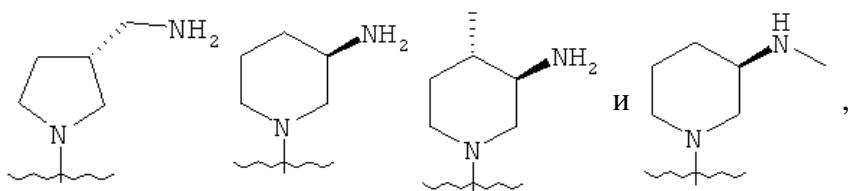
IXc

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

10  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, этила, изопропила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила;

15  $R^2$  выбран из этила, пропила, изопропила, изобутила, циклопропилметила, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(циклопропил)OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, циклопропила, циклобутила, циклопентила, тетрагидрофуран-3-ила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила; и

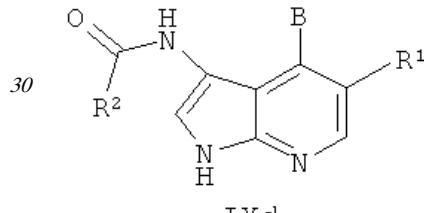
20 В выбран из структур:



где волнистая линия представляет точку присоединения В к пирролопиридину формулы IXc.

25 В некоторых вариантах формулы IXc  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, этила, изопропила и -SCH<sub>3</sub>.

В другом варианте данного изобретения предлагаются соединения формулы IXd:



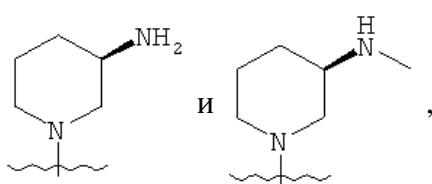
IXd

35 и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

40  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, этила, изопропила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила;

$R^2$  выбран из этила, изопропила и циклопропила; и

45 В выбран из структур:

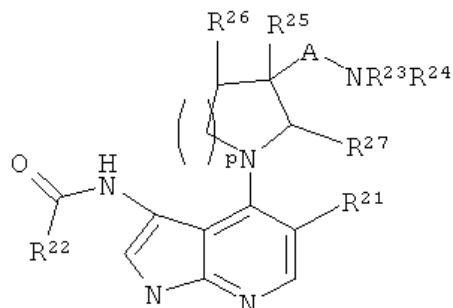


45 где волнистая линия представляет точку присоединения В к пирролопиридину формулы IXd.

В некоторых вариантах формулы IXd  $R^1$  выбран из Br, Cl, F, этила, изопропила и -

SCH<sub>3</sub>.

В другом варианте данного изобретения предлагаются соединения формулы X:



X

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

A выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>21</sup> выбран из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где алкил необязательно замещен одним или больше атомов галогена;

R<sup>22</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещены галогеном, оксогруппой (за исключением заместителей в фениле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

R<sup>23</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

R<sup>24</sup> выбран из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила;

R<sup>25</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>23</sup> и R<sup>25</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>26</sup> выбран из водорода, или

А представляет собой одинарную связь и R<sup>23</sup> и R<sup>26</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>27</sup> выбран из водорода, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>23</sup> и R<sup>27</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, или

R<sup>24</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>23</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

Предусматривается, что некоторые соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры, и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах. Предусматривается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, в том числе, не ограничиваясь ими, диастереомеры,

энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть данного изобретения.

В структурах, показанных в данном описании, где стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, все стереоизомеры охватываются и включены как соединения по изобретению. Если стереохимия указана с помощью сплошной или пунктирной линии, представляющей конкретную конфигурацию, соответствующий стереоизомер обозначен и определен.

Также предусматривается, что некоторые соединения формулы I могут применяться в качестве промежуточных соединений для получения других соединений формулы I.

Дополнительно предусматривается, что соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и предусматривается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

## СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

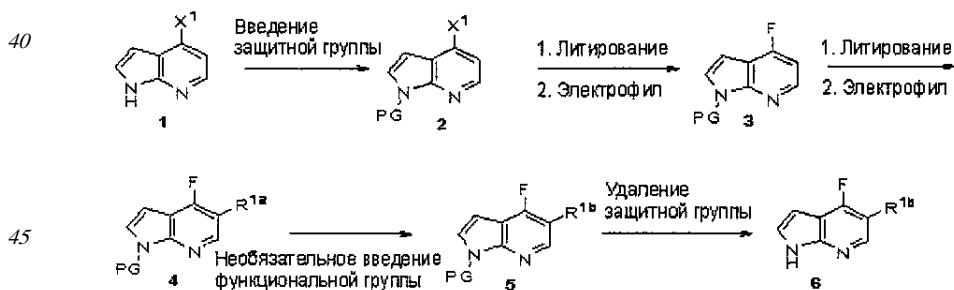
Соединения по данному изобретению могут быть синтезированы с помощью методом синтеза, которые включают способы, аналогичные хорошо известным из уровня техники в области химии, конкретно в свете указаний, содержащихся в данном описании.

Исходные материалы в целом доступны из коммерческих источников, таких как Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) или TCI (Portland, OR) или могут быть легко получены с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области (например, получены способами, в общем описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v.1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (также доступна на веб-сайте Wiley InterScience®) или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, с дополнениями (также доступна в онлайновой базе данных Beilstein)).

Для целей иллюстрации, на Схемах 1-5 показан общий способ получения соединений по данному изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже.

30 Специалистам в данной области будет понятно, что другие пути синтеза могут использоваться для синтеза соединений по изобретению. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты показаны на Схемах и обсуждаются ниже, они легко могут быть замещены другими исходными материалами и реагентами замещенный с получением разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие соединения, 35 полученные описанными ниже способами, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционных химических методов, хорошо известных специалистам в данной области.

### Схема 1

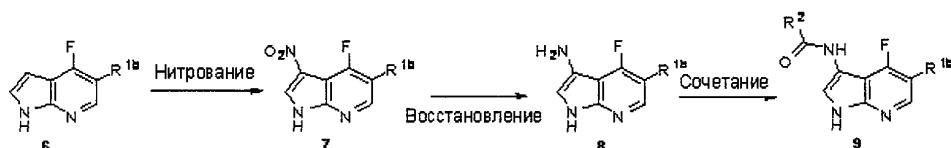


На Схеме 1 показана общая схема синтеза соединения 6, где R<sup>1b</sup> представляет собой

галоген или  $\text{CF}_3$ . Соединения 3, где PG представляет собой защитную группу, такую как  $\text{Boc}$ ,  $\text{CBz}$ , бензил, фенилсульфонамид или силил, и  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{Cl}$ , могут быть получены, как описано в L'Heureux, Alexandre, et al., "Synthesis functionalized 7-azaindols via directed ortho-metalations." *Terpahedron Lett.* 45 (2004): 2317-2319 и Thibault, Carl, et al., "Concise and efficient synthesis of 4-fluor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine." *Organic Lett.* 5 (2003): 5023-5025. В соединение 3 может быть введена функциональная группа для получения  $\text{R}^{1a}$  путем литирования в стандартных условиях (например, втор- $\text{BuLi}$  в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран ("ТГФ")) с захватыванием подходящим электрофилом ( $\text{CBr}_4$ ,  $\text{I}_2$ , пербромметан, N-фтор-N(фенилсульфонил)бензолсульфонамид, и т.д.) с получением соединения 4, где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой галоген. В соединение 4 необязательно может быть дополнительно введена функциональная группа путем опосредованного медью сочетания, с получением соединения 5. Защитная группа может быть удалена в стандартных условиях (например, тетра-N-бутиламмония фторид ("ТБАФ") для удаления сильной группы) с получением соединения 6.

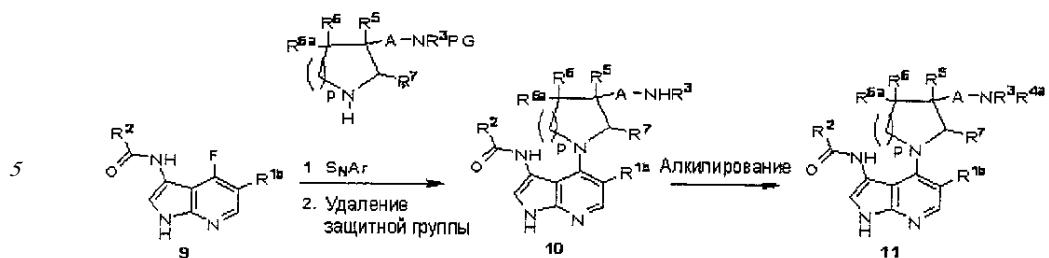
На Схеме 1  $\text{R}^{1a}$  также может представлять собой  $\text{OH}$ , и  $\text{R}^{1b}$  также может представлять собой  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ , где алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$  и  $\text{NR}^c\text{R}^d$ . В соединение 3 может быть введена функциональная группа для получения  $\text{R}^{1a}$  путем литирования в стандартных условиях и захватывания с помощью (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил)оксазиридина, что дает соединение 4, где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой  $\text{OH}$ . Соединение 4 необязательно может быть алкилировано с получением соединения 5, где  $\text{R}^{1b}$  представляет собой  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ , и алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкила}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$  и  $\text{NR}^c\text{R}^d$ .

Схема 2



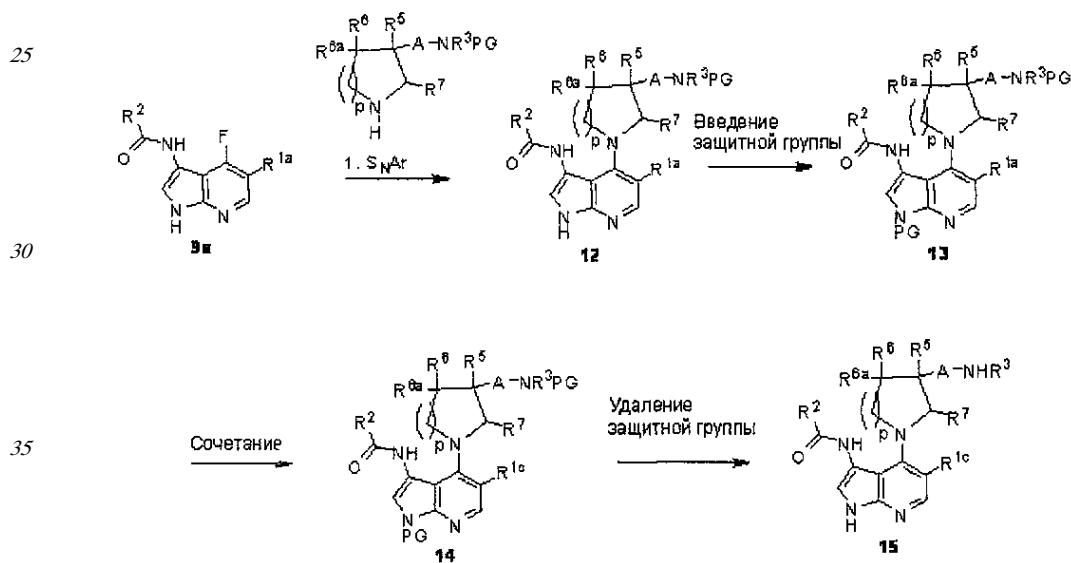
На Схеме 2 показана общая схема синтеза соединения 9, где  $\text{R}^{1b}$  и  $\text{R}^2$  являются такими, как определено в данном описании. Нитрование соединения 6 должно быть осуществлено с получением соединения 7, которое затем может быть восстановлено до амина 8. Сочетание амина 8 с использованием соответствующей кислоты в присутствии реагента сочетания (такого как 2-(1Н-бензотриазол-1-ила)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат ("ГБТУ"), бис(2-оксооксазолидин-3-ила)фосфиний хлорид ("ВОР-Cl") или хлорангидрид, в присутствии основания (такого как пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин ("основание Ханига" или "ДИЭА")) дает соединение 9.

Схема 3



На Схеме 3 показана общая схема синтеза соединений 10 и 11 (оба представляют собой подмножества формулы I), где  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ , А и р являются такими, как определено в данном описании, и  $R^{4a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил. Соединение 9 может быть превращено в соединение 10 реакцией с использованием соответствующего замещенного амина, где PG представляет собой защитную группу, такую как Вос, CBz, 10 бензил или  $R^4$ , как определено в данном описании (если PG представляет собой  $R^4$ , защитную группу не удаляют), в стандартных условиях реакции  $S_NAr$ . Удаление защитной группы из соединения 10 с использованием безводной кислоты (например, HCl в диоксане, ТФУ) дает свободный амин. По желанию, восстановительное 15 аминирование амина (с использованием альдегида и восстановителя (например, NaBH (OAc)<sub>3</sub>)) или алкилирование в стандартных условиях позволяет получить соединения 20 11.

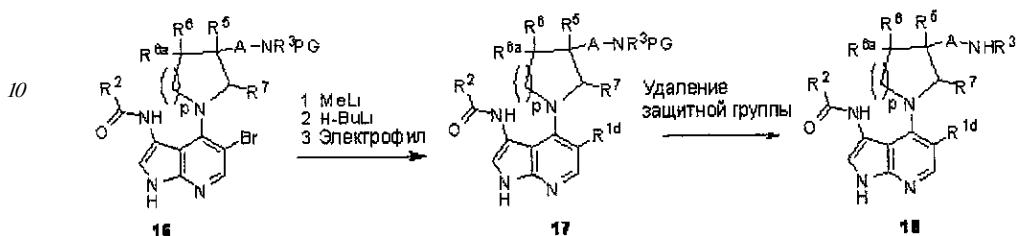
Схема 4



На Схеме 4 показана общая схема синтеза соединений 14, где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^7$ , А и р являются такими, как определено в данном описании,  $R^{1c}$  представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил, и PG представляет собой защитную группу, такую как Вос, CBz, бензил или  $R^4$ , как определено в данном описании. Соединение 9a, 40 где  $R^{1a}$  является таким, как определено в данном описании, может быть превращено в соединение 12 реакцией с использованием соответствующего замещенного амина в стандартных условиях реакции  $S_NAr$ . В соединение 12 может быть введена стандартная 45 N-защитная группа (такая как трет-бутиксикарбонил, п-метоксибензил и т.д.) с

образованием соединения 13, где PG представляет собой защитную группу. Затем соединение 14 может быть получено с использованием подходящей реакции сочетания (например, не ограничиваясь ими, реакции сочетания Сузуки, Ульмана или Негиши).  
 5 Затем защитная группа может быть удалена из соединения 14 с помощью сильной кислоты (например, HCl, трифторуксусная кислота (“ТФУ”) и т.д.) с получением соединения 15.

Схема 5



15 На Схеме 5 показана общая схема синтеза соединения 18, где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>,  
 А и Р являются такими, как определено в данном описании и R<sup>1d</sup> представляет собой  
 водород или тиоэфир (например, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)). В соединение 16, где PG представляет  
 20 собой защитную группу, такую как Вос, CBz, бензил или R<sup>4</sup>, как определено в данном  
 описании, может быть введена функциональная группа для получения R<sup>1d</sup> путем  
 удаления защитной группы в стандартных условиях (например, MeLi в подходящем  
 растворителе, таком как тетрагидрофуран), с последующим литированием в стандартных  
 условиях (например, н-BuLi в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран)  
 25 и захватыванием с помощью подходящего электрофила, такого как, не ограничиваясь  
 ими, дисульфид или аммония хлорид, с получением соединения 17. Далее защитная  
 группа может быть удалена из соединения 17 с помощью сильной кислоты (например,  
 HCl, ТФУ и т.д.) с получением соединения 18.

В другом варианте данного изобретения, предлагается способ получения соединений  
 30 формулы I (или 10, 11, 15 или 18), который включает:

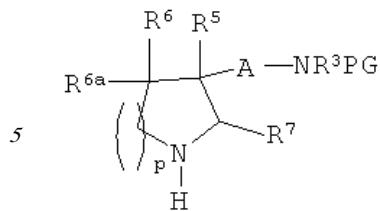
(а) реакцию соединения формулы 9:



**9**

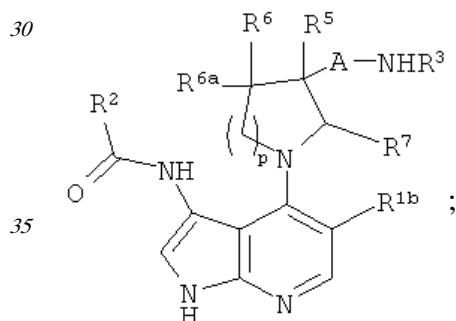
где R<sup>1b</sup> представляет собой галоген или CF<sub>3</sub>; и R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,  
 40 насыщенного или частично насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного  
 или частично насыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного  
 гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического  
 гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил,  
 45 фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше  
 групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле,  
 ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; и  
 R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

с использованием соответствующего замещенного амина формулы:



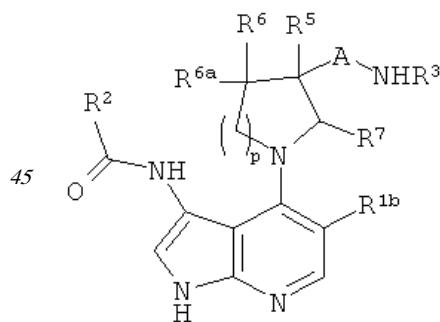
где А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила,

необязательно замещенного OH, F или С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород, или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; р равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как Bos, CBz, бензил или R<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> выбран из водорода или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F или С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкилом, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5 или 6-членное кольцо); в стандартных условиях реакции S<sub>N</sub>Ar с получением соединения формулы 10:



10

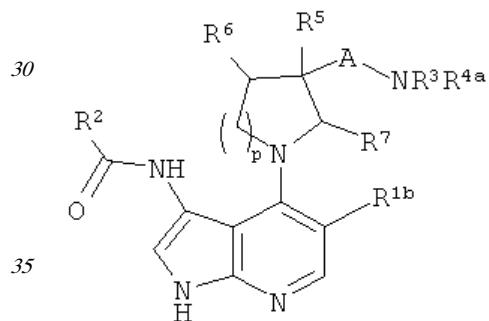
(б) алкилирование соединения формулы 10:



10

где R<sup>1b</sup> представляет собой галоген или CF<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; A выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub> или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или A представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород, или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; и p равно 0, 1, 2 или 3;

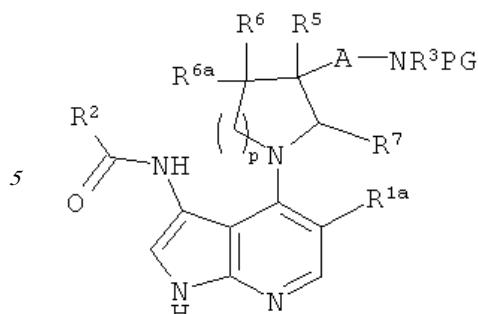
с получением соединения формулы 11:



11

где R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

(в) введение защитной группы в соединение формулы 12:



10

12

где R<sup>1a</sup> представляет собой галоген; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле),

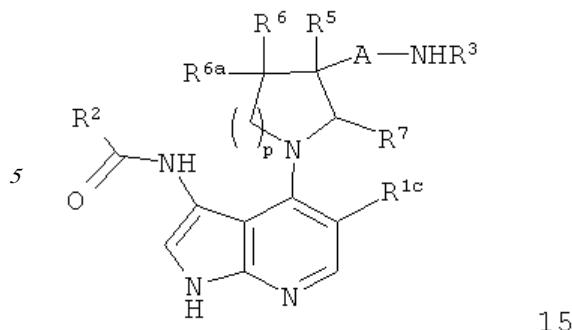
CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород, или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; p равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как трет-бутоксикарбонил или п-метоксибензил);

проведение реакции сочетания; и

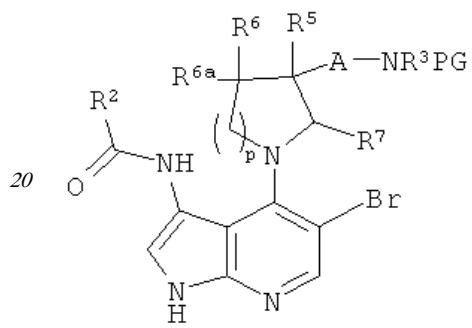
удаление защитной группы с получением соединения формулы 15:

45



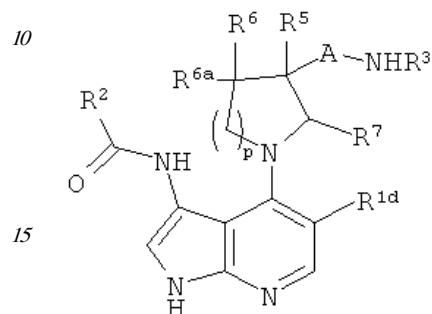
10 где  $R^{1c}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где алкил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_3$ алкила, -O( $C_1$ - $C_3$ алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; и

15 (г) введение функциональной группы в соединение формулы 16:



25 где  $R^2$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила, насыщенного или частично ненасыщенного  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>,  $C_1$ - $C_6$ алкила, -O( $C_1$ - $C_6$ алкил), -S( $C_1$ - $C_6$ алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила; А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила, необязательно замещенного OH, F или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub> или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и  $C_1$ - $C_3$ алкила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> 35 представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к

которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; p равно 0, 1, 2 или 3; PG представляет собой защитную группу, такую как Bos, CBz, бензил или R<sup>4</sup>; и R<sup>4</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; с последующим удалением защитной группы, с получением соединения формулы 18:

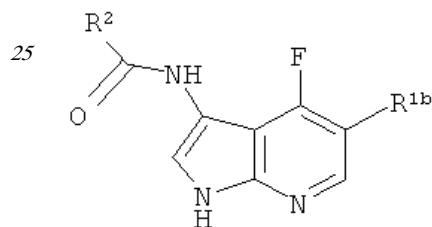


18

где R<sup>1d</sup> представляет собой водород или -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил).

В другом варианте данного изобретения предлагается способ получения соединений формулы I (или 10, 11, 15 или 18), который включает:

(а) реакцию соединения формулы 9:

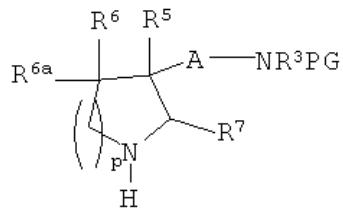


9

где R<sup>1b</sup> представляет собой галоген, CF<sub>3</sub> и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкилы, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>e</sup>

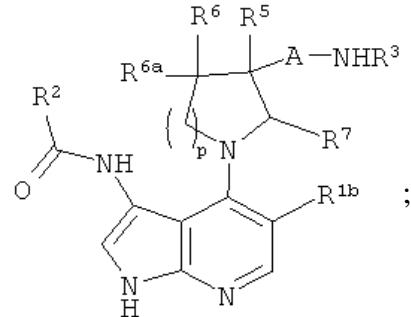
и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; и R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил;

с использованием соответственно замещенного амина формулы:



где А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; р равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как Boc, CBz, бензил или R<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5 или 6-членное кольцо);

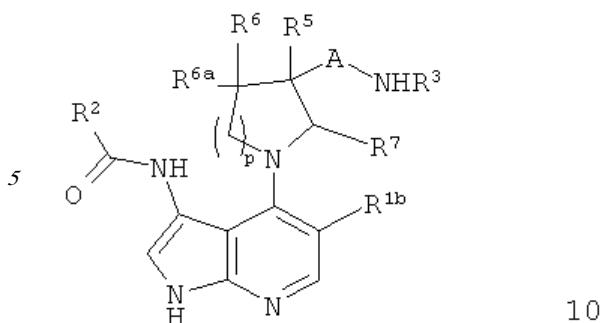
в стандартных условиях реакции S<sub>N</sub>Ar с получением соединения формулы 10:



10

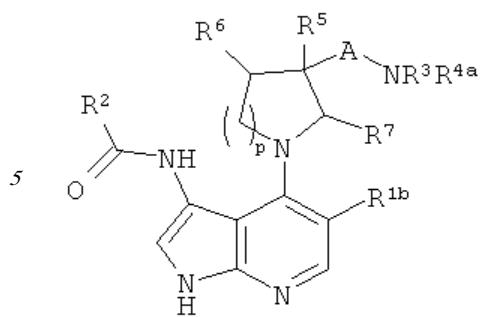
(б) алкилирование соединения формулы 10:

45



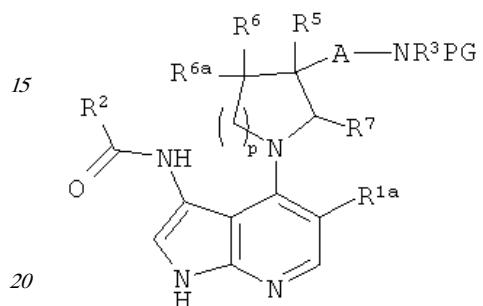
где R<sup>1b</sup> представляет собой галоген, CF<sub>3</sub>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; и p равно 0, 1, 2 или 3;

с получением соединения формулы 11:



где R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

(в) введение защитной группы в соединение формулы 12:



где R<sup>1a</sup> представляет собой галоген или OH; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -

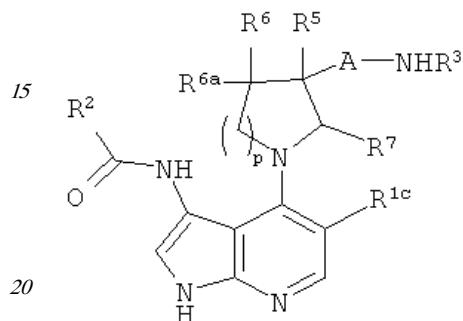
25 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,

35 -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; A выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или A представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>

, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или A представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; p равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как трет-бутоксикарбонил или п-метоксибензил);

проведение реакции сочетания; и

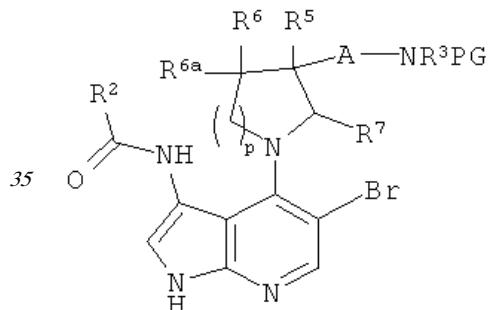
удаление защитной группы с получением соединения формулы 15



15

где R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где алкил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; и R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; и

(г) функционализация соединения формулы 16:

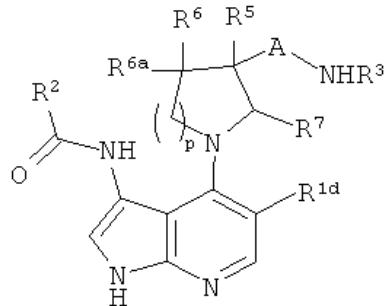


16

где R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично насыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично насыщенного 4-6-членного гетероцикла, 5- или 6-членного гетероарила, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла и 8-10-членного бициклического гетероарила, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкила),  $\text{NR}^e\text{R}^f$  и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, -O( $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил) и  $\text{NR}^g\text{R}^h$ ;  $\text{R}^e$  и  $\text{R}^f$  независимо выбраны из водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  независимо выбраны из водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;  $\text{R}^i$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил; А выбран из одинарной связи или  $\text{CR}^a\text{R}^b$ ;  $\text{R}^3$  выбран из водорода или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного OH, F, -O( $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил) или  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом;  $\text{R}^5$  выбран из водорода и  $\text{CH}_3$ , или А представляет собой  $\text{CR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  представляют собой водород, и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;  $\text{R}^6$  выбран из водорода, F, OH и  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^7$  представляет собой водород, или А представляет собой  $\text{CR}^a\text{R}^b$  и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;  $\text{R}^a$  представляет собой водород или  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^b$  отсутствуют, и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;  $\text{R}^b$  представляет собой водород или отсутствует; р равно 0, 1, 2 или 3; PG представляет собой защитную группу, такую как Boc, CBz, бензил или  $\text{R}^4$ ; и  $\text{R}^4$  выбран из водорода или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного OH, F, -O( $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил) или  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом или  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

с последующим удалением защитной группы, с получением соединения формулы 18:



18

где  $\text{R}^{1d}$  представляет собой водород или -S( $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил).

При получении соединений формулы I может возникнуть необходимость в защите дальних функциональных групп (например, первичные или вторичные амины и т.п.) промежуточных соединений. Потребность в такой защите будет варьировать в зависимости от природы дальней функциональной группы и от условий способов получения. Подходящие защитные группы для аминогруппы ( $\text{NH-Pg}$ ) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбонил (“Boc”), бензилоксикарбонил (“CBz”) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (“Fmoc”). Потребность в такой защите легко определяет специалист в данной области. Общее описание защитных групп и их применения см.

T.W. Greene, et al. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

### Способы разделения

Может быть предпочтительные отделить продукты реакции друг от друга и/или от

- 5 исходных материалов. Целевые продукты каждой стадии или серии стадий выделяют и/или очищают (в дальнейшем выделяют) до желательной степени однородности методами, традиционными для уровня техники. Обычно такое выделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое
- 10 количество способов, в том числе, например: обращенно-фазовая и нормально-фазовая; эксклюзационная; ионообменная; методы и аппаратура для жидкостной хроматографии с высоким, средним и низким давлением; аналитическая для небольших количеств; имитация движущегося слоя (ИДС) и препаративная тонкослойная или толстослойная хроматография, а также методы тонкослойной и флеш-хроматографии для небольших
- 15 количеств. Специалист в данной области будет применять методы, которые вероятнее всего приведут к желательному разделению.

- Диастереомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основании их физических/химических отличий способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, хроматографией и/или фракционной
- 20 кристаллизацией. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением (например, хиральное вспомогательное вещество, такое как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), с разделением диастереомеров и преобразованием (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в
- 25 соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры могут также быть разделены с применением хиральной колонки для ВЭЖХ.

- Индивидуальный стереоизомер, например, энантиomer, в существенной мере свободный от другого стереоизомера, может быть получен разделением рацемической смеси с применением такого способа, как образование диастереомеров с помощью
- 30 оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C.H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp.283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, в том числе: (1) образованием ионных,
- 35 диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделением фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образованием диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделению в существенной мере чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См. Wainer,
- 40 Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

- В способе (1) диастереомерные соли могут быть образованы реакцией диастереомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметрическими соединениями, содержащими
- 45 кислотную функциональную группу, такими как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Диастереомерные соли могут быть получены для разделения фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. Для разделения оптических изомеров аминных соединений, добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот,

таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, манделовая кислота или молочная кислота, может приводить к образованию диастереомерных солей.

Альтернативно в способе (2) подлежащий разделению субстрат реагирует с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерную пару (Eliel,

<sup>5</sup> E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p.322). Диастереомерные соединения могут быть образованы реакцией асимметрических соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как ментиловые производные, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом, с получением чистого или обогащенного энантиомера.

<sup>10</sup> Способ определения оптической чистоты включает образование хиральных эфиров, таких как ментиловый эфир, например, (-)-ментилхлорформиат, в присутствии основания, или эфир Мошера,  $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)ацетат (Jacob III, Peyton. "Resolution of ( $\pm$ )-5-Bromonomicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J.

<sup>15</sup> Org. Chem. Vol.47, No.21 (1982): pp.4165-4167), рацемической смеси, и анализ  $^1\text{H}$  ЯМР спектра на предмет присутствия двух атропизомерных энантиомеров или диастереомеров. Стабильные диастереомеры атропизомерных соединений могут быть разделены и выделены нормально- и обращенно-фазовой хроматографией с применением способов разделения атропизомерных нафтил-изохинолинов (WO 96/ 15111).

<sup>20</sup> В способе (3) рацемическая смесь двух энантиомеров может быть разделена хроматографией с применением хиральной стационарной фазы (Lough, W.J., Ed. Chiral Liquid Chromatography. New York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." J. of Chromatogr. Vol.513 (1990) 375-378). Обогащенные или очищенные энантиомеры могут быть разделены способами, применяемыми для разделения других хиральных молекул с асимметрическими атомами углерода, такими как оптическое вращение и дуговой дихроизм.

#### Введение и фармацевтические композиции

<sup>30</sup> Соединения по изобретению можно вводить любым пригодным способом, соответствующим состоянию, которое подлежит лечению. Подходящие способы включают пероральный, парентеральный (в том числе подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрикожный, интракальвый и эпидуральный), трансдермальный, ректальный, назальный, местное применение (в том числе буккально и сублингвально), вагинальный, интраперitoneальный, внутрилегочный и интраназальный.

<sup>40</sup> Соединения можно вводить в любой подходящей лекарственной форме, например, таблетки, порошки, капсулы, растворы, дисперсии, суспензии, сиропы, спреи, суппозитории, гели, эмульсии, пластиры и т.п. Такие композиции могут содержать компоненты, обычные для фармацевтических препаратов, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и другие активные ингредиенты. Если желательно парентеральное введение, композиции будут стерильными и будут иметь форму раствора или суспензии, пригодных для инъекции или инфузии.

<sup>45</sup> Типичную композицию получают, смешивая соединение по настоящему изобретению с носителем или эксципиентом. Подходящие носители и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The

Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005.

Композиции также могут содержать одно или больше буферных веществ,

стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, увлажнителей, смазывающих веществ,

5 эмульгаторов, суспендирующих веществ, консервантов, антиоксидантов,

обеспечивающих светонепроницаемость средств, улучшающих скольжение веществ,

средств для облегчения обработки, красителей, подсластителей, ароматизаторов,

вкусовых добавок, разбавителей и других известных добавок, чтобы обеспечить

элегантную лекарственную форму (т.е. соединения по настоящему изобретению или

10 его фармацевтической композиции) или способствовать производству

фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Один из вариантов настоящего изобретения включает фармацевтическую

композицию, содержащую соединение формулы I или его стереоизомер или

фармацевтически приемлемую соль. В дальнейшем варианте настоящего изобретения

15 предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или

его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически

приемлемым носителем или эксцизиентом.

#### Способы лечения соединениями по изобретению

Изобретение включает способы лечения или предупреждения заболевания или

20 состояния путем введения одного или больше соединений по настоящему изобретению

или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов,

пациент-человек получает лечение соединением по настоящему изобретению или его

стереоизомером или фармацевтически приемлемой солью, и фармацевтически

приемлемым носителем, адъювантом или наполнителем в количестве, которое

25 обнаружим образом ингибирует активность СНК1.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, модулируемого СНК1 и/или СНК2, включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

30 В другом варианте настоящего изобретения предлагается способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему.

В другом варианте предлагается способ лечения или профилактики рака, в том числе

35 перечисленных ниже состояний, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении,

где способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически

эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его

стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах, ингибитор СНК1 по настоящему изобретению (т.е.

40 соединение формулы I) вводят в комбинации с повреждающим ДНК агентом. В целом,

повреждающий ДНК агент будет вводиться перед ингибитором СНК1 по настоящему

изобретению. Повреждающие ДНК агенты включают Gemzar® (гемцитабин), Camptosar®

(иринотекан или СРТ-11), Temodar® (темозоломид), Xeloda® (карецитабин), Нусамтин®

(топотекан), цисплатин, Eloxatin® (оксалиплатин), Paraplatin® (карбоплатин),

45 камптотецин, ara-C (цитарабин), 5-FU (фторурацил), Cytosan® (циклофосфамид),

Etopophos® или Vepesid® (этопозида фосфат), Vumon® (тенипозид), Adriamycin PFS®

или Adriamycin RDF® (доксорубицин), даунорубицин, Alimta® (пеметрексел) и излучение.

В некоторых вариантах, повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из

гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила. В некоторых вариантах, повреждающий ДНК агент выбран из гемцитабина, иринотекана, темозоломида и капецитабина. В некоторых вариантах, повреждающий ДНК агент выбран из гемцитабина, иринотекана, цисплатина,

- 5 оксалиплатина, карбоплатина и цитарабина. В некоторых вариантах, повреждающий ДНК агент выбран из гемцитабина и иринотекана. Повреждающий ДНК агент вводят в зарегистрированной или рекомендуемой дозе.

Из-за способности ингибитора СНК1 потенцировать активность многих противораковых средств, ожидается, что широкий ряд типов опухолей можно лечить 10 композициями и способами по изобретению. Эти состояния включают, не ограничиваясь ими: со стороны сердца: саркома (ангиосаркома, фиброзаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; со стороны легкого: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденоарцинома), альвеолярная 15 (бронхиоллярная) карцинома, бронхиальная аденоаденома, саркома, лимфома, хондороматозная гамартома, мезотелиома; со стороны желудочно-кишечного тракта: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденоарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (аденоарцинома протока, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, виллома), тонкая кишка (аденоарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденоарцинома, трубчатая аденоаденома, ворсинчатая аденоаденома, гамартома, лейомиома); мочеполовая система: почка (аденоарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз), мочевой пузырь и мочеиспускательный канал 20 (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденоарцинома), предстательная железа (аденоарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматозные опухоли, липома); печень: гепатома (печеночно-клеточная карцинома), 25 холангикарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, печеночно-клеточная аденоаденома, гемангиома; костная ткань: остеогенная саркома (остеосаркома), фиброзаркома, злокачественная волокнистая гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулолеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантско-клеточная опухоль, хордома, остеохронфрома 30 (остеохрящевые экхостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантскоклеточные опухоли; нервная система: череп (остеома, гемангиома, грануллема, ксантома, деформирующее воспаление кости), менингеальные оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозг (астроцитома, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома [pineалома], 35 мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинной мозг (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); репродуктивные органы: матка (карцинома эндометрия), шейка матки карцинома шейки матки, предопухолевое состояние, дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичника [серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, 40 неклассифицированная карцинома], опухоли гранулоза-текальных клеток, опухоли клетки Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденоарцинома, фиброзаркома, меланома), влагалище (прозрачно-клеточная карцинома,

плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома [эмбриональный рабдомиосаркома], фаллопиевы трубы (карцинома); кроветворная система: кровь (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома,

- 5 миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластические невоидные опухоли, липома, ангиома, дерматофиброма, келоидные рубцы, псориаз; молочная железа: инвазивные карциномы молочной железы (инвазивная карцинома протока и
- 10 инвазивная лобулярная карцинома) и т.д.; и надпочечники: нейробластома. Термин «гиперпролиферативное заболевание» включает перечисленные выше состояния. Термин «раковая клетка» в данном описании включает клетку, пораженную любым из перечисленных выше состояний.

В некоторых вариантах настоящего изобретения рак выбран из рака ободочной и

- 15 прямой кишки (в том числе, мутации Ras), мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, глиомы, рака яичника, метастатического рака молочной железы, рака поджелудочной железы, гепатобилиарного рака (в том числе печеночно-клеточного рака, рак желчного протока и холангикарциномы), рака желудка, рака яичника, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, лейкоза (в том
- 20 числе, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза и хронического лимфоидного лейкоза), лимфомы (в том числе, лимфома клеток мантийной ткани, лимфома Ходжкинса и неходжкинская лимфома) и рака предстательной железы.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак представляет собой солидные

- 25 злокачественные опухоли.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак выбран от рака поджелудочной железы, рака яичника и рака ободочной и прямой кишки.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак выбран из рака ободочной и прямой кишки (в том числе, мутации Ras), мелкоклеточного рака легкого,

- 30 немелкоклеточного рака легкого и глиомы. В некоторых вариантах ингибитор СНК1 вводят в комбинации с повреждающим ДНК агентом. В дальнейшем варианте повреждающий ДНК агент представляет собой принотекан.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак выбран от немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, метастатического рака молочной железы, рака

- 35 поджелудочной железы, печеночно-клеточного рака (в том числе печеночно-клеточный рак, рак желчного протока и холангикарцинома) и рака желудка. В некоторых вариантах ингибитор СНК1 вводят в комбинации с повреждающим ДНК агентом. В дальнейшем варианте повреждающий ДНК агент представляет собой гемцитабин.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак выбран из рака ободочной и

- 40 прямой кишки (в том числе, мутации Ras), мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, печеночно-клеточного рака (в том числе печеночно-клеточный рак, рак желчного протока и холангикарцинома), рака желудка, рака яичка, и плоскоклеточной карциномы головы и шеи. В некоторых вариантах ингибитор СНК1 вводят в комбинации с повреждающим ДНК агентом. В
- 45 дальнейшем варианте повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из цисплатина, оксалиплатина и карбоплатина.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, рак выбран из лейкоза (в том числе, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического

миелоидного лейкоза и хронического лимфоидного лейкоза), лимфомы (в том числе, лимфома клеток мантийной ткани, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы) и рака предстательной железы. В некоторых вариантах ингибитор СНК1 вводят в комбинации с повреждающим ДНК агентом. В дальнейшем варианте повреждающий

5 ДНК агент представляет собой цитарabin.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

В другом варианте способ лечения или профилактики заболевания или расстройства,

10 модулируемого СНК1 и/или СНК2, включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

15 В другом варианте способ профилактики или лечения рака включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с одним или больше дополнительных соединений, обладающих противораковыми свойствами.

Ожидается, что ингибиторы СНК1 будут потенцировать активность широкого ряда противораковых средств (или повреждающих ДНК агенты), если такое средство(а) запускают СНК1-зависимую контрольную точку клеточного цикла.

20 Изобретение касается композиции для лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с противоопухолевым средством, выбранным из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, антисмысловой ДНК или РНК,

25 вставочных антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов преобразования сигнала, ингибиторов клеточного цикла, ингибиторов ферментов, модуляторов рецептора ретиноидов, ингибиторов протеасом, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, анти-гормонов, ингибиторов ангиогенеза, анти-андrogenов, нацеленных антител, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и ингибиторов

30 пренил-протеинтрансферазы.

Изобретение также касается способа лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с

35 противоопухолевым средством, выбранным из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, антисмысловой ДНК или РНК, вставочных антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов преобразования сигнала, ингибиторов клеточного цикла, ингибиторов фермента, модуляторов рецептора ретиноидов, ингибиторов протеасом, ингибиторов топоизомеразы, модификаторы биологического

40 ответа, анти-гормонов, ингибиторов ангиогенеза, анти-андrogenов, нацеленных антител, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и ингибиторов пренил-протеинтрансферазы.

В другом варианте предлагаются соединения по настоящему изобретению для применения в терапии. В дальнейшем варианте, применение также включает применение повреждающего ДНК агента.

45 В другом варианте предлагаются соединения по настоящему изобретению для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания. В дальнейшем варианте гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак, в том числе перечисленные выше состояния. В дальнейшем варианте применение также включает применение

повреждающего ДНК агента.

Данное изобретение также касается фармацевтической композиции для подавления аномального роста клеток у млекопитающего, которая содержит количество соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с количеством химиотерапевтического средства, где количества соединения, стереоизомера или соль и химиотерапевтического средства вместе эффективны с точки зрения подавления аномального роста клеток. Многие химиотерапевтические средства известны из уровня техники. В некоторых вариантах, химиотерапевтическое средство выбрано из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, антисмысловой ДНК или РНК, вставочных антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов преобразования сигнала, ингибиторов клеточного цикла, ингибиторов ферментов, модуляторов рецептора ретиноидов, ингибиторов протеасом, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, анти-гормонов, ингибиторов ангиогенеза, анти-андrogenов, нацеленных антител, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и/или ингибиторов пренил-протеинтрансферазы.

Данное изобретение касается способа подавления аномального роста клеток у млекопитающего или лечения гиперпролиферативного расстройства, где способ включает введение млекопитающему количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с радиационной терапией, где количество соединения или соли, в комбинации с радиационной терапией эффективно с точки зрения подавления аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методы радиационной терапии известны из уровня техники, и такие методы могут применяться в комбинированной терапии, описанной в данной заявке. Введение соединения по изобретению в такой комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном описании.

Считается, что соединения по настоящему изобретению могут сделать аномальные клетки, более чувствительными к лечению облучением с целью вызвать гибель и/или подавить рост таких клеток. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно касается способа сенсибилизации аномальных клеток в организме млекопитающего к лечению облучением, которое включает введение млекопитающему количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, эффективного с точки зрения сенсибилизации аномальных клеток к радиационной терапии. Количество соединения, стереоизомера или соли, которое применяется в данном способе, может быть определено способами определения эффективных количеств таких соединений, описанными в данном описании или известными специалистам в данном области.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В дальнейшем варианте гиперпролиферативное заболевание может представлять собой рак, в том числе перечисленные выше состояния. В дальнейшем варианте применение также включает применение повреждающего ДНК агента.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для применения в качестве ингибитора СНК1 и/или СНК2 в лечении пациента, получающего противораковую терапию, в том числе перечисленных выше состояний. В дальнейшем варианте применение также включает применение повреждающего ДНК агента.

В другом варианте настоящего изобретения предлагается применение соединения по настоящему изобретению в лечении гиперпролиферативного заболевания. В дальнейшем варианте гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак, в том числе перечисленные выше состояния. В дальнейшем варианте применение также включает применение повреждающего ДНК агента.

5 В другом варианте предлагается применение соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного средства для применения в качестве ингибитора СНК1 и/или СНК2 в лечении пациента, получающего противораковую терапию. В дальнейшем варианте применение также включает применение повреждающего ДНК агента.

10 В другом варианте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

В другом варианте предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, для применения в лечении рака.

#### 15 Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли могут применяться отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами для лечения. Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одним или больше дополнительных лекарственных 20 средств, например, противовоспалительное соединение, которое обладает другим механизмом действия. Второе соединение в комбинированном фармацевтическом препарате или схеме лечения предпочтительно обладает дополняющей активностью к соединению по настоящему изобретению, таким образом, что они не взаимодействуют неблагоприятно друг на друга. Такие молекулы подходящим образом присутствуют 25 в комбинации в количествах, которые эффективны для предусмотренной цели.

Соединения можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или отдельно и, при отдельном введении, можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке. Такое последовательное введение может происходить близко во времени или быть отдалено во времени.

#### 30 ПРИМЕРЫ

Для того, чтобы проиллюстрировать изобретение, включены следующие Примеры. Однако, следует понимать, что эти Примеры не ограничивают изобретения и предназначены для того, чтобы предложить способ внедрения изобретения.

Специалистам в данной области будет понятно, что описанные химические реакции 35 могут быть легко адаптированы для получения целого ряда других соединений по изобретению, и альтернативные способы получения соединений по настоящему изобретению находятся в пределах контекста настоящего изобретения. Например, синтез не вошедших в примеры соединений по изобретению может быть успешно выполнен с модификациями, очевидными для специалистов в данной области, например, 40 подходящим образом защищенными препятствующими группами, с использованием других подходящих реагентов, известных из уровня техники, кроме описанных, и/или созданием шаблонных модификаций условий реакции. Альтернативно, другие реакции, раскрытые в данном описании или известные из уровня техники, будут распознаны как применимые для получения других соединений по изобретению.

45 В приведенных ниже Примерах, если не указано иное, все значения температуры приведены в градусах Цельсия. Реактивы были куплены у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использовались без дальнейшей очистки, если только не указано иное.

Описанные ниже реакции в целом проводили с положительным давлением азота или аргона или с поглощающей влагу трубкой (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно были оборудованы резиновыми пробками для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклянную посуду сушили в печи и/или нагреванием.

Колоночную хроматографию проводили на системе Biotage (производитель: Dyax Corporation), оборудованной колонкой с силикагелем, или на картридже с кремния диоксидом SepPak (Waters) (если не указано иное).  $^1\text{H}$  ЯМР спектры регистрировали на приборе Varian, на частоте 400 МГц. спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали для растворов в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  (в промилле), с использованием тетраметилсилана (0,00 промилле) или остаточного растворителя ( $\text{CDCl}_3$ : 7,26 промилле;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 промилле;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 промилле;  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ : 2,50 промилле;  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 2,05 промилле;  $\text{C}_6\text{D}_6$ : 7,16 промилле;  $\text{CD}_3\text{CN}$ : 1,94 промилле) в качестве справочного стандарта. В случае регистрации сложных пиков применяются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), ш (уширенный), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы сочетания, если они предоставлены, приведены в герцах (Гц).

Методы preparativной ВЭЖХ: Некоторые из конечных соединений очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде) с применением интерфейса системы Gilson 506C, детектор УФ/VIS Gilson 155, держатель/инжектор для жидкостей Gilson 215 Nebula, оборудованный модулем для инъекций 819, насос Gilson 322 и картридж Waters 25 мм × 100 мм YMC ODS-AQ 120A, деталь номер: AQ12S111025RC и модуль радиальной компрессии Waters PrepLC 25 мм.

Методы ЖХМС. Метод 1: Данный метод применяли на приборе Agilent 1100, оборудованном Thermo MSQ, с градиентом 5-95% органического растворителя ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), подвижная фаза 10 mM буферный раствор ацетата аммония: 1% изопропилового спирта в  $\text{H}_2\text{O}$ . Используемая колонка YMC ODS-AQ, 3 мкм, 120 Angstrom 4,6×50 мм. Данный метод осуществляли с длительностью хроматографирования 4 мин, и использовали прибор Agilent 1100, оборудованный Thermo MSQ.

Метод 2: Данный метод применяли на приборе Agilent 1100, оборудованном Thermo MSQ, с градиентом 5-95% органического растворителя ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), подвижная фаза 10 mM буферный раствор ацетата аммония: 1% изопропилового спирта в  $\text{H}_2\text{O}$ .

Используемая колонка YMC ODS-AQ, 3 мкм, 120 Angstrom 4,6×50 мм. Данный метод осуществляли с длительностью хроматографирования 5,5 мин, и использовали прибор Agilent 1100, оборудованный Thermo MSQ.

Метод 3: Данный метод применяли на приборе для ЖХ Thermo Separation Product, оборудованном LCQ Duo M.S, с использованием колонки, растворителей, градиента и продолжительности хроматографирования, как указано в Методе 2.

#### Пример А

##### Ферментный анализ СНК1

Соединения разбавляли диметилсульфоксидом (ДМСО) с получением 3-кратных разведений, и затем добавляли к реакционной смеси до конечной концентрации 1% ДМСО. Соединения исследовали в ферментном анализе с применением домена киназы СНК1 человека, аминокислоты 1-273, с 10 дополнительными остатками гистидина на карбоксиконце, выделенного из бакуловируса. Субстратом был флуоресцентный пептид

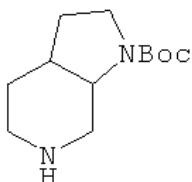
Omnia S/T11 от Invitrogen. Проба содержала 25 мМ ГЕПЕС, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ДТТ, 0,01% Triton-X100, 0,5 нМ фермента СНК1, 2 мкМ пептидного субстрата S/T 11, 60 М АТФ, исследуемое соединение, 1% ДМСО, в объеме реакционной смеси 25 мкл.

Анализ проводили при комнатной температуре в белых 384-лун очных 5 полипропиленовых планшетах (от Nunc, Inc, Naperville, IL), регистрируя данные каждые 50 сек в течение 45 мин на устройстве для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA), длина волны возбуждения 340 нм, эмиссии 495 нм.

Зарегистрированные данные для каждой ячейки аппроксимировали к прямой линии, и полученные значения использовали для вычисления процента контроля. Значения IC<sub>50</sub> для каждого исследуемого соединения определяли как процент от контрольного 10 на графиках против концентрации соединения с применением четырехпараметрической аппроксимации.

Соединения из Примеров 1-184 ниже исследовали в описанном выше анализе, и они 15 продемонстрировали значения IC<sub>50</sub> менее 5 мкМ. Большинство соединений из Примеров 1-184 ниже исследовали в описанном выше анализе, и они продемонстрировали значения IC<sub>50</sub> менее 1 мкМ.

### Пример В



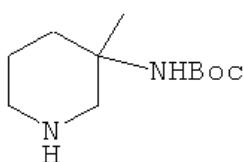
трет-Бутил-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат

Стадия А: 1Н-Пирроло[2,3-с]пиридин (2,50 г, 21,2 ммоль) и триэтиламин (3,24 мл, 23,3 ммоль) помещают в ДХМ (25 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют триэтиламин (3,24 мл, 23,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. Затем реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упариваю с получением сырого продукта, который очищают колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH, 500:3) с получением трет-бутил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (4,4 г, выход 95%).

Стадия В: трет-Бутил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,58 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (0,208 г, 0,916 ммоль) помещают в смесь EtOH/AcOH (1:1, 10 мл) и

35 гидрогенизируют при давлении H<sub>2</sub> 50 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 8 час (встряхивают в аппарате Парра). Затем реакционную смесь упаривают, неочищенное масло растворяют в ДХМ, выливают в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат, фильтруют и упаривают с получением трет-бутил-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (0,99 г, выход 95%) в виде масла.

### Пример С



трет-Бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамат

Стадия А: К этил-пиперидин-3-карбоксилату (5,0 г, 30,2 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 г, 30,2 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл) добавляют бензилкарбонохлоридат (4,5 мл, 31,7

ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час, после чего добавляют эфир (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:

- 5 1) с получением 1-бензил-3-этил пиперидин-1,3-дикарбоксилата (7,60 г, выход 86%) в виде масла.

Стадия В: К 1-бензил-3-этил-пиперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют лития бис(триметилсилил)амид (12,9 мл, 12,9 ммоль) в ТГФ при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 20 минут.

- 10 Добавляют MeI (0,867 мл, 13,9 ммоль), и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. После прохождения 2 час при комнатной температуре, смесь выливают в насыщенный раствор аммония хлорида (20 мл) и экстрагируют эфиром, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1) с получением 15 1-бензил-3-этил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (3,1 г, выход 98%) в виде масла.

Стадия С: К 1-бензил 3-этил 3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,0 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют LiOH (15,0 мл, 30,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при температуре 86°C в течение 1 час. Этанол удаляют и добавляют эфир (30 мл). Водную фракцию отделяют и подкисляют насыщенным раствором калия

- 20 гидросульфата до pH от приблизительно 3 до приблизительно 4, экстрагируют этилацетатом (50 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту (2,6 г, выход 92%) выделяют в виде масла.

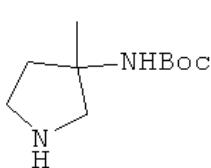
Стадия D: ДППА (2,4 мл, 11,1 ммоль) добавляют к 1-(бензилоксикарбонил)-3-

- 25 метилпиперидин-3-карбоновой кислоте (2,5 г, 9,2 ммоль) и TEA (1,5 мл, 11,1 ммоль) в трет-BuOH (17,7 мл, 184,6 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 час, и затем помещают в закупоренную пробирку и нагревают до 126°C, выдерживая при этой температуре в течение 3 дней. Растворитель удаляют и затем добавляют эфир (50 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (30 мл). Органическую фракцию 30 отделяют, промывают солевым раствором, сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1) с получением бензил 3-(трет-бутилкарбониламино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, выход 43%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: Бензил-3-(трет-бутилкарбониламино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат

- 35 (1,4 г, 4,0 ммоль) и 10% Pd/C (0,21 г, 0,2 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивают в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрованием и промывают метанолом. Фильтрат упаривают с получением трет-бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,62 г, выход 72%) в виде твердого вещества.

#### Пример D



- 40 45 трет-Бутил-3-метилпирролидин-3-илкарбамат

Стадия А: К метилпирролидину-3-карбоксилат-гидрохлориду (4,00 г, 24,15 ммоль)

и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,68 г, 48,3 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл) добавляют бензил

карбонохлоридат (3,57 мл, 25,36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют эфир (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 3:1) с получением 1-бензил-3-метил-пирролидин-1,3-дикарбоксилата (3,45 г, выход 54%) в виде масла.

Стадия В: К 1-бензил 3-метил-пирролидин-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют литий бис(триметилсилил)амид (16,4 мл, 16,4 ммоль) в ТГФ при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют MeI (1,10 мл, 17,7 ммоль) и реакционную смесь нагревают до

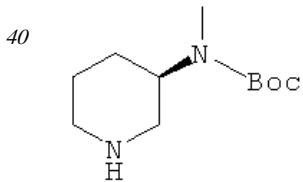
комнатной температуры. После 2 час при комнатной температуре, смесь выливают в насыщенные аммония хлорид (20 мл) и экстрагируют эфиром, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 4:1) с получением 1-бензил 3-метил 3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,72 г, выход 75%) в виде масла.

Стадия С: А 3 M LiOH раствор (14,7 мл, 29,4 ммоль) добавляют к 1-бензил 3-метил 3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилату (2,72 г, 9,81 ммоль) в этаноле (15 мл) и реакционную смесь перемешивают при 78°C (баня) в течение 1 час. Этанол удаляют и добавляют эфир (30 мл). Водную фракцию отделяют и подкисляют насыщенные калия водород сульфат до pH от приблизительно 3 до приблизительно 4, экстрагируют этилацетатом (50 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (2,56 г, выход 99%) выделяют в виде масла.

Стадия D: ДППА (2,52 мл, 11,67 ммоль) добавляют к 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоте (2,56 г, 9,72 ммоль) и TEA (1,63 мл, 11,7 ммоль) в трет-ВиОН (27,9 мл, 291,7 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 час, затем переносят в закупоренную пробирку и нагревают до 100°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют и добавляют эфир (50 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 5:1) с получением бензил 3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, выход 61%) в виде масла.

Стадия Е: Бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат (2,00 г, 5,98 ммоль) и 10% Pd/C (0,32 г, 0,30 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивают при давлении H<sub>2</sub> 1 атм в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрованием и промывают метанолом. Фильтрат упаривают с получением трет-бутил-3-метилпирролидин-3-илкарбамата (1,15 г, выход 96%) в виде твердого вещества.

#### Пример E



45 (R)-трет-Бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамат

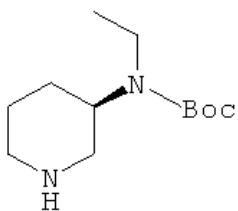
Стадия А: Раствор (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (10,00 г, 49,93 ммоль) и триэтиламина (20,88 мл, 149,8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) при 0°C (баня со льдом) обрабатывают по каплям бензил-карбонохлоридатом (10,54 мл, 74,90 ммоль) и

перемешивают при 0°C. Через 2 час смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и последовательно промывают ледяным 10% HCl (2×30 мл), водой (1×30 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×30 мл) и солевым раствором (1×30 мл). Органическую фракцию сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (Biotage Flash 60), элюируя 20% EtOAc в гексане (3 л). Фракции, содержащие продукт, объединяют, упаривают под вакуумом и сушат под глубоким вакуумом в течение 18 час с получением (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 335 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: Раствор (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 14,95 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляют по каплям к суспензии натрия гидрида 60% в минеральном масле (0,7176 г, 17,94 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл). Смесь перемешивают при 0°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Затем смесь охлаждают до 0°C и обрабатывают по каплям йодметаном (1,024 мл, 16,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час, и дают нагреться до комнатной температуры в течение более 18 час. Добавляют воду (40 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Органические фракции объединяют, промывают водой (3×20 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (Biotage Flash 40M+), элюируя 20% EtOAc/гексан (1,25 л) с получением (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (4,10 г, выход 79%) в виде масла. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 349 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: Раствор (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 11,5 ммоль) в метаноле (10 мл) медленно добавляют к суспензии 5% Pd на активированном угле (2,44 г, 1,15 ммоль) в EtOH (20 мл). Удаляют воздух из колбы с реакционной смесью, и заполняют колбу N<sub>2</sub> (3 цикла). Затем азот из реакционной емкости удаляют, заполняют H<sub>2</sub> (3 цикла) с использованием H<sub>2</sub> из баллона. Смесь перемешивают в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 1 час и фильтруют сквозь слой броунмиллерита, промывая дополнительным количеством 10% MeOH в EtOAc (3×20 мл). Собранный фильтрат упаривают под вакуумом с получением (R)-трет-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамата (2,01 г, выход 82%) в виде масла. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 215 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример F



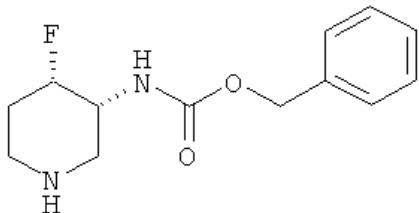
(R)-трет-Бутил-этил(пиперидин-3-ил)карбамат

Стадия А: Раствор (R)-бензил 3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 14,95 ммоль, Пример Е) в сухом ДМФА (50 мл) добавляют по каплям к 60% суспензии натрия гидрида в минеральном масле (0,7176 г, 17,94 ммоль)

в сухом ДМФА (10 мл). Смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 час и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Смесь затем охлаждают до 0°C и обрабатывают по каплям йодэтаном (1,315 мл, 16,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 5 2 час, и дают нагреться до комнатной температуры в течение более 18 час. Воду (50 мл) добавляют, и смесь экстрагируют EtOAc (3×70 мл). Органические фракции объединяют, промывают водой (3×20 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (Biotage Flash 40M+), элюируя 20% EtOAc/гексан, с получением (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбонил(этил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (5,01 г, 92% выход) в виде масла. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия В: Раствор (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбонил(этил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 13,8 ммоль) в смеси EtOH/MeOH (1:1, 50 мл) добавляют к суспензии 15 10% палладия на активированном угле (1,47 г, 1,38 ммоль) в EtOH (20 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь дегазируют в атмосфере  $\text{N}_2$  (3 цикла) и заполняют емкость  $\text{H}_2$  (3 цикла) с использованием  $\text{H}_2$  из баллона. Далее смесь перемешивают в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 20 4 час. Затем реакционную смесь фильтруют сквозь слой броунмиллерита, промывая 5% MeOH/EtOAc (3×30 мл). Фильтрат собирают, упаривают под вакуумом с получением неочищенного (R)-трет-бутил-этил(пиперидин-3-ил)карбамата. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 229 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### Пример G



Бензил-цис-4-фторпиперидин-3-илкарбамат

Стадия А: Раствор м-ХПБК (7,53 г, 32,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют к раствору трет-бутил-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (5,00 г, 27,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 15 мин и 35 затем при комнатной температуре в течение 3 час. Добавляют насыщенный раствор натрия сульфита (20 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением трет-бутил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (5,36 г, 99%) в виде масла.

Стадия В: Смесь трет-бутил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (5,46 г, 27,4 ммоль) и триэтиламина тригидрофторида (4,42 г, 27,4 ммоль) в ДХЕ (4 мл) перемешивают при 80°C (баня) на протяжении 18 час. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл) и ДХМ (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 1:1) с получением транс-трет-бутил-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 58%) в виде твердого вещества.

Стадия С: Смесь транс-трет-бутил-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата

(3,10 г, 14,1 ммоль) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (5,39 г, 28,3 ммоль) в пиридине (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Пиридин удаляют под вакуумом, остаток растворяют в этилацетате (30 мл), промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 2:1) с получением транс-трет-бутил-4-фтор-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,95 г, 75%) в виде твердого вещества.

Стадия D: Смесь транс-трет-бутил-4-фтор-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (3,95 г, 10,6 ммоль) и  $\text{NaN}_3$  (1,72 г, 26,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивают при

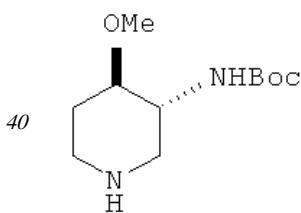
10 128°C (баня) на протяжении 18 час. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют эфир (100 мл). Смесь промывают солевым раствором (2×50 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 4:1) с получением цис-трет-бутил-3-азидо-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,40 г, 54%).

15 Стадия Е: Смесь цис-трет-бутил-3-азидо-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,40 г, 5,73 ммоль) и 10% Pd/C (0,61 г, 0,57 ммоль) в MeOH (20 мл) помещают в атмосферу  $\text{H}_2$  с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час.

Катализатор удаляют фильтрованием, и смесь промывают метанолом. Фильтрат 20 упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в пиридине (10 мл) и добавляют бензил-карбонохлоридат (1,61 мл, 11,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Пиридин удаляют под вакуумом, и остаток растворяют в этилацетате (30 мл), промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают 25 фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1) с получением цис-трет-бутил-3-(бензилоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,44 г, 22%) в виде твердого вещества.

Стадия F: 4 н HCl в диоксане (3,29 мл, 13,2 ммоль) добавляют к раствору цис-трет-бутил-3-(бензилоксикарбониламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,58 г, 1,65 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают 30 при комнатной температуре в течение 2 час. Растворитель удаляют под вакуумом. Полученное твердое вещество растворяют в воде (5 мл) и экстрагируют эфиром (10 мл). Полученную водную фракцию подщелачивают 30% раствором калия карбоната до pH приблизительно 10 и экстрагируют ДХМ (2×30 мл). Объединенную органическую фракцию сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением бензил-цис-35 4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,39 г, 94%) в виде твердого вещества.

#### Пример H



трет-Бутил-транс-4-метоксипиперидин-3-илкарбамат

Стадия А: 3-Хлорбензопероксийную кислоту (51,1 г, 228 ммоль) добавляют порциями 45 к раствору 5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (33,0 г, 152 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0°C. После прохождения 10 мин при 0°C, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Реакционную смесь разбавляют эфиром (800 мл), промывают 1 н раствором NaOH

(2×200 мл), насыщенным раствором  $\text{N}_2\text{SO}_3$  (2×100 мл), солевым раствором (100 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением бензил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (35,0 г, 99%) в виде масла.

Стадия В: Смесь бензил-7-окса-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (19,0 г,

5 81,5 ммоль),  $\text{NaN}_3$  (10,6 г, 163 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4,36 г, 81,5 ммоль) в смеси  $\text{MeOH}$  (200 мл) и воды (40 мл) перемешивают при 65°C (баня) на протяжении 20 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и метанол удаляют под вакуумом.

10 Полученную смесь экстрагируют эфиром (2×300 мл). Объединенные эфирные фракции промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением смеси транс-бензил-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (22,0 г, 98%).

Стадия С: 4-Метилбензол-1-сульфонилхлорид (31,9 г, 167 ммоль) добавляют по каплям к смеси транс-бензил-4-азидо-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, транс-бензил-3-азидо-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (22,0 г, 79,6 ммоль) и пиридина (17 мл) в ДХМ (60 мл) при 0°C. После прохождения 5 мин при 0°C, реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток растворяют в этилацетате (300 мл). Смесь промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1) с получением смеси транс-бензил-4-азидо-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата и транс-бензил-3-азидо-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (37 г, 100%).

Стадия D:  $\text{NaBH}_4$  (3,41 г, 90,3 ммоль) добавляют порциями к раствору  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$

25 (10,73 г, 42,98 ммоль) в метаноле (200 мл) при 0°C. После прохождения 5 минут, раствор транс-бензил-4-азидо-3-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата и транс-бензил-3-азидо-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилата (37 г, 85,95 ммоль; смешанный продукт с последней стадии) в метаноле (100 мл) добавляют при 0°C. После добавления, дополнительное количество  $\text{NaBH}_4$  (10,2 г, 270,6 ммоль) добавляют в виде четырех

30 порций в течение 1 час. После прохождения 1 час при 0°C, реакционную смесь фильтруют сквозь слой броунмиллерита и упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ДХМ (800 мл), промывают водой (200 мл), насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), солевым раствором (200 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ДХМ (200 мл) и ТЕА (24,0 мл, 171,9

35 ммоль) и добавляют диэтилфосфорохлоридат (12,4 мл, 85,95 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют воду (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением бензил-7-(диэтоксифосфорил)-3,7-диазабицикло [4,1,0]гептан-3-карбоксилата (17,5 г, 55%) в виде масла.

Стадия Е:  $\text{BF}_3$  эфират (1,35 мл, 10,6 ммоль) добавляют к раствору бензил-7-(диэтоксифосфорил)-3,7-диазабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (1,96 г, 5,32 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C и перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре

45 в течение 2 час. Растворитель удаляют под вакуумом, добавляют этилацетат (30 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением транс-бензил-3-(диэтоксифосфориламино)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 94%) в виде

масла.

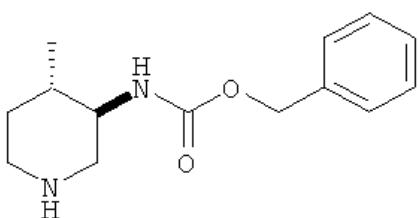
Стадия F: Смесь транс-бензил-3-(диэтоксифосфориламино)-4-метоксипиридин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,99 ммоль) и 10% Pd/C (0,27 г, 0,25 ммоль) в метаноле (30 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрованием, и смесь промывают метанолом (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-4-метоксипиридин-3-илфосфоромидата (1,30 г, 98%) в виде масла.

Стадия G: Смесь диэтил-транс-4-метоксипиридин-3-илфосфоромидата (1,30 г, 4,88 ммоль), бензальдегида (0,74 мл, 7,32 ммоль) и уксусной кислоты (0,56 мл, 9,76 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 минут. NaCNBH<sub>3</sub> (0,46 г, 7,32 ммоль) добавляют при 0°C. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют под вакуумом, и добавляют насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл) и этилацетата (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-1-бензил-4-метоксипиридин-3-илфосфоромидата (1,70 г, 98%), который использовали непосредственно на следующей стадии, без очистки.

Стадия H: 6 н HCl (5,56 мл, 33,4 ммоль) добавляют к раствору диэтил-транс-1-бензил-4-метоксипиридин-3-илфосфоромидата (1,7 г, 4,77 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре и перемешивают при 66°C (баня) в течение 2 час. Растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток растворяют в смеси ТГФ (5 мл) и 6 н раствора NaOH (7 мл). Добавляют Вос<sub>2</sub>O (2,08 г, 9,54 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют этилацетат (20 мл), органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают флем-хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат, 3:1) с получением трет-бутил-транс-1-бензил-4-метоксипиридин-3-илкарбамата (1,37 г, 90%) в виде масла.

Стадия I: Смесь трет-бутил-транс-1-бензил-4-метоксипиридин-3-илкарбамата (1,37 г, 4,28 ммоль) и 10% Pd/C (0,46 г, 0,43 ммоль) в MeOH (20 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Катализатор удаляют фильтрованием, и смесь промывают метанолом (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением трет-бутил-транс-4-метоксипиридин-3-илкарбамата (0,99 г, 100%) в виде твердого вещества.

### Пример I



Бензил-транс-4-метилпиперидин-3-илкарбамат

Стадия A: К суспензии Cu (I) йодида (0,10 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют 1,40 М раствор магний бромида (15,5 мл, 21,7 ммоль) в смеси толуол/ ТГФ (3:1) при -30°C. После перемешивания при той же температуре на протяжении 15 минут, добавляют раствор бензил-7-(диэтоксифосфорил)-3,7-диазабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (2,00 г, 5,43 ммоль, Пример H, Стадия D) в ТГФ (10 мл) при -30°C. Затем смесь медленно нагревают до 0°C в течение 2 час и перемешивают при 0°C, выдерживая

при этой температуре в течение 2 час.Добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×30 мл), промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очишают фреш-хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением транс-бензил-3-(диэтоксифосфориламино)-4-  
5 метилпиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 48%) в виде масла.

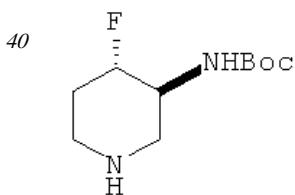
Стадия В: Смесь транс-бензил-3-(диэтоксифосфориламино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,95 г, 2,5 ммоль) и 10% Pd/C (0,13 г, 0,12 ммоль) в метаноле (30 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрованием, и смесь промывают  
10 метанолом (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-4-метилпиперидин-3-илфосфоромида (0,63 г, 100%) в виде масла.

Стадия С: Смесь диэтил-транс-4-метилпиперидин-3-илфосфоромида (0,63 г, 2,52 ммоль), бензальдегида (0,38 мл, 3,78 ммоль) и уксусной кислоты (0,29 мл, 5,03 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают при 0°C, выдерживают при этой температуре в течение  
15 30 минут. Добавляют NaCNBH<sub>3</sub> (0,24 г, 3,78 ммоль) при 0°C. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют под вакуумом, добавляют насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл) и этилацетат (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с  
20 получением диэтил-транс-1-бензил-4-метилпиперидин-3-илфосфоромида (0,85 г, 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии, без очистки.

Стадия D: 6 н HCl (4,1 мл, 25 ммоль) добавляют к раствору диэтил-транс-1-бензил-4-метилпиперидин-3-илфосфоромида (0,85 г, 2,5 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре и перемешивают при 66°C (баня) на протяжении 2 час.  
25 Растворитель удаляют под вакуумом и полученный остаток растворяют в ТТФ (5 мл) и 6 н NaOH (7 мл). Добавляют Boc<sub>2</sub>O (1,09 г, 5,0 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют этилацетат (20 мл) и органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очишают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 4:1) с получением  
30 трет-бутил-транс-1-бензил-4-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,64 г, 84%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: Смесь трет-бутил-транс-1-бензил-4-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,64 г, 2,1 ммоль) и 10% Pd/C (0,22 г, 0,21 ммоль) в метаноле (10 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Катализатор удаляют фильтрованием, и смесь промывают метанолом (20 мл).  
35 Фильтрат упаривают под вакуумом с получением трет-бутил-транс-4-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,43 г, 95%) в виде твердого вещества.

#### Пример J



45 трет-Бутил-транс-4-фторпиперидин-3-илкарбамат

Стадия А: BF<sub>3</sub>-эфират (3,10 мл, 24,4 ммоль) добавляют к раствору бензил-7-(диэтоксифосфорил)-3,7-диазабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (3,00 г, 8,14 ммоль; Пример Н, стадия D) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Полученный раствор нагревают до

комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворитель удаляют под вакуумом, добавляют этилацетат (30 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением транс-бензил-3-(диэтоксифориламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,53 г, 17%) в виде масла.

Стадия В: Смесь транс-бензил-3-(диэтоксифориламино)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,54 г, 1,4 ммоль) и 10% Pd/C (0,074 г, 0,070 ммоль) в метаноле (30 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-4-фторпиперидин-3-илфосфорамидата (0,35 г, 99%) в виде масла.

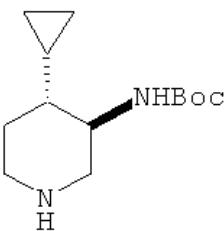
Стадия С: Смесь диэтил-транс-4-фторпиперидин-3-илфосфорамидата (0,35 г, 1,38 ммоль), бензадъегида (0,21 мл, 2,07 ммоль) и уксусной кислоты (0,16 мл, 2,75 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 минут. При 0°C добавляют NaCNBH<sub>3</sub> (0,13 г, 2,07 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют под вакуумом и добавляют насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл) и этилацетат (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-1-бензил-4-фторпиперидин-3-илфосфорамидата (0,47 г, 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия D: 6 н HCl (4,55 мл, 27,30 ммоль) добавляют к раствору диэтил-транс-1-бензил-4-фторпиперидин-3-илфосфорамидата (0,47 г, 1,37 ммоль) в диоксане (5 мл) и перемешивают при 66°C (баня) в течение 2 час. Растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток растворяют в смеси ТГФ (5 мл) и 6 н NaOH (7 мл).Добавляют Boc<sub>2</sub>O (0,60 г, 2,73 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют этилацетат (20 мл), органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают фреш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 4:1) с получением трет-бутил-транс-1-бензил-4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,28 г, 67%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: Смесь трет-бутил-транс-1-бензил-4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,28 г, 0,91 ммоль) и 10% Pd/C (0,097 г, 0,091 ммоль) в MeOH (10 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом (20 мл).

Фильтрат упаривают под вакуумом с получением трет-бутил-транс-4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,19 г, 96%) в виде масла.

### Пример K



трет-Бутил-транс-4-циклоопропилпиперидин-3-илкарбамат

Стадия А: К суспензии Cu (I) йодида (0,15 г, 0,77 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют 0,50 М циклопропилмагния бромид (61,2 мл, 30,6 ммоль) в ТГФ при -30°C.

После перемешивания при указанной температуре в течение 15 минут, добавляют раствор бензил-7-(диэтоксифосфорил)-3,7-диазабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (2,82 г, 7,66 ммоль; Пример Н, Стадия D) в ТГФ (10 мл) при -30°C, затем смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре  
5 в течение 2 час. Добавляют воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×40 мл), промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (этилацетат) с получением транс-бензил 4-циклопропил-3-(диэтоксифосфориламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,84 г, 59%).

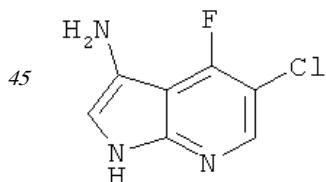
10 Стадия В: Смесь транс-бензил-4-циклопропил-3-(диэтоксифосфориламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,84 г, 4,48 ммоль) и 10% Pd/C (0,48 г, 0,45 ммоль) в метаноле (30 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-4-  
15 циклопропилпиперидин-3-илфосфорамидата (1,24 г, 100%) в виде масла.

Стадия С: Смесь диэтил-транс-4-циклопропилпиперидин-3-илфосфорамидата (1,24 г, 4,49 ммоль), бензальдегида (0,68 мл, 6,73 ммоль) и уксусной кислоты (0,51 мл, 8,98 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают при 0°C, выдерживают при этой температуре в течение 30 минут. Добавляют NaCNBH<sub>3</sub> (0,42 г, 6,73 ммоль) при 0°C. Полученный  
20 раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют под вакуумом, добавляют насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл) и этилацетат (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом с получением диэтил-транс-1-бензил-4-циклопропилпиперидин-  
25 3-илфосфорамидата (1,64 г, 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия D: 6 н HCl (7,46 мл, 44,76 ммоль) добавляют к раствору диэтил-транс-1-бензил-4-циклопропилпиперидин-3-илфосфорамидата (1,64 г, 4,48 ммоль) в диоксане (5 мл) и перемешивают при 66°C (баня) в течение 2 час. Растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток растворяют в смеси ТГФ (5 мл) и 6 н NaOH (7 мл). Добавляют  
30 Boc<sub>2</sub>O (1,95 г, 8,95 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют этилацетат (20 мл), органическую фракцию отделяют, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1) с получением трет-бутил-транс-1-бензил-4-цикlopropилпиперидин-3-илкарбамата (1,20 г, 81%) в виде твердого вещества.  
35

Стадия Е: Смесь трет-бутил-транс-1-бензил-4-циклопропилпиперидин-3-илкарбамата (1,20 г, 3,63 ммоль) и 10% Pd/C (0,39 г, 0,36 ммоль) в метаноле (20 мл) виде помещают в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом  
40 (20 мл). Фильтрат упаривают под вакуумом с получением трет-бутил-транс-4-цикlopropилпиперидин-3-илкарбамата (0,87 г, 100%) в виде твердого вещества.

#### Пример L



5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин

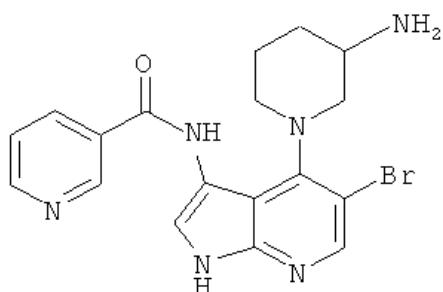
4-Фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (3,0 г, 10,258 ммоль) помещают в ТГФ (15 мл) при -78°C. Затем по каплям добавляют втор-BuLi (16,12 мл, 22,57 ммоль) и перемешивают в течение 30 минут. Затем быстро добавляют гексахлорэтан (6,07 г, 25,6 ммоль) в ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение еще 30 минут. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют гексаном. Объединенные органические фракции сушат, фильтруют и упаривают с получением сырого продукта, который очищают колоночной хроматографией (гексан) с получением 5-хлор-4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (2,1 г, выход 62%).

5-Хлор-4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (3,0 г, 9,18 ммоль) помещают в ТГФ (15 мл) при 0°C. ТБАФ (10,094 мл, 10,094 ммоль) добавляют по каплям и перемешивают в течение 30 минут. Затем реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат, фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (ДХМ/МеOH, 500:6) с получением 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,4 г, выход 89%).

5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,2 г, 7,0 ммоль) медленно добавляют к дымящей азотной кислоте (10 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем гасят льдом. Добавляют воду до образования осадка, который отфильтровывают, промывают водой и сушат с получением продукта - 5-хлор-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,3 г, 86% выход).

5-Хлор-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,20 г, 5,57 ммоль) помещают в 6 М HCl (30 мл). Затем добавляют SnCl<sub>2</sub> (5,28 г, 27,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают в смесь 1 М раствора NaOH и льда. Далее pH полученной суспензии доводят до 8 и экстрагируют (ДХМ/изо-PrOH, 3:1). Объединенные органические фракции сушат, фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который растирают со смесью гексан/ДХМ (10:1) с получением продукта - 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (0,8 г, выход 77%).

### Пример 1



N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: Раствор 3-хлорпербензойной кислоты (121 г, 698 ммоль) в этилацетате (EtOAc, 500 мл) добавляют по каплям в течение 1 час к 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (75,0 г, 635 ммоль) в EtOAc (1,5 L) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 час при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин N-оксида, соли 3-хлорбензойной кислоты (135 г, выход 73%) в виде твердого вещества. Полученный материал растворяют в воде (500 мл) и добавляют 30% водный раствор калия карбоната до pH приблизительно от 9 до 10. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час и затем охлаждают до приблизительно 0-5°C. Образовавшийся осадок отфильтровывают,

промывают водой и затем сушат под глубоким вакуумом с получением 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин N-оксида (42 г, выход 67%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Тетраметиламмония бромид (72 г, 470 ммоль) добавляют к 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-N-оксиду (42 г, 313 ммоль) в ДМФА (500 мл) при 0°C, с последующим добавлением ангидрида метансульфоновой кислоты (109 г, 626 ммоль). Суспензию нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Добавляют воду (200 мл), и раствор нейтрализуют добавлением 50% раствора NaOH. Полученный раствор затем дополнительно разбавляют водой (500 мл) и охлаждают до 0°C. Полученный осадок собирают, промывают водой и разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (500 мл, 3:1 об/об). Полученный раствор сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом с получением 4-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (33 г, выход 53%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,05 (ш с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,43 (дд, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 196,9, 198,9 (M+H)+, время удерживания = 2,59 мин (Метод 1).

Стадия С: Натрия гидрид (8,37 г, 209 ммоль; 60% суспензия в масле) медленно добавляют к 4-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (33,0 г, 167 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют хлортриизопропилсилан (38,7 г, 201 ммоль) в виде одной порции. Суспензию нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 минут. Далее суспензию охлаждают до приблизительно 0-5°C и гасят насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (приблизительно 200 мл). Водную фракцию экстрагируют гексаном (3×300 мл), объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном с получением 4-бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (50 г, выход 84%) в виде масла, которое затвердевает при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (д, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,22 (д, Гц, 2H), 6,59 (д, 1H), 1,88-1,80 (м, 3H), 1,11 (д, 18H).

Стадия D: 4-Бром-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (50 г, 141,5 ммоль) в ТГФ (2 L) при -78°C обрабатывают по каплям трет-бутиллитием (166,5 мл, 283,0 ммоль, 1,7 М в пентане). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют по каплям N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (49,08 г, 155,6 ммоль) в ТГФ (200 мл), и смесь перемешивают при -78°C. По прохождении 2 час реакционную смесь гасят при -78°C насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Водную фракцию экстрагируют гексаном. Объединенные гексановые фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>) и пропускают сквозь слой силикагеля, элюируя гексаном. Объединенные гексановые фракции упаривают под вакуумом с получением 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (36,1 г, выход 87%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 1,86-1,81 (м, 3H), 1,13 (д, 18H).

Стадия Е: 4-Фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (28,0 г, 95,7 ммоль) в ТГФ (600 мл) при -78°C обрабатывают по каплям втор-бутиллитием (150 мл, 211 ммоль; 1,4 М в циклогексан). Реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 минут. Затем добавляют по каплям пербромметан (79,4 г, 239 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 1 час, и затем гасят насыщенным водным раствором

NH<sub>4</sub>Cl. Водную фракцию экстрагируют гексаном. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>) и упаривают под вакуумом. Полученное масло очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном, с получением 5-бром-4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (30 г, выход 84%) в виде масла, которое затвердевает при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,62 (д, 1H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,11 (д, 18H).

Стадия F: ТБАФ×3H<sub>2</sub>O (80,8 мл, 80,8 ммоль; 1,0 М раствор в ТГФ) при комнатной температуре добавляют к 5-бром-4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (30,0 г, 80,8 ммоль) в ТГФ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут, затем добавляют воду (200 мл) и эфир (500 мл). Водную фракцию экстрагируют эфиром. Объединенные органические фракции промывают солевым раствором, сушат (MgSO<sub>4</sub>) и упаривают под вакуумом. Твердую фракцию кристаллизуют из EtOAc с получением 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (12,5 г, выход 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,06 (ш с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 214,9, 216,9 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,75 мин (Метод 1 Метод 1).

Стадия G: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (10 г, 47 ммоль) добавляют к дымящей азотной кислоте (50 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 минут. Добавляют воду со льдом (300 мл), и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением 5-бром-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (9,2 г, выход 76%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 13,63 (ш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (д, 1H).

Стадия H: Олова (II) хлорид (10 г, 54 ммоль) медленно добавляют к 5-бром-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (9,0 г, 35 ммоль) в 6 н HCl (200 мл) при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 5°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. pH реакционной смеси повышают до 7 добавлением 6 н раствора NaOH. Водную фракцию затем экстрагируют CHCl<sub>3</sub>/изо-PrOH (3:1). Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>) и упаривают под вакуумом с получением 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (5,1 г, выход 64%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,18 (ш с, 1H), 8,13 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,21 (с, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 229,9, 231,9 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,11 мин (Метод 1).

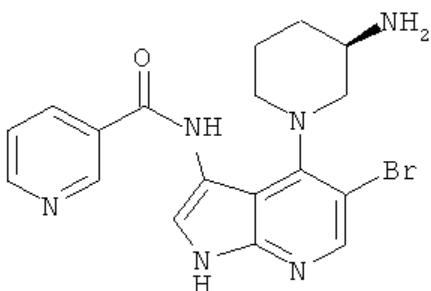
Стадия I: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (3,0 г, 13 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) обрабатывают никотиновой кислотой (3,2 г, 26 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлоридом (6,6 г, 26 ммоль) и триэтиламином (6,6 г, 65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, затем добавляют насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фракцию экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×200 мл), и водную фракцию фильтруют. Отфильтрованное вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (3,5 г, выход 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  9,09 (д, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,19 мин (Метод 1).

Стадия J: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (120 мг, 0,358 ммоль) в н-БиОН (5 мл) обрабатывают трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (359 мг, 1,79 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 20 час в укупоренной пробирке. Смесь упаривают под вакуумом, и остаток очищают обращению-фазовой хроматографией на колонке C18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 20-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 20 объемов колонки) с получением трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (60 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,10 (ш с, 1H), 9,27 (м, 1H), 9,19 (д, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,33-8,29 (м, 2H), 8,18 (ш с, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 4,54-4,78 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 1H), 3,64-3,41 (м, 3H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,09-1,96 (м, 1H), 1,92-1,50 (м, 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 515,1, 517,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,83 мин (Метод 1).

Стадия K: Раствор трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (50 мг, 0,097 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и раствор прибавляют к 2 н раствору HCl в эфире. Полученный осадок фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (22 мг, выход 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,06 (с, 1H), 10,47 (ш с, 1H), 9,38 (д, 1H), 8,96 (дд, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (ш с, 2H), 7,92 (дд, 1H), 7,61 (с, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 1H), 3,23-3,06 (м, 3H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,48-1,24 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 1,78 мин (Метод 1).

### Пример 1А

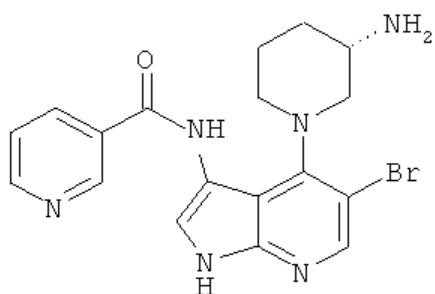


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (52 мг, выход 34%) в виде твердого вещества получают, как описано в Примере 1, Стадия J, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (100 мг, 0,298 ммоль, Пример 1, стадия I) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (179 мг, 0,895 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.

Стадия В: (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид (12 мг, выход 33%) в виде твердого вещества получают, как описано в Примере 1, стадия К, с использованием (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата вместо трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,06 (д, 1H), 10,47 (ш с, 1H), 9,39 (д, 1H), 8,96 (дд, 1H), 8,79 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (ш с, 3H), 7,92 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,37-3,28 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 3H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,50-1,27 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $+$ , время удерживания = 1,78 мин (Метод 1).

### Пример 1В

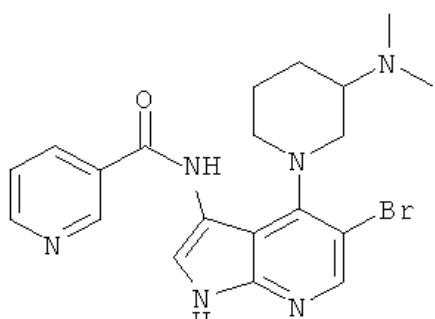


(S)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

Стадия А: (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (63 мг, 41%) получают, как описано в Примере 1, стадия J, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (100 мг, 0,298 ммоль, Пример 1, стадия I) и (S)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (179 мг, 0,895 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.

Стадия В: (S)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид (8 мг, выход 20%) получают, как описано в Примере 1, Стадия K, с использованием (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата вместо трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,93 (д, 1H), 10,14 (ш с, 1H), 9,21 (д, 1H), 8,79 (дд, 1H), 8,56-8,41 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (ш с, 1H), 7,64 (дд, 1H), 3,45-3,23 (м, 2H), 3,18-2,98 (м, 4H), 1,87-1,51 (м, 1H), 1,48-1,13 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $+$ , время удерживания = 1,78 мин (Метод 1).

### Пример 2

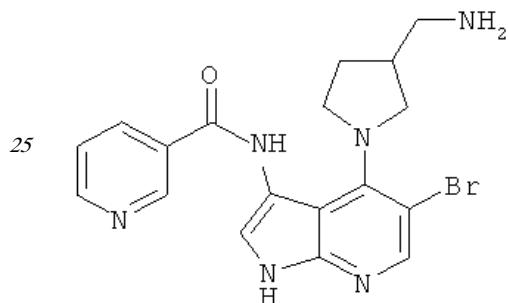


N-(5-Бром-4-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

N,N-Диметилпиперидин-3-амин (115 мг, 0,895 ммоль) добавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамиду (100 мг, 0,298 ммоль) в н-BuOH.

5 Реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 20 час в закупоренной пробирке. После выпаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модель Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 0-60% CH<sub>3</sub>CN в воде; 20 объемов колонки) с получением N-(5-бром-4-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (60 мг, выход 45,4%) в виде твердого вещества. Твердое вещество растворяют в минимальном количестве метанола, и затем раствор добавляют к 2 н раствору HCl в эфире. Полученный осадок фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением N-(5-бром-4-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамида гидрохлорида в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 10,91 (д, 1H), 10,63 (ш с, 1H), 9,47 (д, 1H), 8,99 (дд, 1H), 8,90 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,27-3,06 (м, 3H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,68 (д, 3H), 2,65 (д, 3H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,59-1,32 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 443, 445 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 1,90 мин (Метод 1).

### Пример 3



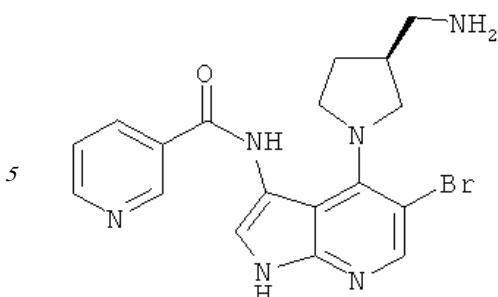
30 N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамида гидрохлорид (6 мг, выход 83%) получают, как описано в Примере 1, Стадии J и K, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

35 никотинамида (20 мг, 0,060 ммоль; Пример 1, стадия I) и трет-бутил-пирролидин-3-илметилкарбамата (60 мг, 0,30 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,91 (д, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,43 (дт, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98 (ш с, 3H), 7,76-7,72 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,68-2,52 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415,417 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 1,87 мин (Метод 1).

### Пример 3А

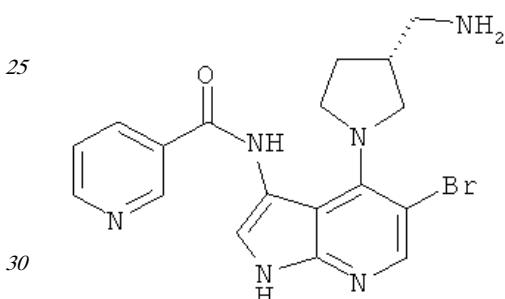


(S)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

10  
15  
20  
25  
30

(S)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамида гидрохлорид (160 мг, выход 86%) в виде твердого вещества получают, как описано в Примере 1, стадии J и K, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (400 мг, 1,19 ммоль; Пример 1, Стадия I) и (R)-трет-бутил-пирролидин-3-илметилкарбамата (717 мг, 3,58 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,99 (д, 1H), 10,42 (с, 1H), 9,25 (д, 1H), 8,94 (дд, 1H), 8,61 (дт, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,11 (ш с, 3H), 7,89 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,20-3,26 (м, 1H), 2,85-2,76 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $+$ , время удерживания = 1,87 мин (Метод 1).

### Пример 3В

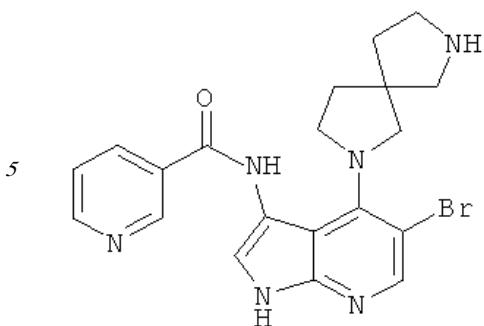


(R)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

35  
40  
45

(R)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамида гидрохлорид (64 мг, выход 13%) в виде твердого вещества получают, как описано в Примере 1, стадии J и K, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (400 мг, 1,19 ммоль) и (S)-трет-бутил-пирролидин-3-илметилкарбамата (717 мг, 3,58 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,98 (д, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,24 (д, 1H), 8,93 (дд, 1H), 8,59 (дт, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (ш с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $+$ , время удерживания = 1,94 мин (Метод 1).

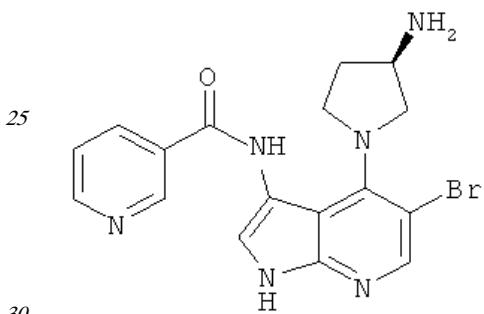
### Пример 4



10 N-(5-Бром-4-(2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)  
никотинамид

15 N-(5-Бром-4-(2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)  
никотинамида гидрохлорид (8 мг, выход 33%) получают, как описано в Примере 1,  
Стадии J и K, с использованием трет-бутил-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбоксилата  
15 (135 мг, 0,597 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  
 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,03 (д, 1H), 10,36 (с, 1H), 9,58-9,39 (м, 2H), 9,31 (д, 1H), 8,91 (дд, 1H), 8,63  
(дт, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,46 (д, 2H), 3,25-3,20 (м,  
2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,81-1,68 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация  
20 при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда  
441, 443 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 1,87 мин (Метод 1).

Пример 5



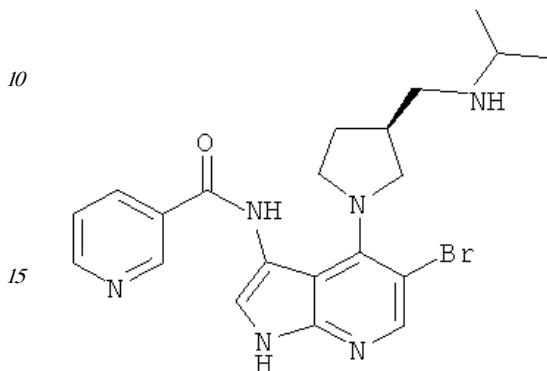
30 (R)-N-(4-(3-Аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)  
никотинамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-пирролидин-3-илкарбамат (333 мг, 1,79 ммоль) добавляют  
к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамиду (200 мг, 0,597 ммоль)  
35 в n-BuOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживают при этой  
температуре в течение 24 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, затем  
остаток очищают хроматографией (SP4, колонка C-18 25M+, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN  
в воде, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-  
1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (105 мг, 35,1% выход) в  
40 виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-  
ил)пирролидин-3-илкарбамат (90 мг, 0,18 ммоль) растворяют в ТФУ (5 мл) и  
перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь  
упаривают до сухого состояния, и затем растворяют в минимальном количестве  
45 метанола. Раствор добавляют по каплям при перемешивании к раствору 4 н HCl в  
диоксане. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под глубоким вакуумом  
с получением (R)-N-(4-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-  
3-ил)никотинамида гидрохлорида (20 мг, выход 28%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  12,01 (д, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,93 (дд, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,38 (ш с, 3H), 8,30 (с, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,68 (д, 1H), 3,83-3,78 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 401, 403 ( $M+H$ )+, время удерживания = 1,94 мин (Метод 1).

<sup>5</sup> Пример 6



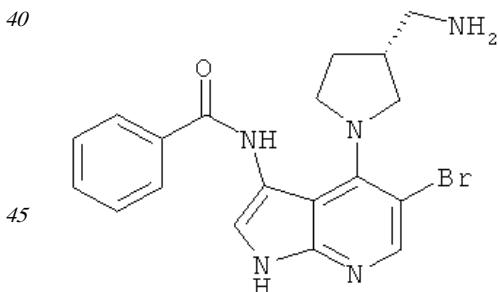
(S)-N-(5-Бром-4-(3-С(изопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

<sup>20</sup> ДИЭА (0,023 мл, 0,133 ммоль) добавляют к раствору (S)-N-(4-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (70 мг, 0,13 ммоль; Пример 3А) и пропан-2-она (77,4 мг, 1,33 ммоль) в смеси  $CH_2Cl_2/DMFA$  (1:1, 3 мл), с последующим добавлением  $NaBH(OAc)_3$  (57 мг, 0,26 ммоль).

<sup>25</sup> Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. Затем реакционную смесь выливают в раствор  $Na_2CO_3$  и экстрагируют  $CH_2Cl_2$ . Органические фракции объединяют, сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson system). Выделенный продукт затем растворяют в минимальном количестве  $CH_2Cl_2$  (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют

<sup>30</sup> к 1 М HCl в эфире (10 мл). Твердое вещество собирают с получением (S)-N-(5-бром-4-(3-(изопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (40 мг, выход 53%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  12,08 (д, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,32 (д, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,76 (дт, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 2H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 1H), 1,22 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 459,1, 460,1 ( $M+H$ )+.

<sup>35</sup> Пример 7



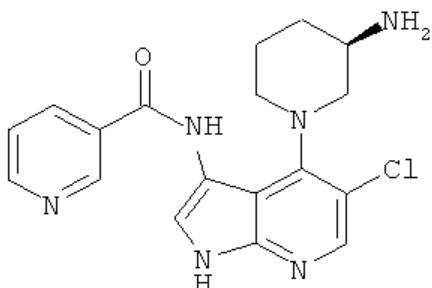
(R)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

бензамид

Стадия А: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамид (10 мг, выход 7%) получают, как описано в Примере 1, стадия I, с использованием 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (100 мг, 0,435 ммоль) и бензойной кислоты (112 мг, 0,913 ммоль) вместо никотиновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,16 (ш с, 1Н), 10,06 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,98 (дд, 1Н), 7,64-7,52 (м, 5Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 333,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 3,11 мин (Метод 2).

Стадия В: (R)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамида гидрохлорид (15 мг, выход 37%) получают, как описано в Примере 1, стадии J и K, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамида (75 мг, 0,22 ммоль) вместо N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида и (S)-трет-бутил-пирролидин-3-илметилкарбамата (130 мг, 0,67 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,85 (с, 1Н), 10,14 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,07 (ш с, 3Н), 7,93 (дд, 2Н), 7,78 (д, 1Н), 7,64-7,61 (м, 3Н), 3,65-3,62 (м, 1Н), 3,55-3,47 (м, 2Н), 3,30-3,26 (м, 1Н), 2,88-2,82 (м, 2Н), 2,71-2,63 (м, 1Н), 2,18-2,10 (м, 1Н), 1,76-1,67 (м, 1Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 414,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,30 мин (Метод 2).

Пример 8



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: 5-Хлор-4-фтор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (2,1 г, выход 62%) получают, как описано в Примере 1, стадия Е, с использованием 4-фтор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (3,0 г, 10,26 ммоль) и гексахлорэтана (6,07 г, 25,64 ммоль) вместо пербромметана.

Стадия В: 5-Хлор-4-фтор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (3,0 г, 9,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C обрабатывают по каплям ТБАФ (10,1 мл, 10,1 ммоль). После прохождения 30 минут, реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Неочищенный остаток очищают флем-хроматографией на силикагеле с использованием 1,2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,4 г, выход 89%).

Стадия С: 5-Хлор-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,3 г, выход 86%) получают как описано в Примере 1, Стадия G, с использованием 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,2 г, 7,0 ммоль) вместо 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина.

Стадия D: 5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,8 г, выход 77%) получают, как описано в Примере 1, Стадия H, с использованием 5-хлор-4-фтор-3-

нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,20 г, 5,56 ммоль) вместо 5-бром-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 186,2 ( $M+H$ )+.

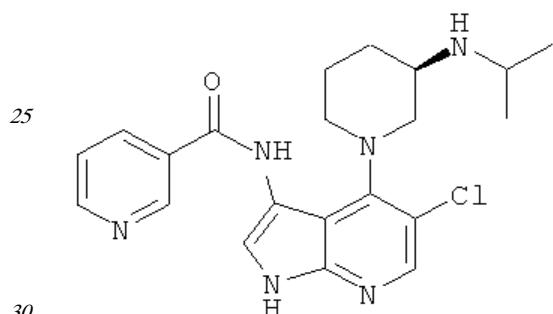
Стадия Е: N-(5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (0,42 г,

5 выход 67%) получают, как описано в Примере 1, Стадия I, с использованием 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (400 мг, 2,155 ммоль) вместо 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 291,0 ( $M+H$ )+, время удерживания = 2,45 мин (Метод 2).

10 Стадия F: (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид (90 мг, выход 74%) получают, как описано в Примере 1, стадии J и K, с использованием N-(5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (200 мг, 0,688 ммоль) вместо N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида, и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (276 мг, 1,38 ммоль)

15 вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,01 (д, 1Н), 10,39 (с, 1Н), 9,35 (с, 1Н), 8,92 (дд, 1Н), 8,70 (д, 1Н), 8,21-8,17 (м, 4Н), 7,84 (дд, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 3,54-3,47 (м, 1Н), 3,33-3,26 (м, 1Н), 3,16-3,09 (м, 3Н), 1,91-1,83 (м, 1Н), 1,65-1,56 (м, 1Н), 1,42-1,32 (м, 2Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 371 ( $M+H$ )+, время удерживания = 1,95 мин (Метод 2).

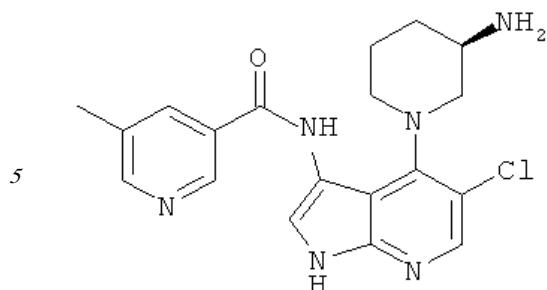
20 Пример 9



(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(изопропиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

35 (R)-N-(5-Хлор-4-(3-(изопропиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид (30 мг, выход 64%) получают, как описано в Примере 6, с использованием пропан-2-она (104 мг, 1,80 ммоль) и (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (43 мг, 0,089 ммоль) вместо (S)-N-(4-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $D_2\text{O}$ )  $\delta$  9,20-9,19 (м, 1Н), 8,88-8,83 (м, 2Н), 8,17 (с, 1Н), 8,05-7,80 (м, 1Н), 7,44-7,43 (м, 1Н), 3,86-3,73 (м, 1Н), 3,50-3,44 (м, 1Н), 3,41-3,31 (м, 2Н), 3,18-3,10 (м, 1Н), 3,06-2,98 (м, 1Н), 2,04-1,95 (м, 1Н), 1,69-1,61 (м, 1Н), 1,58-1,47 (м, 1Н), 1,35-1,25 (м, 1Н), 1,14 (д, 3Н), 1,10 (д, 3Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 413,1 ( $M+H$ )+, время удерживания = 2,06 мин (Метод 2).

40 45 Пример 10



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

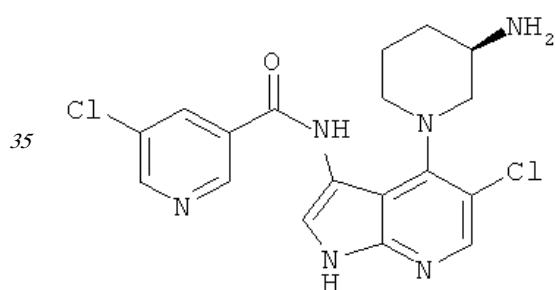
10 метилникотинамид

Стадия А: N-(5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамид (250 мг, выход 76%) получают, как описано в Примере 1, Стадия I, с использованием 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 1,1 ммоль) вместо 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина и 5-метилникотиновой кислоты (310 мг, 2,26

15 ммоль) вместо никотиновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  8,94 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,29-8,23 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 2,40 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 305 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,66 мин (Метод 2).

20 Стадия В: (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамида гидрохлорид (70 мг, выход 19%) получают, как описано в Примере 1, Стадии J и K, с использованием N-(5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамида (230 мг, 0,755 ммоль) вместо N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (378 мг, 25 1,89 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,94 (д, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,49-1,31 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 385,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,09 мин (Метод 2).

30 Пример 11



40 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-хлорникотинамид

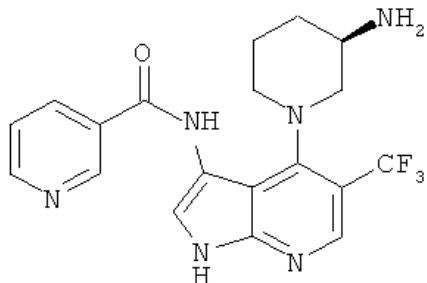
Стадия А: 5-Хлор-N-(5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (320 мг, выход 91%) получают, как описано в Примере 1, стадия I, с использованием 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 1,1 ммоль) вместо 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина и 5-хлорникотиновой кислоты (357 мг, 2,26

45 ммоль) вместо никотиновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  9,08 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (с, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 326

(M+H)+, время удерживания = 2,94 мин (Метод 2).

Стадия В: (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-хлорникотинамида гидрохлорид (0,13 г, выход 85%) получают, как описано в Примере 1, Стадии J и K, с использованием 5-хлор-N-(5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (0,35 г, 1,1 ммоль) вместо N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (0,647 г, 3,23 ммоль) вместо бутил-пиперидин-3-илкарбамат.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,87 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,53-1,44 (м, 1H), 1,42-1,31 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 405, 407 (M+H)+, время удерживания = 2,21 мин (Метод 2).

### Пример 12



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: 4-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (5,0 г, 32,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждают до 0°C и добавляют NaH (1,64 г, 41,0 ммоль, 60% масло суспензия). После прохождения 15 минут, добавляют триизопропилилхлорид (TIPS-Cl, 6,94 мл, 32,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Добавляют насыщенный раствор, аммония хлорида (20 мл), смесь экстрагируют гексаном (40 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан) с получением 4-хлор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (10,0 г, выход 99%) в виде масла.

Стадия В: втор-BuLi (59,3 мл, 71,2 ммоль, 1,4 М в циклогексане) при -78°C добавляют к 4-хлор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (10,0 г, 32,4 ммоль) в ТГФ (100 мл), и реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 минут. Добавляют I<sub>2</sub> (20,5 г, 80,9 ммоль) в ТГФ (50 мл), и реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют насыщенный раствор аммония хлорида (50 мл) и насыщенный раствор натрия сульфата (50 мл), и смесь экстрагируют гексаном (200 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток растворяют в ТГФ (50 мл) и добавляют ТБАФ (32,4 мл, 32,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляют воду (20 мл) и этилацетат (100 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток суспензируют в дихлорметане (ДХМ, 20 мл) и перемешивают в течение 10 минут. Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением 4-хлор-5-йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (6,6 г, выход 73%) в виде твердого вещества.

Стадия С: NaN (0,960 г, 24,0 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) при 0°C добавляют к 4-хлор-5-йод-1Н-пирроло[2,3-b]пиридину (5,57 г, 20,0 ммоль) в диметилформамиде (“ДМФА”; 40 мл) и перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют бензолсульфонилхлорид (2,82 мл, 22,0 5 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют воду (200 мл) и перемешивают в течение 10 минут. Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают эфиром и сушат с получением 4-хлор-5-йод-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (8,20 г, выход 98%).

Стадия D: Смесь 4-хлор-5-йод-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (2,0

10 г, 4,8 ммоль), Cu(I) йодида (0,910 г, 4,78 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил) ацетата (2,1 мл, 16,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагревают до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 3 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (30 мл) и фильтруют сквозь слой броунмиллерита. Фильтрат промывают водой (15 мл), солевым раствором (15 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают 15 под вакуумом. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /тексан (1:1), с получением 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (1,4 г, выход 81%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 8,80 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,16 (д, 2H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,07 20 (д, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 360,9, 362,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Стадия Е: 2 М раствор LiOH (19,1 мл, 38,2 ммоль) прибавляют к раствору 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (4,59 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (20 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 25 20 час. Смесь нейтрализуют до pH приблизительно 8 насыщенным раствором калия гидросульфата и экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органическую фракцию промывают солевым раствором, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом с получением 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (2,5 г, выход 91%) 30 в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 12,54 (ш с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,71 (д, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 220,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Стадия F: 4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (0,18 г, 0,84 ммоль) медленно добавляют к дымящей азотной кислоте (1,68 мл, 33,5 ммоль) при 0°C и 35 перемешивают в течение 10 минут. Добавляют лед (20 г), с последующим добавлением воды (30 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением 4-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (0,20 г, выход 90%) в виде твердого вещества.

Стадия G:  $\text{SnCl}_2$  дигидрат (0,85 г, 3,77 ммоль) при температуре от приблизительно

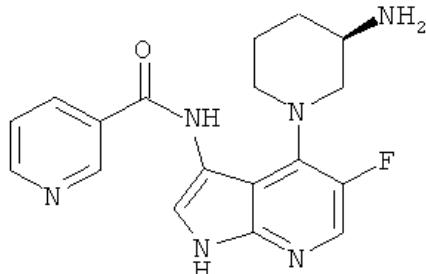
40 0°C до приблизительно 5°C добавляют к 4-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридину (0,20 г, 0,75 ммоль) в 6 М HCl (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час и затем нейтрализуют до pH приблизительно 8 6 н раствором NaOH. Смесь экстрагируют  $\text{CHCl}_3$ /ИПА (3×30 мл; 3:1) и сушат над 45 натрия сульфатом. После удаления растворителя, 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридин-3-амин (0,16 г, выход 89%) выделяют в виде твердого вещества.

Стадия Н: Триэтиламин (“ТЭА”; 0,50 мл, 3,61 ммоль) добавляют к 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амину (0,17 г, 0,72 ммоль), никотиновой кислоте (0,18 г, 1,44 ммоль) и BOP-Cl (0,37 г, 1,44 ммоль) в ДХМ (10 мл). Смесь

перемешивают в течение 30 мин и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество на отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (10 мл) и сушат с получением N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (80 мг, 0,2 ммоль, выход 32%) в виде твердого вещества.

Стадия I: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (80 мг, 0,2 ммоль) и (R)-трет-бутил-пипердин-3-илкарбамат (0,14 г, 0,70 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 32 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и добавляют 2 н HCl в эфире (2 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,047 г, выход 9%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,43 (д, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,42 (д, 1H), 8,98 (дд, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 7,97 (дд, 1H), 7,74 (д, 1H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 2H), 3,04-2,95 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,33-1,19 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 405,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 13



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

Стадия А: 4-фтор-1-(триизопропилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (2,00 г, 6,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют к втор-BuLi (12,5 мл, 15,0 ммоль, 1,4 М в циклогексане) при -78°C, выдерживают при этой температуре в течение 30 минут. Добавляют N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид (5,39 г, 17,1 ммоль) в ТГФ (15 мл), и смесь перемешивают при -78°C, выдерживают при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют насыщенный раствор аммония хлорида (20 мл) и экстрагируют гексаном (50 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток растворяют в ТГФ (10 мл) и добавляют ТБАФ (6,84 мл, 6,84 ммоль) в ТГФ (6,84 мл, 6,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, добавляют воду (20 мл) и этилацетат (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя остаток очищают хроматографией (этилацетат) с получением 4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,63 г, выход 60%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 155,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: 4,5-Дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (0,63 г, 4,09 ммоль) медленно прибавляют к дымящей азотной кислоте (8,18 мл, 164 ммоль) при 0°C и перемешивают медленно в течение 5 минут. Добавляют лед (20 г) с последующим добавлением воды (40 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением 4,5-дифтор-3-нитро-5-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,65 г, выход 80%) в виде твердого вещества.

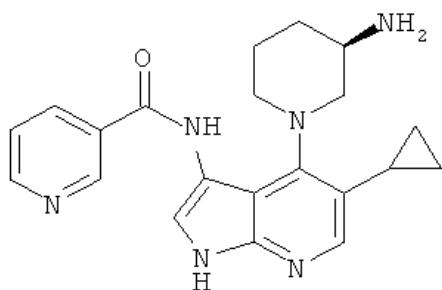
Стадия С: SnCl<sub>2</sub> дигидрат (3,68 г, 16,3 ммоль) добавляют при температуре от приблизительно 0°C до приблизительно 5°C к 4,5-дифтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (0,65 г, 3,26 ммоль) в 6 М HCl (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь нейтрализуют до pH приблизительно 8 6 н раствором NaOH. Смесь экстрагируют CHCl<sub>3</sub>/ИПА (3×30 мл; 3:1) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,45 г, 2,66 ммоль, выход 81%) выделяют в виде твердого вещества.

Стадия D: Никотиноилхлорида гидрохлорид (0,70 г, 3,90 ммоль) добавляют к 5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (0,22 г, 1,30 ммоль) в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем пиридин удаляют. Добавляют ТГФ (5 мл) и 2 н раствор LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут. ТГФ удаляют и добавляют воду (20 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением N-(4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (0,33 г, выход 92%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: N-(4,5-Дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (0,21 г, 0,77 ммоль), (R)-трет-бутил-пипердин-3-илкарбамат (0,31 г, 1,53 ммоль) и ДИЭА (0,13 мл, 0,77 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час.

Растворитель удаляют. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,23 г, выход 66%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,89 (д, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,33 (д, 1H), 8,88 (дд, 1H), 8,64 (дт, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,17 (ш с, 3H), 7,76 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 3,16-3,07 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 1,87-1,75 (м, 1H), 1,62-1,52 (м, 1H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,35-1,22 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 355,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 14



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-циклогексил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

никотинамида

Стадия А: Триэтиламин (0,130 мл, 0,931 ммоль), Вос<sub>2</sub>O (81 мг, 0,373 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (“DMAP”; 19 мг, 0,155 ммоль) добавляют к раствору (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (160 мг, 0,31 ммоль, Пример 1А) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при комнатной

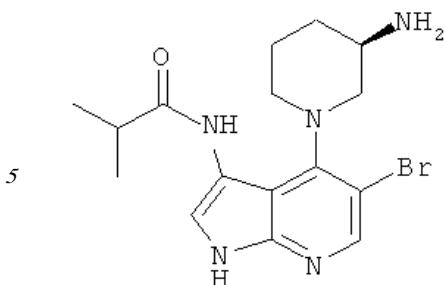
5 температуре, и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь затем выливают в воду и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фракцию отделяют, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают фреш-

10 хроматографией на силикагеле, элюируя 1,6% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (170 мг, выход 89%). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 615, 617 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 4,08 мин (Метод 2).

15 Стадия В: Смесь (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (170 мг, 0,276 ммоль), циклопропилборной кислоты (95 мг, 1,10 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (205 мг, 0,967 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,20 мг, 0,0276 ммоль) и трициклогексилфосфина (9,3 мг, 0,033 ммоль) в смеси толуол/вода (10:1, 4,4 мл) дегазируют в атмосфере аргона и нагревают до 80°C, выдерживая 20 при этой температуре в течение 15 час. Затем реакционной смеси дают остить до комнатной температуры. Смесь выливают в воду и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органическую фракцию сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-25 18 25M, градиент 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклопропил-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (81 мг, выход 51%). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 577,2 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 4,01 мин (Метод 2).

30 Стадия С: (R)-трет-Бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклопропил-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (81 мг, 0,14 ммоль) обрабатывают ТФУ, с последующей обработкой 2 M HCl в эфире, как описано в Примере 1, стадия К, с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-циклопропил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (33 мг, выход 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,16 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,72 (д т, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,64-1,56 (м, 1H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,39-1,27 (м, 1H), 0,98-0,92 (м, 2H), 0,70-0,61 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 377,2 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,12 мин (Метод 2).

Пример 15



(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

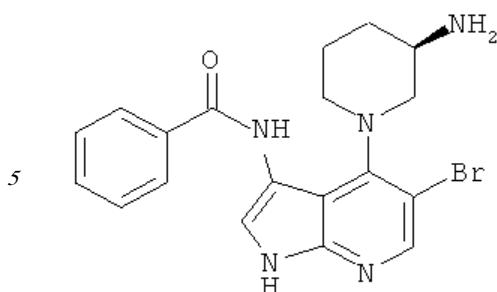
изобутирамид

Стадия А: Изомасляную кислоту (306 мг, 3,48 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил) фосфиния хлорид (885 мг, 3,48 ммоль) и триэтиламин (880 мг, 8,69 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (400 мг, 1,74 ммоль) в ДХМ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и 15 затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, затем добавляют насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фракцию экстрагируют трижды ДХМ (200 мл). Затем объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> и упариваются до сухого состояния. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 20-100% CH<sub>3</sub>CN в воде; 20 объемов колонки) с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (158 мг, выход 30%) в виде 20 твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,03 (ш с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 1,12 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при 25 атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 299,9, 301,9 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 3,02 мин (Метод 3).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (327 мг, 1,63 ммоль) добавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамиду (140 мг) в н-BuOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживают при этой температуре 30 в течение 24 час в укупоренной пробирке. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Затем остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (105 мг, выход 47%) в виде твердого вещества.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (90 мг, 0,19 ммоль) растворяют в ТФУ (5 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния и растворяют в минимальном количестве метанола. Раствор добавляют по каплям при перемешивании к раствору 4 н HCl в диоксане. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (65 мг, выход 91%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,78 (д, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,26 (ш с, 3H), 8,24 (с, 1H), 7,61 (ш с, 1H), 3,52-3,27 (м, 4H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,16 (д, 6H). ЖХМС (ACPI+) соотношение массы и заряда 380, 382 (M)<sup>+</sup>, время удерживания = 1,84 мин (Метод 1).

Пример 16

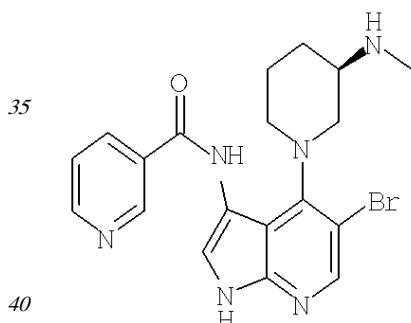


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамид

10 Стадия А: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (162 мг, 0,81 ммоль) добавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамиду (90 мг, 0,27 ммоль, Пример 7, Стадия А) в n-BuOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Затем остаток очищают 15 хроматографией (SP4, C-18 25M+ колонке, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-бензамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (61 мг, выход 44%) в виде твердого вещества.

20 Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(3-бензамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат растворяют в ТФУ (5 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, затем растворяют в минимальном количестве метанола. Раствор прибавляют по каплям при перемешивании к раствору 2 н HCl в эфире. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бензамида гидрохлорида (26 мг, выход 72%) в 25 виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,92 (д, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (ш с, 3H), 8,03 (д, 2H), 7,70 (ш с, 1H), 7,64-7,55 (м, 3H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,30-3,19 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,51-1,25 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 414,416 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,25 мин (Метод 30 1).

Пример 17



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

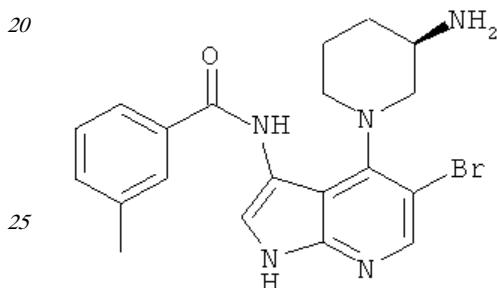
45 Стадия А: (R)-трет-Бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамат (384 мг, 1,79 ммоль) прибавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамиду (200 мг, 0,597 ммоль, Пример 1, стадия I) в n-BuOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Затем

остаток очищают хроматографией (Biotage SP4, колонка C-18 25M+, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата в виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамат (51 мг, 0,096 ммоль) растворяют в ТФУ (5 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, и затем растворяют в минимальном количестве метанола. Раствор добавляют по каплям при перемешивании к раствору 4 н HCl в диоксане. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (33 мг, выход 80%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,99 (д, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,99-8,86 (м, 3H), 8,58 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,63 (ш с, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,35-3,05 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,06-1,90 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,48-1,25 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 431,0 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,02 мин (Метод 1).

### Пример 18



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбензамид

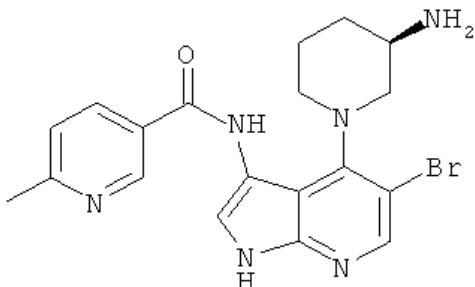
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,250 г, 1,09 ммоль), 3-метилбензойную кислоту (311 мг, 2,28 ммоль), BOP-Cl (581 мг, 2,28 ммоль) и триэтиламин (0,757 мл, 5,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют 3 М раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 10 мин и выливают в воду. Затем смесь фильтруют, промывают ДХМ, промывают смесью ДХМ/МеOH (10:1) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбензамида (210 мг, выход 55,5%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбензамид (210 мг, 0,60 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (360 мг, 1,8 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемешивают при 155°C в укупоренной пробирке. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбензамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (150 мг, выход 47%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбензамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (123 мг, 0,233 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре обрабатывают ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Реакционную смесь затем упаривают до сухого состояния. Полученный остаток

растворяют в минимальном количестве ДХМ и добавляют при перемешивании к раствору 1 М HCl в эфире. Твердое вещество фильтруют, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбензамида гидрохлорида (0,102 г, выход 87,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,02 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 3,49-3,42 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,49-1,26 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 428, 430 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,68 мин (Метод 2).

Пример 19



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-метилникотинамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (250 мг, 1,09 ммоль), 6-метилникотиновой кислоты (313 мг, 2,28 ммоль), BOP-Cl (581 мг, 2,28 ммоль) и триэтиламина (0,757 мл, 5,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют 3 М раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 10 минут, и затем выливают в воду. Смесь затем фильтруют, промывают ДХМ, промывают смесью ДХМ/МеOH (10:1) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-метилникотинамида (260 г, выход 68,5%) в виде твердого вещества.

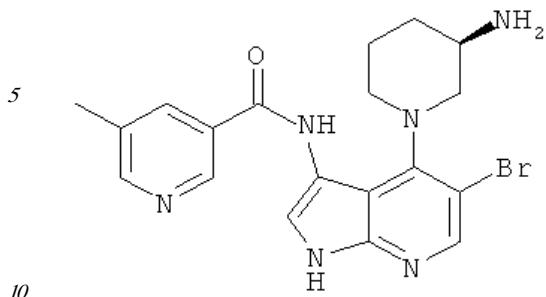
Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-метилникотинамид (260 мг, 0,745 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (447 мг, 2,23 ммоль) в н-ВиOH (3 мл) нагревают до 155°C в закупоренной пробирке. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Сырой остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метилникотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (12 мг, выход 3%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(6-метилникотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (12 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре обрабатывают ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, и затем упаривают до сухого состояния. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве ДХМ, затем добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-6-метилникотинамида гидрохлорида (0,004 г, выход 33%) в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,02-8,99 (м, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,36-3,26 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,46-1,31 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда

429, 431 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 2,25 мин (Метод 2).

Пример 20



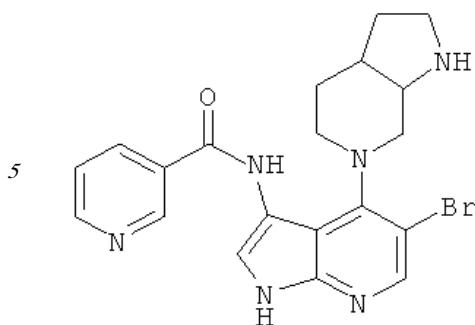
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамид

Стадия А: 5-Метилникотиновую кислоту (477 мг, 3,48 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (885 мг, 3,48 ммоль) и триэтиламин (880 мг, 8,69 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (400 мг, 1,74 ммоль) в ДХМ (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, затем добавляют насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фракцию экстрагируют 1 раз ДХМ (200 мл), затем водную фракцию фильтруют. Отфильтрованное вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамида (228 мг, выход 37,6%) в виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (172 мг, 0,859 ммоль) добавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамиду (100 мг, 0,286 ммоль) в n-BuOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, и затем остаток очищают хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN от 90:10 до 10:90, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилникотинамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (47 мг, выход 31,0%) в виде твердого вещества.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(5-метилникотинамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (40 мг, 0,076 ммоль) растворяют в ТФУ (5 мл) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, и затем растворяют в минимальном количестве метанола. Раствор добавляют по каплям при перемешивании к 4 н HCl раствору в диоксане. Полученное твердое вещество фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилникотинамида гидрохлорида (24 мг, выход 74%) в виде твердого вещества  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 10,29 (ш с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (ш с, 3H), 7,63 (с, 1H), 3,48-3,27 (м, 2H), 3,26-3,02 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,51-1,28 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 429, 431 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 1,90 мин (Метод 1).

Пример 21

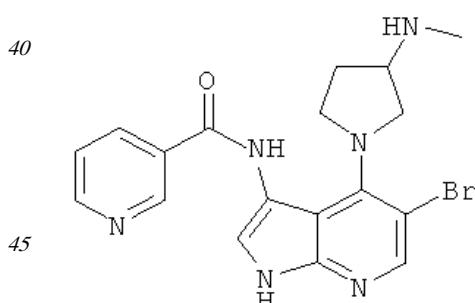


Стадия А: 1Н-Пирроло[2,3-с]пиридин (2,50 г, 21,2 ммоль) и триэтиламин (3,24 мл, 23,3 ммоль) помещают в ДХМ (25 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ди-трет-бутил-дикарбонат (4,85 г, 22,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/МеОН, 500:3) с получением трет-бутил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (4,4 г, выход 95,3%).

Стадия В: трет-Бутил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,58 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (0,208 г, 0,916 ммоль) помещают в (EtOH/AcOH, 1:1) (10 мл) и встряхивают при давлении 50 фунт/дюйм<sup>2</sup> H<sub>2</sub> в течение 8 час. Реакционную смесь затем упаривают. Неочищенное масло растворяют в ДХМ, выливают в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагируют ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают с получением продукта в виде масла, трет-бутил-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (0,99 г, выход 95,5%).

Стадия С: N-(5-Бром-4-(тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-6(2Н,7Н,7аН)-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамид (0,060 г, выход 79%) получают, как описано в Примере 1, стадии J и K, с использованием N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамида (0,250 г, 0,746 ммоль) и трет-бутил-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (0,506 г, 2,24 ммоль) вместо трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,14 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,68-3,63 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,31-3,21 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,74-1,65 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 441, 443 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,04 мин (Метод 2).

### Пример 22



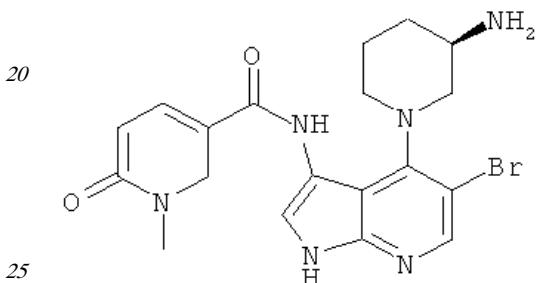
N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамид

N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (100 мг, 0,30 ммоль), трет-бутил-метил(пирролидин-3-ил)карбамат (240 мг, 1,19 ммоль) и ДИЭА (0,0520 мл, 0,30 ммоль) в н-ВиOH (3 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час.

Растворитель удаляют. Остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (этилацетат/МeОН, 10:1) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час.

Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (93 мг, выход 59%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,14 (д, 1H), 8,83 (дд, 1H), 8,71 (дт, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,76-3,68 (м, 3H), 3,65-3,59 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415, 417 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 23



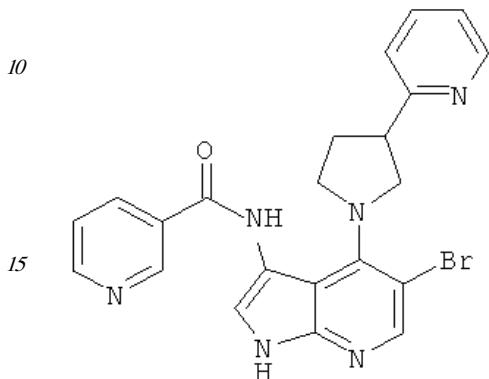
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

Стадия А: TEA (0,61 мл, 4,35 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (0,20 г, 0,87 ммоль, Пример 1, Стадия Н), 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоте (0,17 г, 1,13 ммоль) и BOP-Cl (0,33 г, 1,30 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют раствор LiOH (2 н, 3 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (10 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,22 г, выход 69%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (0,22 г, 0,602 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,362 г, 1,81 ммоль) в н-ВиOH (2 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-

б]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида гидрохлорида (0,113 г, выход 36%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,94 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (ш с, 3H), 8,06 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,49 (д, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,35 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 445 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

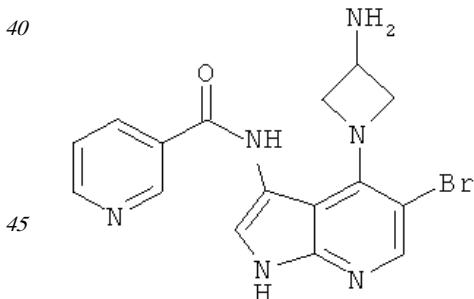
Пример 24



N-(5-Бром-4-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (100 мг, 0,3 ммоль, Пример 1, Стадия I) в н-BuOH (3 мл) и 2-(пирролидин-3-ил)пиридин (133 мг, 0,9 ммоль) нагревают до 160°C в укупоренной пробирке в течение 48 час. После охлаждения, реакционную смесь упаривают до сухого состояния, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 30 объемов колонки) с получением N-(5-бром-4-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (29 мг) в виде твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в MeOH (1 мл), и затем раствор добавляют по каплям к 4 н HCl раствору в диоксане. Полученное твердое вещество собирают и сушат с получением N-(5-бром-4-(3-(пиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (35 мг, выход 25%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,07 (д, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,30 (д, 1H), 8,94-8,91 (м, 1H), 8,72-8,66 (м, 2H), 8,39-8,33 (м, 2H), 7,92-7,76 (м, 3H), 7,71 (д, 1H), 7,20 (ш с, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 3H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 463, 465 ( $\text{M}+\text{H}$ )+, время удерживания = 2,78 мин (Метод 1).

Пример 25

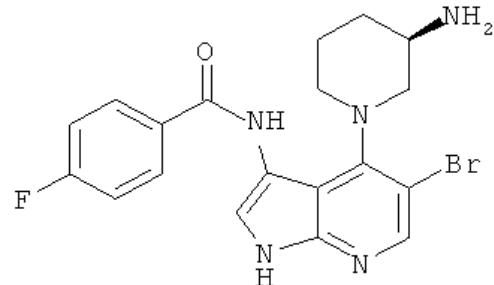


N-(4-(3-Аминоазетидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (100 мг, 0,3 ммоль, Пример 1, Стадия I) в н-ВиOH (3 мл) и трет-бутил-азетидин-3-илкарбамат (154 мг, 0,9 ммоль) нагревают до 110°C в закупоренной пробирке, выдерживая при этой температуре в течение 24 час. После охлаждения, реакционную смесь упаривают до сухого состояния и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки с получением трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)азетидин-3-илкарбамата (54 мг, выход 37%) в виде твердого вещества.

Стадия В: трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)азетидин-3-илкарбамат (54 мг, 0,11 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) в течение 30 мин и затем реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и затем добавляют его по каплям к раствору 4 Н HCl в диоксане. Полученное твердое вещество собирают, промывают ДХМ и сушат под глубоким вакуумом с получением N-(4-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (41 мг, выход 96%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,45 (д, 1H), 10,70 (с, 1H), 8,90 (дд, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,57 (ш с, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 5,76 (ш с, 3H), 4,85-4,75 (м, 2H), 4,56-4,50 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 387, 389 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 1,63 мин (Метод 1).

### Пример 26



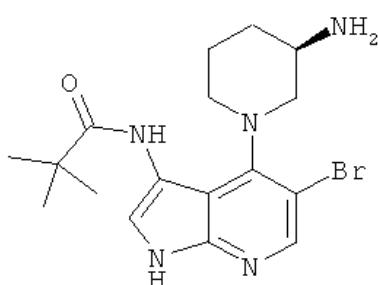
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-4-фторбензамид

Стадия А: 4-Фторбензоил-хлорид (0,15 мл, 1,30 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (200 мг, 0,87 ммоль, Пример 1, стадия Н) в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем пиридин удаляют.Добавляют ТГФ (5 мл) и 2 Н LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 20 минут. ТГФ удаляют, и добавляют воду (20 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-4-фторбензамида (0,24 г, выход 77%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-4-фторбензамид (0,24 г, 0,67 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,40 г, 2,01 ммоль) в н-ВиOH (2 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 20-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют.

Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-4-фторбензамида гидрохлорида (0,14 г, выход 41%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,94 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17-8,-9 (м, 6H), 7,65 (ш с, 1H), 7,42 (т, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,66-1,59 (м, 1H), 1,46-1,28 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 432 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Пример 27



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиваламид

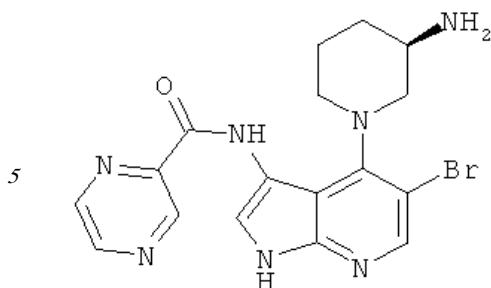
Стадия А: Пивалоилхлорид (0,12 мл, 0,98 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (0,15 г, 0,65 ммоль) в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем пиридин удаляют.Добавляют ТГФ (5 мл) и 2 н раствор LiOH (3 мл), затем перемешивают в течение 20 минут. ТГФ удаляют под вакуумом, и добавляют воду (20 мл) к водному остатку. Твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиваламида (0,128 г, выход 62%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиваламид (0,128 г, 0,407 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,245 г, 1,22 ммоль) в н-BuOH (2 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют, остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 30-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл).

Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиваламида гидрохлорида (66 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,78 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18-8,07 (м, 3H), 3,49-3,31 (4H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 1H), 1,55-2,42 (м, 1H), 1,28 (с, 9H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 394 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Пример 28



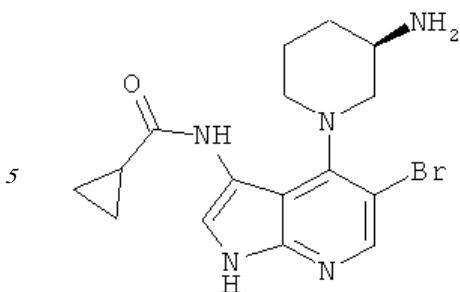
(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид

Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,200 г, 0,869 ммоль, Пример 1, Стадия Н), пиразин-2-карбоновую кислоту (0,227 г, 1,83 ммоль), BOP-Cl (0,465 г, 1,83 ммоль) и триэтиламин (0,606 мл, 4,35 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют 3 М 15 раствор LiOH (3 мл), реакционную смесь перемешивают еще в течение 10 минут, и затем выливают в воду. Далее смесь фильтруют, промывают ДХМ, затем промывают смесью ДХМ/MeOH (10:1) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида (0,180 г, выход 61%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид (0,180 г, 0,536 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,322 г, 1,61 ммоль) помещают в н-BuOH (2 мл) и нагревают до 155°C в закупоренной пробирке. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ACN в воде, Gilson system) с получением продукта, (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(пиразин-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,105 г, выход 38%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(пиразин-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,060 г, 0,12 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде, Gilson system). Полученный продукт затем растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при 30 перемешивании раствор 1 М HCl в эфире. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают эфирем и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,019 г, выход 33%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,69 (с, 1H), 8,57-8,56 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,70-3,62 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 1H), 2,83-2,80 (м, 1H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,49-1,47 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) 40 соотношение массы и заряда 416, 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 29



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

10 циклопропанкарбоксамид

Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°C обрабатывают по каплям

циклопропанкарбонилхлоридом (118,3 мкл, 1,304 ммоль). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 60 минут, затем пиридин удаляют под вакуумом. Полученный

15 остаток растворяют в ТГФ (10 мл) и обрабатывают лития гидроксида гидратом (109,5 мг, 2,61 ммоль) в воде (1 мл). После прохождения 30 минут, ТГФ удаляют при сниженном давлении, и к остатку добавляют воду (5 мл). Твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством воды и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopропанкарбоксамида (165 мг, выход 64%)

20 в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 12,03 (ш s, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,34 (д, с 1H), 7,59 (с, 1H), 1,93-1,86 (м, 1H), 0,783 (д, 4H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 298, 300 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 2,71 мин (Метод 2).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

25 циклопропанкарбоксамид (160 мг, 0,537 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (537 мг, 2,68 ммоль) обрабатывают, как описано в Примере 1, Стадия J. Неочищенный материал очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 5-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(цикlopропан-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (120 мг, выход 47%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 11,57 (д, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,52 (ш с, 1H), 6,85 (ш с, 1H), 3,61-3,48 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 3H), 3,09-3,01 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 3H), 1,45-1,32 (м, 1H), 1,29 (с, 9H), 0,77 (д, 4H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 478, 480 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 3,59 мин (Метод 2).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(цикlopропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (110 мг, 0,230 ммоль) в ТФУ (5 мл)

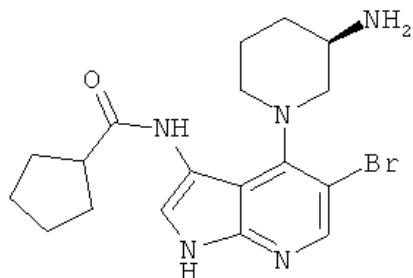
40 перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, и ТФУ удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и добавляют 2 M HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Твердое вещество фильтруют и растирают с  $\text{CH}_3\text{CN}$  с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopропанкарбоксамида гидрохлорида (70 мг, выход 67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 11,82 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,26 (ш с, 3H), 8,22 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,46-3,40 (м, 3H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H), 0,83-0,81 (м, 4H); ЖХМС

(химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 378,8, 379,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 2,18 мин (Метод 2).

Пример 30

5

10



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамид

15

20

30

35

40

45

Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, Стадия Н) и цикlopентанкарбонилхлорид (173 мг, 1,30 ммоль) обрабатывают, как описано в Примере 29, Стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамида (210 мг, выход 74%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ) δ 12,04 (ш с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 2,88-2,80 (м, 1Н), 1,89-1,81 (м, 2Н), 1,77-1,64 (м, 4Н), 1,57-1,53 (м, 2Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 326, 327,9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, время удерживания = 3,18 мин (Метод 2).

Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамида (205 мг, 0,629 ммоль) в н-ВиOH (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (629 мг, 3,14 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час в укупоренной пробирке. Растворитель удаляют под вакуумом, остаток растворяют в EtOAc (50 мл) и промывают водой (2×10 мл). Органическую фракцию сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 5-80%  $CH_3CN$  в воде; 25 объемов колонки) с получением твердого вещества, которое кристаллизуют из  $CH_3CN$  с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(цикlopентанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (70 мг, выход 22%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ) δ 11,56 (с, 1Н), 9,36 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,64 (ш с, 1Н), 6,90 (ш с, 1Н), 3,56-3,47 (м, 1Н), 3,20-3,11 (м, 2Н), 3,04-2,97 (м, 1Н), 2,81-2,74 (м, 1Н), 1,91-1,80 (м, 4Н), 1,78-1,70 (м, 3Н), 1,67-1,59 (м, 3Н), 1,55-1,50 (м, 2Н), 1,42-1,34 (м, 1Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 407,9 [(M-Вос)+H]<sup>+</sup>, время удерживания = 4,03 мин (Метод 2).

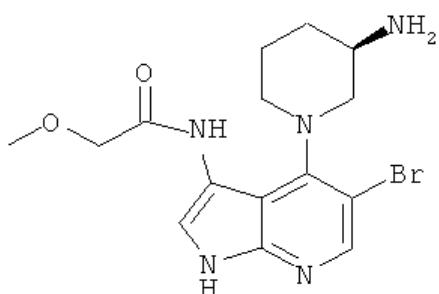
Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(цикlopентанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (65 мг, 0,13 ммоль) в чистом неразведенном ТФУ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем ТФУ удаляют под вакуумом и остаток выпаривают из  $CH_2Cl_2$  (10 мл).

Полученный маслянистый остаток растворяют в  $CH_2Cl_2$  (0,5 мл) и обрабатывают 2 М HCl в  $Et_2O$ . После прохождения 30 мин при комнатной температуре, полученное твердое вещество фильтруют, промывают дополнительным количеством  $Et_2O$  и сушат с

получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) циклопентанкарбоксамида гидрохлорида (38 мг, выход 62%) в виде твердого вещества.

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,79 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,27 (ш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,59 (ш с, 1H), 3,46-3,41 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 2,17-2,11 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 3H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 3H), 1,60-1,55 (м, 2H), 1,52-1,45 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 406,0, 408,1 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,42 мин (Метод 2).

<sup>10</sup> Пример 31



<sup>15</sup> (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид

<sup>20</sup> Стадия А: 2-Метоксиуксусную кислоту (313 мг, 3,5 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (885 мг, 3,5 ммоль) и триэтиламин (880 мг, 8,7 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (400 мг, 1,7 ммоль, Пример 1, Стадия Н) в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной

<sup>25</sup> температуре в течение 1 час, затем добавляют 3 М водный LiOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, после чего добавляют насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мл). Водную фазу трижды экстрагируют ДХМ (200 мл), затем объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают до сухого состояния. N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид (236 мг, выход 45%)

<sup>30</sup> выделяют в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид (100 мг, 0,3 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (199 мг, 1,0 ммоль) в н-BuOH (4 мл) нагревают до 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке. После упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (51 мг, выход 32%) в виде твердого вещества.

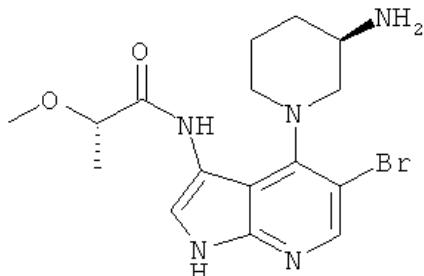
Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]

<sup>40</sup> пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат перемешивают в ТФУ (3 мл) в течение 30 минут, затем реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 12M, градиент 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде; 20 объемов колонки) с получением твердого вещества.

<sup>45</sup> Твердое вещество растворяют в минимальном количестве метанола, и добавляют по каплям раствор 4 н HCl в диоксане. Полученное твердое вещество собирают, промывают ДХМ и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида гидрохлорида (22 мг,

55%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,78 (д, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,32 (ш с, 3H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,09 (к, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,53-3,38 (м, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 365, 382 ( $\text{M}^+$ ), время удерживания = 1,89 мин (Метод 1).

Пример 32



(S)-N-(4-((R)-3-Aминопиперидин-1-ил)-5-брому-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид

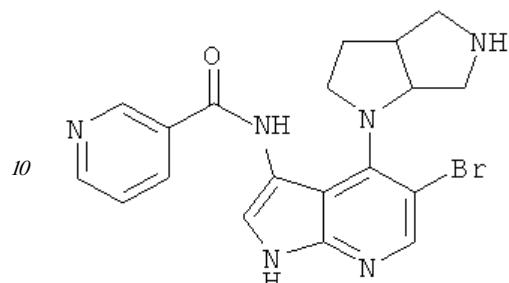
Стадия А: (S)-2-Метоксипропановую кислоту (181 мг, 1,74 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)фосфиния хлорид (443 мг, 1,74 ммоль) и триэтиламин (440 мг, 4,35 ммоль) добавляют к 5-брому-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (200 мг, 0,87 ммоль, Пример 1, стадия Н) в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, затем добавляют 3 М водный LiOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, после чего добавляют насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 мл). Водную фракцию трижды экстрагируют ДХМ (200 мл), затем объединенные органические фракции сушат над  $\text{MgSO}_4$  и упаривают до сухого состояния. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке С-18 (модуль Biotage SP4, колонка С-18 25М, градиент 20-100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 20 объемов колонки) с получением (S)-N-(5-брому-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида (131 мг, выход 48%) в виде твердого вещества.

Стадия В: (S)-N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид (120 мг, 0,38 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (228 мг, 1,14 ммоль) в н- $\text{BuOH}$  (4 мл) нагревают to 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке. После упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке С-18 (модуль Biotage SP4, колонка С-18 25М, градиент 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 30 объемов колонки) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-брому-3-((S)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (84 мг, выход 45%) в виде твердого вещества.

Стадия С: трет-Бутил-(R)-1-(5-брому-3-((S)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (84 мг, 0,17 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) в течение 30 минут, затем реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и затем его добавляют по каплям к раствору 4 н  $\text{HCl}$  в диоксане. Полученное твердое вещество собирают, промывают ДХМ и сушат под глубоким вакуумом с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-брому-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (51 мг, выход 76%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,79 (д, 1H), 9,89 (с, 1H), 8,40 (ш с, 3H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 4,04 (к, 1H), 3,61-3,50

(м, 2H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,41 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 379, 396 (M<sup>+</sup>), время удерживания = 1,95 мин (Метод 1).

<sup>5</sup> Пример 33



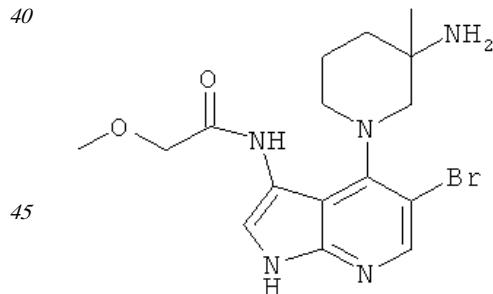
<sup>10</sup> N-(5-Бром-4-(гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-1(2Н)-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамид

<sup>15</sup> Стадия А: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)никотинамид (100 мг, 0,3 ммоль, Пример 1, стадия I) и трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-5(1Н)-карбоксилат (190 мг, 0,9 ммоль) в н-BuOH (4 мл) нагревают до 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке. После упаривания, остаток <sup>20</sup> очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)гексагидропирроло[2,3-с]пиррол-5(1Н)-карбоксилата в виде твердого вещества.

<sup>25</sup> Стадия В: трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)гексагидропирроло[2,3-с]пиррол-5(1Н)-карбоксилат (84 мг, 0,16 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) в течение 30 мин, и затем реакционную смесь упаривают до сухого состояния. Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и затем его добавляют по каплям к раствору 4 н HCl в диоксане. Полученное твердое вещество собирают, промывают ДХМ и сушат под глубоким вакуумом с получением <sup>30</sup> N-(5-бром-4-(гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-1(2Н)-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)

<sup>35</sup> никотинамида гидрохлорида (28 мг, выход 41%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,15 (д, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,55 (ш с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,39 (ш с, 1H), 9,00 (д, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (дд, 1H), 7,57 (д, 1H), 4,92-4,86 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,97-2,82 (м, 3H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 427 (M<sup>+</sup>), время удерживания = 1,99 мин (Метод 1).

Пример 34



<sup>40</sup> N-(4-(3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-

метоксиацетамид

Стадия А: Бензил-карбонохлоридат (4,5 мл, 31,7 ммоль) при 0°C добавляют к этил-пиперидин-3-карбоксилату (5,0 г, 30,2 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 г, 30,2 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час, и затем добавляют эфир (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1) с получением 1-бензил-3-этил-пиперидин-1,3-дикарбоксилата (7,60 г выход 86%) в виде масла.

Стадия В: Литий-бис(триметилсилил)амид (12,9 мл, 12,9 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) при -78°C добавляют к 1-бензил-3-этил-пиперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл), и реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют MeI (0,867 мл, 13,9 ммоль), и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. После прохождения 2 час при комнатной температуре, смесь выливают в насыщенный раствор аммония хлорида (20 мл) и экстрагируют эфиром, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1) с получением 1-бензил-3-этил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (3,1 г, выход 98%) в виде масла.

Стадия С: LiOH (15,0 мл, 30,1 ммоль) добавляют к 1-бензил-3-этил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,0 ммоль) в этаноле (15 мл), и реакционную смесь перемешивают при 86°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час. Этанол удаляют, и добавляют эфир (30 мл). Водную фракцию отделяют и подкисляют насыщенным раствором калия гидросульфата до pH от приблизительно 3 до приблизительно 4, экстрагируют этилацетатом (50 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту (2,6 г, выход 92%) выделяют в виде масла.

Стадия D: Дифенилfosфорилазид (ДФФА; 2,4 мл, 11,1 ммоль) прибавляют к 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпиперидин-3-карбоновой кислоте (2,5 г, 9,2 ммоль) и ТЭА (1,5 мл, 11,1 ммоль) в трет-ВиОН (17,7 мл, 184,6 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 час, затем переносят в закупоренную пробирку и нагревают до 126°C, выдерживают при этой температуре в течение 3 дней. Растворитель удаляют, затем добавляют эфир (50 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1) с получением бензил-3-(трет-бутилосикарбониламино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,4 г, выход 43%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: Бензил-3-(трет-бутилосикарбониламино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,0 ммоль) и 10% Pd/C (0,21 г, 0,2 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивают в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом. Фильтрат упаривают с получением трет-бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,62 г, выход 72%) в виде твердого вещества.

Стадия F: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид (100 мг, 0,331 ммоль, Пример 31, Стадия А) и тиреот-бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамат (213 мг, 0,993 ммоль) в н-ВиОН (4 мл) нагревают до 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 48 час в укупоренной пробирке. После упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage

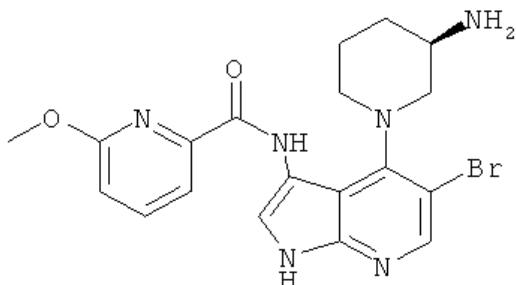
SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением N-(4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (65 мг, выход 49%) в виде твердого вещества и трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-метилпиперидин-3-илкарбамата (32 мг, выход 19%) в виде масла.

Стадия G: N-(4-(3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид (65 мг, 0,16 ммоль) растворяют в минимальном количестве метанола, и затем добавляют при перемешивании раствор 4 н HCl в диоксане.

Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат под глубоким вакуумом с получением N-(4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида гидрохлорида (36 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,90 (д, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,24 (ш с, 2H), 6,30 (ш с, 3H), 4,11 (к, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,20-3,05 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 3H), 1,46 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 379, 396 (M<sup>+</sup>), время удерживания = 1,90 мин (Метод 1).

### Пример 35



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метоксипиридинамид

Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывают 6-метоксипиридиновой кислотой (160 мг, 1,04 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламином (440 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, затем добавляют 2 М водный раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, после чего добавляют воду (10 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Отфильтрованное вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метоксипиридинамида (229 мг, выход 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,17 (с, 1H), 12,25 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,96 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,05 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 365, 366,9 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 3,75 мин (Метод 2).

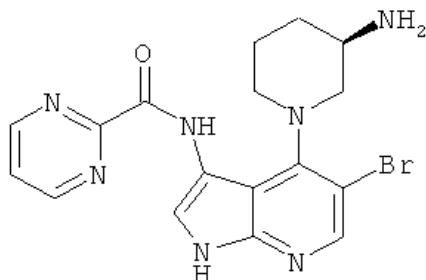
Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-6-метоксипиридинамида (228 мг, 0,624 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (375 мг, 1,87 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 час в закупоренной пробирке. Смесь упаривают под вакуумом, остаток разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным магния сульфатом и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом и очищенные обращенно-

фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 5-85% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 CV) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метоксипиколинамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (91,5 мг, выход 27%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 445,1, 447,1, 454,1 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 4,03 мин (Метод 2).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(6-метоксипиколинамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (90 мг, 0,17 ммоль) в ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут, и затем упаривают под вакуумом.

Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и добавляют раствор 2 н HCl в эфире. Осадок отфильтровывают и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)6-метоксипиколинамида гидрохлорида (27 мг, выход 29%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,86 (с, 1H), 10,84 (ш с, 1H), 8,34 (ш с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,80 (д, 2H), 7,81 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 1H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,40-3,24 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,28-2,12 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 428, 445, 447,0 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,61 мин (Метод 2).

### Пример 36



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-карбоксамид

Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, Стадия Н) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывают пиrimидин-2-карбоновой кислотой (129 мг, 1,04 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)фосфиния хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламином (440 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 час, и затем добавляют воду (10 мл).

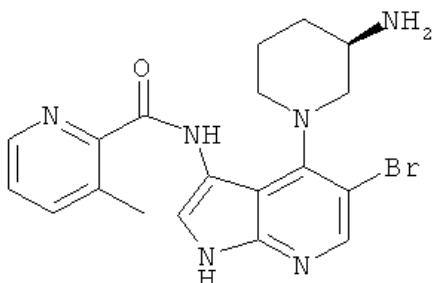
Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Отфильтрованное вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-карбоксамида (110 мг, выход 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,21 (ш с, 1H), 10,47 (с, 1H), 9,06 (д, 2H), 8,40 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (т, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 335,9, 337,9 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,70 мин (Метод 2).

Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиrimидин-2-карбоксамида (110 мг, 0,328 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (197 мг, 0,982 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 час в закупоренной пробирке. Смесь упаривают под вакуумом, остаток разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным магния

сульфатом и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 5-85% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 CV) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(пиридин-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (67,6 мг, выход 40%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 416, 418 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 3,40 мин (Метод 2).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(пиридин-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (67 мг, 0,13 ммоль) в ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в минимальном количестве метанолом, и добавляют 2 н HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат под глубоким вакуумом с получением соли (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2-карбоксамида гидрохлорида (10 мг, выход 16%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,87 (с, 1H), 11,38 (ш с, 1H), 9,14 (д, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 3H), 8,18-8,16 (м, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 399, 416,0 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,25 мин (Метод 2).

### Пример 37



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилпиколинамид

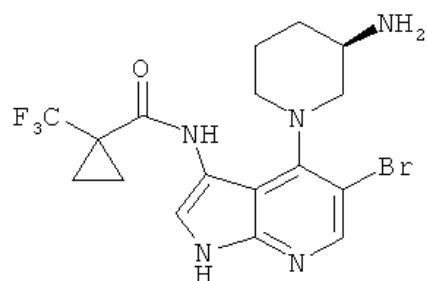
Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, Стадия Н) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывают 3-метилпиколиновой кислотой (143 мг, 1,04 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламином (440 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Смесь фильтруют для удаления продукта, и фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток перемешивают в безводном ТГФ (10 мл), обрабатывают 2 М раствором LiOH (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Органический растворитель удаляют под вакуумом и затем добавляют воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час.

Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают и промывают водой и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Объединенные остатки на фильтре сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилпиколинамида (197 мг, выход 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,13 (ш с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H) 2,67 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 349,1, 351 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 3,42 мин (Метод 3).

Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилпикolinамида (197 мг, 0,566 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (453 мг, 2,263 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 час в закупоренной пробирке. Смесь упаривают под вакуумом, и остаток разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным магния сульфатом и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 5-85% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 CV) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилпикolinамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (83,8 мг, выход 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 429,1, 431,1, 531,1 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 4,32 мин (Метод 2).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-метилпикolinамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (83 мг, 0,16 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, C-18 12M колонке, 3-65% CH<sub>3</sub>CN в воде; 14 объемов колонки). Остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и добавляют 2 н HCl в эфире. Полученный осадок фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилпикolinамида гидрохлорида (65,9 мг, выход 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,85 (с, 1H), 11,38 (ш с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,38 (ш с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 3,98-3,84 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 1H), 3,08-2,80 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H) 1,64-1,48 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 412, 429 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,66 мин (Метод 2).

### Пример 38



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, Стадия Н) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывают 1-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислотой (161 мг, 1,04 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosfinия хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламином (440 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Смесь упаривают под вакуумом. Остаток перемешивают в безводном ТГФ (10 мл), обрабатывают 2 М раствором LiOH (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Органический растворитель удаляют под вакуумом, и затем добавляют воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Образованное твердое

вещество отфильтровывают и промывают водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Отфильтрованное вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида (229,5 мг, выход 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,15 (ш с, 1Н), 9,38 (с, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 1,49-1,43 (м, 2Н), 1,38-1,33 (м, 2Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366, 368 ( $\text{M}+\text{H})^+$ , время удерживания = 3,32 мин (Метод 3).

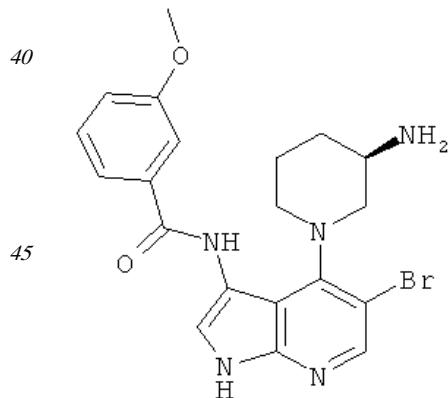
Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-

- 10 (трифторметил)циклогексанкарбоксамида (229 мг, 0,627 ммоль) в н-БиОН (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбаматом (505 мг, 2,507 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 48 час в закупоренной пробирке. Смесь упаривают под вакуумом, остаток разбавляют водой (25 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным магния сульфатом и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 5-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-трифторметил)циклогексанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]-пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (65 мг, выход 19%) в виде твердого вещества.
- 15 20 ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 429,1, 446,1, 492,1, 548,1 ( $\text{M}+\text{H})^+$ , время удерживания = 3,79 мин (Метод 3).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(1-(трифторметил)циклогексанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (65 мг, 0,12 ммоль) в ТФУ

- 25 (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, C-18 12M колонке, 3-65%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 14 CV). Полученный осадок остаток растворяют в минимальном количестве метанола и добавляют 2 н HCl в эфире. Полученный осадок фильтруют и сушат под глубоким вакуумом с получением 30 (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (58 мг, выход 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,97 (ш с, 1Н), 9,32 (с, 1Н), 8,39 (с, 2Н), 8,27 (с, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 3,50-3,22 (м, 4Н), 3,15-3,04 (м, 1Н), 2,20-2,10 (м, 1Н), 1,90-1,78 (м, 1Н), 1,76-1,46 (м, 4Н), 35 1,36-1,44 (м, 2Н); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 429,2, 446,1, 448,0 ( $\text{M}+\text{H})^+$ , время удерживания = 2,07 мин (Метод 3).

Пример 39



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксибензамид

Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (250 мг, 1,09 ммоль,

Пример 1, стадия Н), 3-метоксибензоилхлорид (389 мг, 2,28 ммоль) и триэтиламин (757 5 мкл, 5,43 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляют 3 М раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем выливают в воду. Далее смесь фильтруют и промывают ДХМ и водой с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксибензамида (219 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксибензамид (215 мг, 0,590 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (414 мг, 2,07 ммоль) помещают в н-BuOH (5 мл) и нагревают до 155°C, выдерживают при этой температуре в течение 72 час. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Сырой остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5-90% 10 CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксибензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (238 мг, выход 74%).

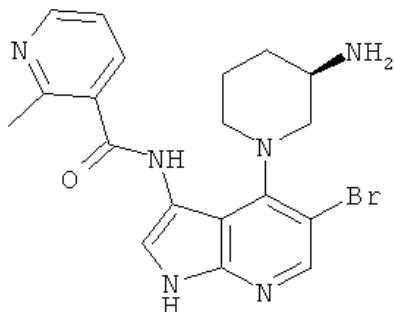
Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксибензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (238 мг, 0,437 ммоль) в ТФУ (2 мл) перемешивают 20 в течение 20 мин при комнатной температуре, и затем упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде, содержащей 0,1% ТФУ) с получением соли ТФУ,

которую снова растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и добавляют по каплям при 25 перемешивании к раствору 2 М HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксибензамида гидрохлорида (96 мг, выход 42%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400

МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,20 (с, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,15 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (д, 1H), 3,30-3,05 (м, 4H), 1,78 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,46-1,28 (м, 2H); ЖХМС

30 (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 447,1 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,36 мин (Метод 2).

#### Пример 40



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилникотинамид

Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (200 мг, 0,869 ммоль,

45 Пример 1, Стадия Н), 2-метилникотиновую кислоту (250 мг, 1,83 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosfinium хлорид (465 мг, 1,83 ммоль) и триэтиламин (0,606 мл, 4,35 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Добавляют 3 М раствор LiOH (5 мл). Реакционную смесь

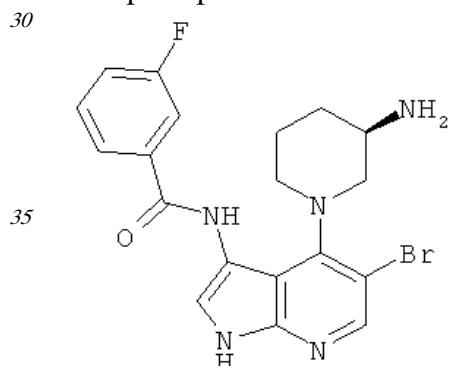
перемешивают в течение 20 минут, и затем выливают в воду. Далее смесь фильтруют и промывают водой и ДХМ. Отфильтрованное твердое вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилникотинамида (254 мг, выход 84%).

<sup>5</sup> Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-метилникотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (190 мг, выход 49,3%) получают в соответствии с Примером 39, стадия В, из N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилникотинамида (254 мг, 0,727 ммоль). Реакционную смесь нагревают в течение 48 час вместо 72 час.

<sup>10</sup> Стадия С: 4 н HCl в диоксане (3 мл) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилникотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (190 мг, 0,359 ммоль) в ДХМ (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. После упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5-90% CH<sub>3</sub>CN в воде). Соединение снова очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5-80% CH<sub>3</sub>CN в воде).

<sup>15</sup> Далее соединение снова очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде, содержащей 0,1% ТФУ) с получением соли ТФУ, которую снова растворяют в 10% MeOH в ДХМ и добавляют по каплям при перемешивании к раствору 2 н HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метил-никотинамида гидрохлорида (52,1 мг, выход 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,66 (дд, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,59 (д, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,30-3,15 (м, 3H), 2,76 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,47 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 431,1 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,18 мин (Метод 2).

#### Пример 41



<sup>40</sup> (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фторбензамид

Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-фторбензойную кислоту (256 мг, 1,83 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)fosfinия хлорид (465 мг, 1,83 ммоль) и триэтиламин (0,606 мл, 4,35 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляют 3 М раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут, и затем выливают в воду. Водную фракцию экстрагируют несколько раз ДХМ, объединенные органические фракции сушат,

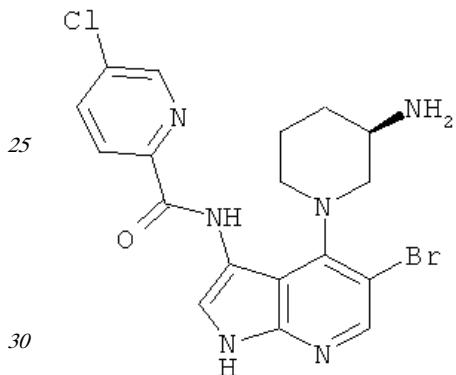
фильтруют и упаривают с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фторбензамида.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фторбензамид (306 мг, 0,869 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (522 мг, 2,61 ммоль)

5 помещают в н-BuOH (5 мл) и нагревают до 155°C, выдерживают при этой температуре в течение 42 час в укупоренной пробирке. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Сырой остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5-80% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторбензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (125 мг, выход 27%).

Стадия С: (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фторбензамида гидрохлорид (41,2 мг, выход 35%) получают в соответствии с Примером 39, стадия С, из (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторбензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (125 мг, 0,235 ммоль). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,27 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 3,70 (д, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,21-3,07 (м, 2H), 1,86 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,35 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 432,0 (M+H)<sup>+</sup>, время удерживания = 2,34 мин (Метод 2).

#### Пример 42



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-хлорпиколинамид

Стадия А: ТЭА (0,61 мл, 4,35 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (200 мг, 0,87 ммоль, Пример 1, стадия Н), 5-хлорпиколиновой кислоте (160 мг, 1,04 ммоль) и BOP-Cl (332 мг, 1,30 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют раствор LiOH (2 н, 3 мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут, и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (10 мл) и сушат с 40 получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-хлорпиколинамида (240 мг, выход 73%) в виде твердого вещества.

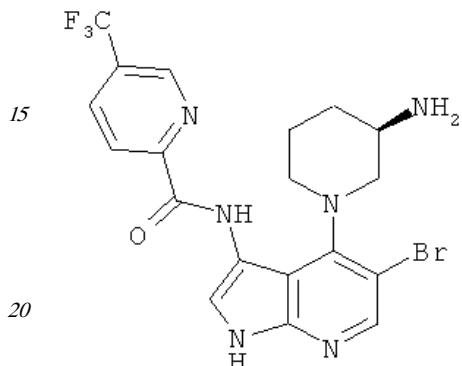
Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-хлорпиколинамид (240 мг, 0,64 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (380 мг, 1,91 ммоль) и ДИЭА (0,17 мл, 0,95 ммоль) в н-BuOH (2 мл) перемешивают при 148°C (баня) в течение 40 часов. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 30-75% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки)

с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-

5 хлорпиколинамида гидрохлорида (50 мг, выход 14%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,24 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,55-7,58 (м, 2H), 3,59 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,40-1,48 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 451 (M+H)<sup>+</sup>.

10

### Пример 43



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиколинамид

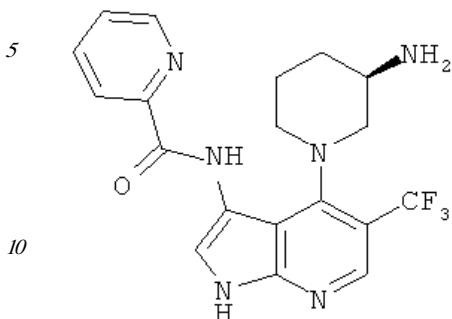
Стадия А: ТЭА (0,61 мл, 4,35 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (200 мг, 0,87 ммоль, Пример 1, Стадия Н), 5-(трифторметил)пиколиновой кислоте (200 мг, 1,04 ммоль) и BOP-Cl (330 мг, 1,30 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют раствор LiOH (3 мл, 2 н). Смесь перемешивают в течение 30 минут, и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (10 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиколинамида (195 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиколинамид (195 мг, 0,48 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (290 мг, 1,45 ммоль) и ДИЭА (0,17 мл, 0,97 ммоль) в N-метилпирролидон (НМП; 2 мл) перемешивают при 148°C (баня) в течение 18 час и при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 5 час.Добавляют этилацетат (20 мл), и смесь промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 45-85% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) 40 с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиколинамида (24 мг, выход 8%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,77 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,53 (м, 1H);

45

ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 483 (M+H)+.

Пример 44

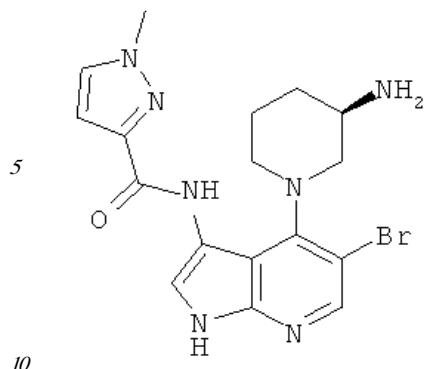


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиколинамид

Стадия А: Пиколиноилхлорида гидрохлорид (270 мг, 1,53 ммоль) добавляют к 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (240 мг, 1,02 ммоль, Пример 11, стадия G) в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 минут, и затем пиридин удаляют. Добавляют ТГФ (5 мл) и 2 н LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 20 минут. ТГФ удаляют, и добавляют воду (20 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиколинамида (280 мг, выход 79%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиколинамид (280 мг, 0,81 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (490 мг, 2,42 ммоль) и ДИЭА (0,28 мл, 1,61 ммоль) в НМП (2 мл) перемешивают при 156°C (баня) в течение 10 час. Добавляют этилацетат (20 мл), органическую фракцию промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 40-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиколинамида гидрохлорида (195 мг, выход 47%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,40 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,42 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 405 (M+H)+.

Пример 45



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид

Стадия А: ТЭА (1,21 мл, 8,69 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (400 мг, 1,74 ммоль, Пример 1, стадия Н), 1-метил-1Н-пиразол-3-

15 карбоновой кислоте (260 мг, 2,09 ммоль) и BOP-Cl (60 мг, 2,61 ммоль) в ДХМ (5 мл).

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют раствор LiOH (2 н, 3 мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут, и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (5 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пиразоле-3-карбоксамида (30 мг, выход 66%) в виде твердого вещества.

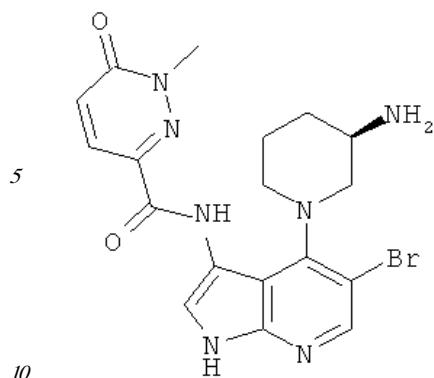
Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид (0,190 г, 0,56 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,34 г, 1,69 ммоль) и ДИЭА (0,2 мл, 1,12 ммоль) в НМП (2 мл) перемешивают при 156°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют, остаток растворяют в этилацетате (20 мл),

25 промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 30-70% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при

30 комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида (0,0096 г, выход 3%) в виде твердого вещества.

<sup>35</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,22 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,70 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,48-1,54 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 418 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 46



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

Стадия А: ТЭА (0,61 мл, 4,35 ммоль) добавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (0,20 г, 0,87 ммоль, Пример 1, Стадия Н), 1-метил-6-оксо-1,6-

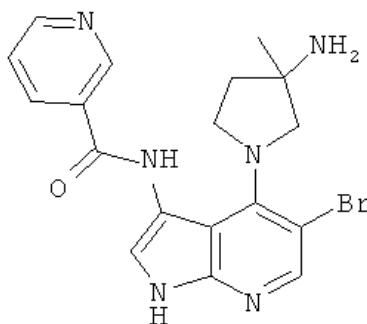
15 дигидропиридин-3-карбоновой кислоте (0,16 г, 1,04 ммоль) и BOP-Cl (0,29 г, 1,13 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют раствор LiOH (3 мл, 2 н). Смесь перемешивают в течение 30 мин и добавляют воду (10 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают ДХМ (5 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,223 г, выход 70%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (0,223 г, 0,61 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,366 г, 1,83 ммоль) и ДИЭА (0,21 мл, 1,22 ммоль) в НМП (2 мл)

25 перемешивают при 156°C (баня) в течение 18 час. Растворитель удаляют и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 30-70% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки) с получением твердого вещества.

30 Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида гидрохлорида (0,022 г, выход 6%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,20 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,36 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,41-1,49 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 446 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 47



10 N-(4-(3-Амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

Стадия А: Бензилкарбонохлоридат (3,57 мл, 25,36 ммоль) при 0°C прибавляют к метил-пирролидин-3-карбоксилата гидрохлориду (4,00 г, 24,15 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,68 г, 48,3 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют эфир (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 3:1) с получением 1-бензил 3-метил пирролидине-1,3-дикарбоксилата (3,45 г, выход 54%) в виде масла.

20 Стадия В: Лития бис(триметилсилил)амид (16,4 мл, 16,4 ммоль) прибавляют к 1-бензил-3-метил-пирролидин-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C, и реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 минут. Добавляют MeI (1,10 мл, 17,7 ммоль), и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. После прохождения 2 час при комнатной 25 температуре, смесь выливают в насыщенный раствор аммония хлорида (20 мл), экстрагируют эфиром, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 4:1) с получением 1-бензил 3-метил 3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,72 г, выход 75%) в виде масла.

30 Стадия С: 1-Бензил-3-метил-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилат (2,72 г, 9,81 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют к 3 М раствору LiOH (14,7 мл, 29,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 78°C (баня) в течение 1 час. Удаляют этанол, и добавляют эфир (30 мл). Водную фракцию отделяют и подкисляют насыщенным раствором калия гидросульфата до pH от приблизительно 3 до приблизительно 4, 35 экстрагируют этилацетатом (50 мл), промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (2,56 г, выход 99%) выделяют в виде масла.

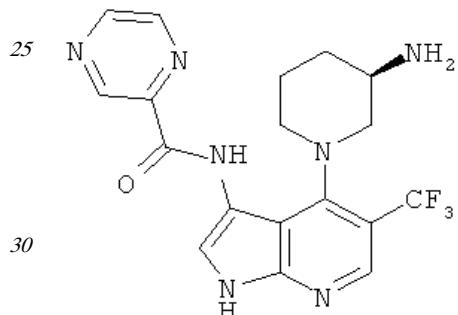
Стадия D: ДФФА (2,52 мл, 11,67 ммоль) прибавляют к 1-(бензилоксикарбонил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоте (2,56 г, 9,72 ммоль) и ТЭА (1,63 мл, 11,7 ммоль) 40 в трет-ВиОН (27,9 мл, 291,7 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 час, затем переносят в закупоренную пробирку и нагревают до 100°C (баня), выдерживая при этой температуре в течение 24 час. Растворитель удаляют и добавляют эфир (50 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (30 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После 45 удаления растворителя, остаток очищают хроматографией (гексан/этилацетат, 5:1) с получением бензил 3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (2,0 г, выход 61%) в виде масла.

Стадия Е: Бензил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат

(2,00 г, 5,98 ммоль) и 10% Pd/C (0,32 г, 0,30 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивают в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 1 час. Катализатор удаляют фильтрацией, и смесь промывают метанолом. Фильтрат упаривают с получением трет-бутил-3-метилпирролидин-3-илкарбамата (1,15 г, 96%) в виде твердого вещества.

Стадия F: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (0,085 г, 0,254 ммоль, Пример 1, стадия I), трет-бутил-3-метилпирролидин-3-илкарбамат (0,152 г, 0,76 ммоль) и ДИЭА (0,08 мл, 0,5 ммоль) в н-BuOH (2 мл) перемешивают при 156°C (баня) в течение 6 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушат над натрием сульфатом. После удаления растворителя, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 объемов колонки) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией с получением N-(4-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,072 г, выход 54%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,16 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,80-3,94 (м, 3H), 3,62 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,23 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 48



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамид

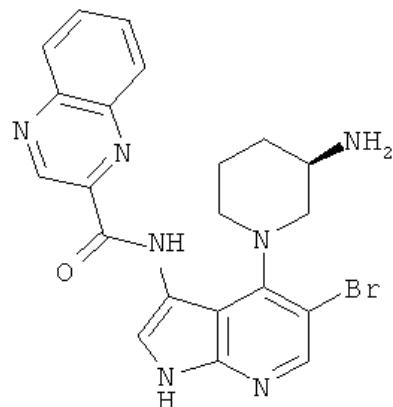
Стадия А: 4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,200 г, 0,849 ммоль, Пример 11, стадия G) и пиразин-2-карбоновую кислоту (0,221 г, 1,78 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. Затем прибавляют BOP-Cl (0,454 г, 1,78 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (0,592 мл, 4,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и реакционную смесь фильтруют. Полученное твердое вещество суспензируют в смеси ДХМ/MeOH (10:1), и смесь фильтруют с получением твердого вещества N-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида (0,23 г, выход 79%).

Стадия В: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамид (0,230 г, 0,673 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,404 г, 2,02 ммоль) помещают в н-BuOH (3 мл) и нагревают до 155°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке. Далее реакционную смесь

охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 5-75% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-(пиразин-2-карбоксамидо)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,120 г, выход 35%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(3-(пиразин-2-карбоксамидо)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,120 г, 0,237 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Далее реакционную смесь упаривают до сухого состояния с получением сырого продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде; 25 объемов колонки). Очищенный продукт затем растворяют в ДХМ (с минимальным количеством MeOH для улучшения растворимости), и при перемешивании добавляют по каплям раствор 1 М HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, сушат и собирают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,071 г, выход 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,84 (c, 1H), 8,59-8,59 (m, 1H), 8,52-8,52 (m, 1H), 8,31 (c, 1H), 7,79 (c, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 406 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 49



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамид

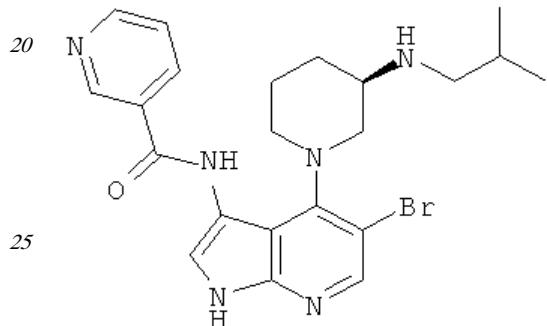
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (0,160 г, 0,696 ммоль, Пример 1, стадия Н), хиноксалин-2-карбоновую кислоту (0,254 г, 1,46 ммоль), BOP-Cl (0,372 г, 1,46 ммоль) и триэтиламин (0,352 г, 3,48 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре и перемешивают в течение 15 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и реакционную смесь фильтруют. Полученное твердое вещество суспендируют в смеси ДХМ/MeOH (10:1) и отфильтровывают с получением твердого вещества N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамида (0,240 г, выход 89%).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамид (0,240 г, 0,621 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,373 г, 1,86 ммоль) помещают в н-BuOH (3 мл) и нагревают до 155°C, выдерживая при этой

температуре в течение 48 часов в закупоренной пробирке. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент смеси вода/CAN 5:75, Gilson system) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(хиноксалин-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,040 г, выход 11%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(хиноксалин-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,040 г, 0,071 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и упаривают до сухого состояния с получением сырого продукта, который очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде, Gilson system). Очищенный продукт затем растворяют в ДХМ (с минимальным количеством MeOH для улучшения растворимости) и добавляют по каплям при перемешивании раствор 1 M HCl в эфире. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат и собирают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)хиноксалин-2-карбоксамида гидрохлорида (0,007 г, выход 18%). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 466, 468 (M)<sup>+</sup> (Метод 2).

### Пример 50



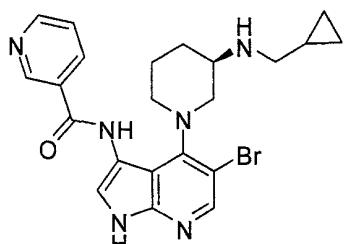
(R)-N-(5-Бром-4-(3-(изобутиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид (0,075 г, 0,14 ммоль, Пример 1А), ДИЭА (0,100 мл, 0,57 ммоль; d 0,742) и триметилортормиат (0,32 мл, 2,9 ммоль) помещают в MeOH (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют изобутилальдегид (0,026 мл, 0,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов.

Затем добавляют NaBH<sub>4</sub> (0,014 г, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа. Далее реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением сырого продукта, который очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде, Gilson system). Затем очищенный продукт растворяют в ДХМ (с минимальным количеством MeOH для улучшения растворимости) и добавляют по каплям при перемешивании раствор 1 M HCl в эфире. Полученное твердое вещество фильтруют, сушат и собирают с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(изобутиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,050 г, выход 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,16-9,16 (м, 1H), 8,83-8,82 (м, 1H), 8,77-8,75 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,34-3,33 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 2H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 1H), 1,52-1,49 (м, 1H), 1,35-1,32 (м, 1H), 0,80-0,78 (м, 6H); ЖХМС (химическая

ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 471, 473 ( $M+H$ )+.

Пример 51



(*R*)-N-(5-Бром-4-(3-(циклопропилметиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

(*R*)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

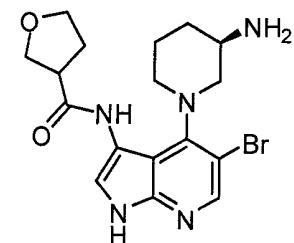
никотинамида гидрохлорид (0,075 г, 0,14 ммоль, Пример 1А), триметилортогоформиат (0,32 мл, 2,9 ммоль) и ДИЭА (0,100 мл, 0,57 ммоль; d 0,742) помещают в MeOH (3 мл).

15 Затем добавляют циклопропанкарбальдегид (0,022 мл, 0,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Затем добавляют NaBH<sub>4</sub> (0,014 г, 0,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Далее 20 реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде, Gilson system).

Очищенный продукт затем растворяют в ДХМ (с минимальным количеством MeOH для повышения растворимости) и добавляют по каплям при перемешивании раствор 1 M HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, сушат и собирают 25 с получением соли (*R*)-N-(5-бром-4-(3-(циклопропилметиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,050 г, выход 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,98-8,98 (м, 1H), 8,65-8,64 (м, 1H), 8,52-8,50 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 3H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 1H), 1,55-1,52 (м, 1H), 1,40-1,30 (м, 1H), 1,21-1,17 (м, 1H), 0,74-0,68 (м, 1H), 0,36-0,32 (м, 2H), 0,05-0,00 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 469, 471 ( $M+H$ )+.

Пример 52



40 N-(4-((*R*)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (202 мг, 1,74 ммоль) и триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной

45 температуре обрабатывают BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивают в течение 60 мин, и растворитель удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ТГФ (10 мл) и обрабатывают гидратом лития гидроксида (109 мг, 2,61 ммоль) в воде (1 мл). После прохождения 30 мин, смесь упаривают под вакуумом и прибавляют к

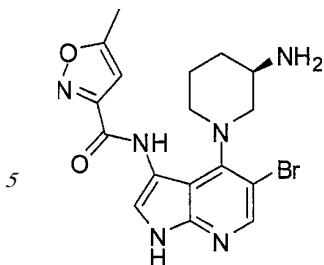
остатку воду (5 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают дополнительным количеством воды и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (210 мг, выход 74%) в виде твердого вещества.

<sup>5</sup> <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,07 (ш с 1H), 9,65 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,95 (т, 1H), 3,81-3,68 (м, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 327,9, 329,9 (M+H)+; время удерживания = 2,44 мин (Метод 2).

<sup>10</sup> Стадия В: Раствор N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (205 мг, 0,625 ммоль) в н-BuOH (5 мл) обрабатывают (R)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбаматом (626 мг, 3,12 ммоль) и перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке. Растворитель удаляют под вакуумом, остаток растворяют в EtOAc (50 мл) и промывают водой (1×10 мл). Органическую фракцию сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под <sup>15</sup> вакуумом. Остаток очищают фреш-хроматографией C-18 (25M+) на модуле Biotage SP4, элюируя с градиентом 7-80% CH<sub>3</sub>CN в воде (25 объемов колонки) с получением трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (65 мг, выход 20%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <sup>20</sup> δ 9,65 (с, 1H), 8,78 (ш с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 2H), 3,18-3,09 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 508,1, 510 (M+H)+; время удерживания = 3,42 <sup>25</sup> мин (Метод 2).

<sup>25</sup> Стадия С: Раствор трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (57 мг, 0,11 ммоль) в неразведенной ТФУ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Остаток масла растворяют в нескольких каплях CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> <sup>30</sup> и обрабатывают 2 M HCl в Et<sub>2</sub>O (3 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O и очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (Biotage C-18, 12M+), модуль Biotage, SP4, элюируя с градиентом 5-60% CH<sub>3</sub>CN в воде. Выделенный продукт растворяют в нескольких каплях 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и обрабатывают 2 M HCl в Et<sub>2</sub>O (4 мл). Полученный осадок <sup>35</sup> отфильтровывают, промывают дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O (2×2 мл) с последующим CH<sub>3</sub>CN (1 мл) и сушат с получением N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида гидрохлорида (20 мг, выход 37%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,84 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,24 (ш с, 4H), 7,57 (с, 1H), 3,84-3,71 (м, 4H), 3,44-3,36 (м, 3H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 3H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,53-1,43 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408, 410 (M+H)+; время удерживания = 1,99 мин <sup>40</sup> (Метод 2).

<sup>45</sup> Пример 53



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид

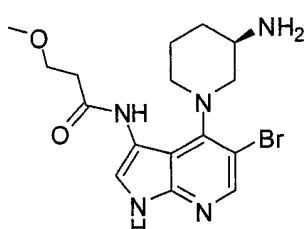
Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (221 мг, 1,74 ммоль) и триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре обрабатывают BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и добавляют дополнительное количество BOP-Cl (81 мг, 0,87 ммоль) и 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,87 ммоль). Смесь дополнительно перемешивают в течение 48 час при комнатной температуре. Затем к смеси добавляют 2 М раствор LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 1 час. Органический растворитель удаляют под вакуумом и к водному остатку добавляют смесь вода/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10:1, 11 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством воды и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида (210 мг, выход 71%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,12 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,33 9d, 1H), 7,58 (с, 1H), 2,45 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 338,9, 340,9 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,16 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида (200 мг, 0,590 ммоль) и (R)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбамата (591 мг, 2,95 ммоль) в н-BuOH (5 мл) перемешивают при 150°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. Затем реакционную смесь упаривают под вакуумом, и жидкий остаток очищают обращенно-фазовой фреш-хроматографией C-18 (Biotage C-18 Flash 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде (24 объема колонки). Выделенный продукт кристаллизуют из MeOH/CH<sub>3</sub>CN с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (40 мг, выход 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 519, 521 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 4,08 мин (Метод 2).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (38 мг, 0,073 ммоль) в неразведенной ТФУ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в нескольких каплях CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и обрабатывают 2 М HCl в Et<sub>2</sub>O (2 мл). Выделенное твердое вещество очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (Biotage C-18, 12M+) на модуле SP4, элюация с градиентом 4-60% CH<sub>3</sub>CN в воде (14 объемов колонки). Остаток растворяют в нескольких каплях CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и обрабатывают 2 М HCl в Et<sub>2</sub>O (2 мл). Полученный осадок промывают дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O и сушат под глубоким вакуумом с

получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида гидрохлорида (11 мг, выход 28%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,95 (д, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 7,97 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,08-3,02 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,21-2,13 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,55-1,44 (м, 1H); ЖХМС 402 (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда  $(\text{M}+\text{H})^+$ ; время удерживания = 2,49 мин (Метод 2).

Пример 54



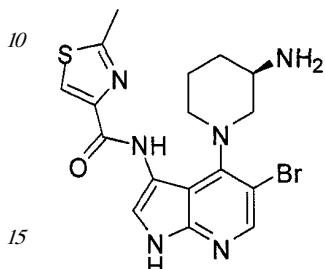
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-метоксипропановой кислоты (204,2 мкл, 2,174 ммоль) и триэтиламина (605,9 мкл, 4,347 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при комнатной температуре обрабатывают BOP-Cl (202,7 мг, 2,174 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 час. Затем добавляют 2 М раствор  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  в воде (3 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Полученный осадок отфильтровывают, промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 2$  мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамида (115 мг, выход 42%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,05 (ш с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,63 (т, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,58 (т, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда  $317,9 (\text{M}+\text{H})^+$ ; время удерживания = 2,57 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамида (110 мг, 0,348 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (279 мг, 1,39 ммоль) в н-ВиOH (5 мл) перемешивают при  $160^\circ\text{C}$ , выдерживая при этой температуре в течение 24 час. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают солевым раствором ( $1\times 20$  мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (колонка Biotage 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 10-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата в виде твердого вещества. Полученный материал растворяют в ТФУ (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем ТФУ удаляют под вакуумом, остаток растворяют в нескольких каплях метанола и очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (колонка Biotage C-18, 12M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 1-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде (14 объемов колонки). Выделенный продукт растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и добавляют 2 М HCl в эфире (2 мл). Твердое вещество растворяют в MeOH, выпаривают из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times 2$  мл) и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-

аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамида гидрохлорида (28 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,80 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,23 (ш с, 4H), 7,57 (ш с, 1H), 3,64 (т, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,62 (т, 2H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,88-1,81 (м, 1H), 1,75-1,67 (м, 1H), 1,53-1,45 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 396, 398 ( $\text{M}+\text{H}$ )+; время удерживания = 2,09 мин (Метод 2).

Пример 55



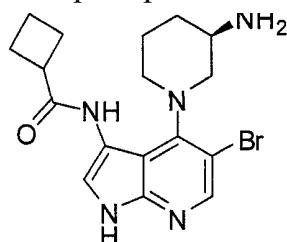
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (311 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (606 мкЛ, 4,35 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при комнатной температуре обрабатывают BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль). После прохождения 1 час полученное твердое вещество отфильтровывают и промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×4 мл) с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксамида (210 мг, выход 68%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,14 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 2,77 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 354,9, 356,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+; время удерживания = 3,39 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксамида (200 мг, 0,563 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (338 мг, 1,69 ммоль) в н-BuOH перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке. После прохождения 18 час к смеси добавляют дополнительное количество (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (113 мг, 0,563 ммоль) и нагревают до 160°C, выдерживая при этой температуре еще в течение 18 час. Смесь упаривают под вакуумом и очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (колонка Biotage Flash 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 10-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил 1-(5-бром-3-(2-метилтиазол-4-карбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата. Полученный материал растворяют в неразведенной ТФУ (3 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Маслянистый остаток растворяют в нескольких каплях метанола и обрабатывают 2 M HCl в эфире. Полученный осадок упаривают при сниженном давлении, остаток растворяют в нескольких каплях метанола и добавляют  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Полученный осадок отфильтровывают и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилтиазол-4-карбоксамида гидрохлорида (25 мг, выход 10%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,87 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 8,34 (ш с, 3H), 8,31 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 3,85-3,24 (м, 1H), 3,70-3,57 (м, 2H), 3,35-3,28 (м, 1H), 3,09-

3,02 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,36-2,27 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,63-1,51 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 435,0, 437,0 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,54 мин (Метод 2).

<sup>5</sup> Пример 56



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlobутанкарбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869

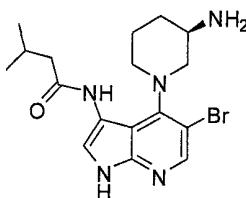
<sup>15</sup> ммоль, Пример 1, стадия Н), цикlobутанкарбоновой кислоты (218 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при комнатной температуре обрабатывают BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 42 час. Затем реакционную смесь обрабатывают 2 <sup>20</sup> М раствором  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. К реакционной смеси добавляют воду (10 мл), полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством воды и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlobутанкарбоксамида (193 мг, выход 71%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,04 (ш <sup>25</sup> с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 311,9, 314,0 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,96 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

<sup>30</sup> цикlobутанкарбоксамида (188 мг, 0,602 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (362 мг, 1,81 ммоль) и триэтиламина (168 мкл, 1,20 ммоль) в n-BuOH (5 мл) перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке в течение 18 час. Смеси дают остыть до комнатной температуры, затем разбавляют  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и промывают солевым раствором (2×20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под <sup>35</sup> вакуумом. Жидкий остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (Biotage 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 12-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(цикlobутанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (90 мг, выход 30%) в виде твердого вещества. Полученный материал растворяют в неразведенной ТФУ (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь упаривают под вакуумом, маслянистый остаток растворяют в нескольких каплях  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обрабатывают 2 М  $\text{HCl}$  в эфире. Полученное твердое вещество кристаллизуют из  $\text{MeOH}$  и  $\text{CH}_3\text{CN}$  с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlobутанкарбоксамида гидрохлорида (65 мг, выход 79%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,81 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,29 (ш с, 3H), 8,23 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 3H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 2H), 2,18-2,11 (м, 3H), 2,01-1,94 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,50-

1,44 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 392, 394 (M+H)+; время удерживания = 2,28 мин (Метод 2).

Пример 57



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамид

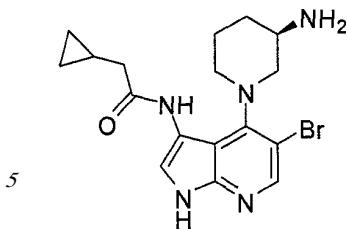
Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-метилбутановой кислоты (изовалериановая кислота) (222 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (606 мкЛ, 4,35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл)

обрабатывают, как описано в Примере 56, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамида (182 мг, выход 67%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,04 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 2,20 (д, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 0,96 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 314, 316 (M+H)+; время удерживания = 3,02 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамида (177 мг, 0,563 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (339 мг, 1,69 ммоль) и триэтиламина (157 мкЛ, 1,13 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 56, стадия В, и неочищенный продукт очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (Biotage 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 15-85% CH<sub>3</sub>CN в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил 1-(5-бром-3-(3-метилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (109 мг, выход 39%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 494, 496 (M+H)+; время удерживания = 3,92 мин (Метод 2).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (97 мг, 0,20 ммоль) в неразведенной ТФУ (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. ТФУ удаляют под вакуумом, остаток растворяют в нескольких каплях метанола и обрабатывают 2 М HCl в эфире (2 мл). Полученный осадок упаривают под вакуумом, и полученный маслянистый остаток упаривают с CH<sub>3</sub>CN (3×5 мл). Полученный остаток растирают с CH<sub>3</sub>CN. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством CH<sub>3</sub>CN и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамида гидрохлорида (89 мг, выход 97%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,76 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,24 (ш с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,21 (д, 2H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,48-1,39 (м, 1H), 0,92 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 394, 396 (M+H)+; время удерживания = 2,26 мин (Метод 2).

Пример 58



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-циклогексилацетамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869

10 ммоль, Пример 1, стадия Н), 2-циклогексилауксусной кислоты (218 мг, 2,17 ммоль), триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) и BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 42 час. Затем добавляют 2 М Li-OH·H<sub>2</sub>O (3 мл), и смесь перемешивают в течение 18 час. Далее смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Фракции разделяют, органическую фракцию сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и 15 упаривают под вакуумом с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-циклогексилацетамида (204 мг, выход 75%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,04 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 2,24 (д, 2H), 1,10-1,03 (м, 1H), 0,52-0,47 (м, 2H), 0,24-0,20 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при 20 атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,92 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-

циклогексилацетамида (204 мг, 0,654 ммоль), (R)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбамата (393 мг, 1,96 ммоль) и триэтиламина (182 мкл, 1,31 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 56. Неочищенный продукт очищают обращенно-25 фазовой хроматографией C-18 (Biotage 25M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 15-85% CH<sub>3</sub>CN в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-циклогексилацетамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (85 мг, выход 26%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая 30 ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 492, 494 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,75 мин (Метод 2).

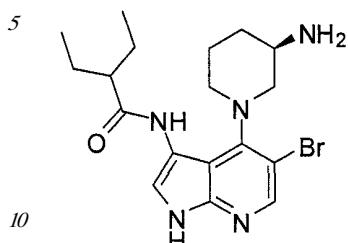
Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-циклогексилацетамида)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (80 мг, 0,16 ммоль) в неразведенной

35 ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ТФУ удаляют под вакуумом. Полученный маслянистый остаток растворяют в нескольких каплях CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и обрабатывают 2 М HCl в эфире (2 мл). Полученное твердое вещество промывают дополнительным количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×3 мл). Полученный материал растворяют в MeOH (0,5 мл) и добавляют CH<sub>3</sub>CN до тех пор, пока смесь не станет 40 мутной. Смеси дают постоять при комнатной температуре. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством CH<sub>3</sub>CN (2×2 мл), сушат сначала в потоке азота, и затем под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-

45 циклогексилацетамида гидрохлорида (32 мг, выход 42%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,81 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,22 (ш с, 3H), 7,54 (с, 1H), 3,45-3,38 (м, 2H), 3,36-3,26 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,31 (д, 2H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,13-1,06 (м, 1H), 0,54-0,51 (м, 2H),

0,24-0,21 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 392,1, 394 (M+H)+; время удерживания = 2,23 мин (Метод 2).

Пример 59



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-этилбу坦амид

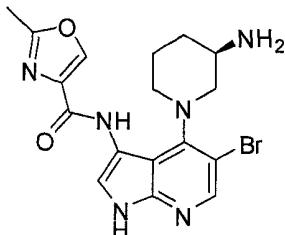
Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н) в пиридина при 0°C обрабатывают по каплям 2-этилбутилхлоридом (176 мг, 1,30 ммоль). После прохождения 7 час, 2 М раствор LiOH (5 мл) добавляют к смеси и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют воду (25 мл), и полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (3×5 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-этилбутанамида (235 мг, выход 82%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 12,06 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,62-1,52 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 2H), 0,90 (т, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 328, 330 (M+H)+; время удерживания = 3,20 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-этилбутанамида (225 мг, 0,686 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (412 мг, 2,06 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (239 мкЛ, 1,37 ммоль) в н-ВиОН (5 мл) продувают  $\text{N}_2$  и перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке в течение 16 час. Затем растворитель удаляют под вакуумом, и жидкий остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, элюзия с градиентом 15-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-этилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (201 мг, выход 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 508, 510 (M+H)+; время удерживания = 4,15 мин (Метод 2).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-этилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (170 мг, 0,334 ммоль) в неразведенной ТФУ (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ТФУ удаляют под вакуумом, маслянистый остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обрабатывают 2 М HCl в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Полученную суспензию упаривают под вакуумом и упаривают из  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3×5 мл). Полученный остаток твердого вещества растирают с  $\text{CH}_3\text{CN}$ , фильтруют, промывают дополнительным количеством  $\text{CH}_3\text{CN}$  и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-этилбутанамида гидрохлорид (125 мг, выход 78%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 11,79 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,35 (ш с, 3H), 8,25 (с, 1H), 7,71 (ш с, 1H),

3,65-3,53 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,36-3,27 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 3H), 1,56-1,47 (м, 3H), 0,93-0,88 (м, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408, 410 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,33 мин (Метод 2).

<sup>5</sup> Пример 60



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилоксазол-4-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869

<sup>15</sup> ммоль, Пример 1, стадия Н), 2-метилоксазол-4-карбоновой кислоты (276 мг, 2,17 ммоль), триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) и BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Далее добавляют 2 М  $\text{Li-OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (3 мл), и после прохождения 30 мин добавляют воду (10. Полученное твердое

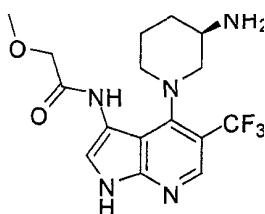
<sup>20</sup> вещество отфильтровывают, промывают водой (2×5 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилоксазол-4-карбоксамида (165 мг, 56% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 12,15 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 2,52 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 338,9, 341,0 ( $M+H$ )+; время удерживания = 3,21 мин (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилоксазол-4-карбоксамида (160 мг, 0,472 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (378 мг, 1,89 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке.

<sup>30</sup> Смеси дают остить до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в MeOH (1 мл) и очищают обращенно-фазовой флеш-хроматографией C-18 (Biotage Flash 25 M+) на модуле SP4, элюация с градиентом 10-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде (25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилоксазол-4-карбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата в виде твердого вещества. Полученный материал обрабатывают неразведенной ТФУ (3 мл) и после прохождения 30 мин смесь упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в нескольких каплях  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обрабатывают 2 М HCl в эфире (3 мл).

<sup>35</sup> Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метилоксазол-4-карбоксамида гидрохлорида (23 мг, 12% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) δ 11,85 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (ш с, 3H), 8,02 (с, 1H), 4,01-3,99 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 419, 421 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,44 мин (Метод 2).

Пример 61

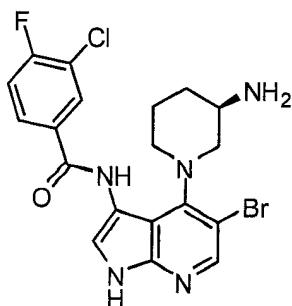


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид

Стадия А: 2-Метоксихлорангидрид уксусной кислоты (0,074 мл, 0,76 ммоль) добавляют к раствору 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (120 мг, 0,51 ммоль, Пример 12, стадии А-Г) в пиридине (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 10 мин, и пиридин удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ТГФ (5 мл), обрабатывают 2 н раствором LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Затем ТГФ удаляют при сниженном давлении, и полученную водную суспензию экстрагируют водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл). Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают под вакуумом с получением N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (154 мг, выход 98%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Смесь N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (154 мг, 0,501 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (301 мг, 1,50 ммоль) и ДИЭА (0,17 мл, 1,00 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивают при температуре 156°C в течение 10 час. Растворитель удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (модуль Biotage SP4, C-18, 25M+ колонке, градиент 30-70%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде; 30 объемов колонки). Выделенное твердое вещество растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и растворитель удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и обрабатывают 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида гидрохлорида (61 мг, выход 27%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,96 (м, 3H), 2,00 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,54 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 372 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

### Пример 62



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-брому-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-

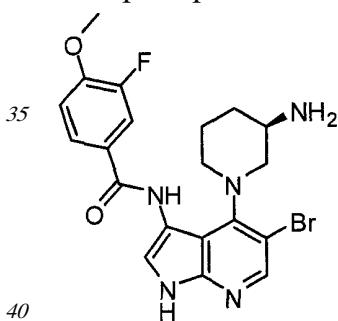
## 4-фторбензамид

Стадия А: Раствор 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-хлор-4-фторбензойной кислоты (319 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (465 мг, 1,83 ммоль) и триэтиламина (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре перемешивают в течение 2 час. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл), и смесь перемешивают в течение 10 мин. Далее добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и полученный осадок отфильтровывают. Выделенное твердое вещество растирают со смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) и отфильтровывают с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида (240 мг, выход 71%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида (240 мг, 0,621 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (373 мг, 1,86 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемешивают при температуре 155°C в течение 16 час в закупоренной пробирке. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-хлор-4-фторбензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (110 мг, выход 31%).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-хлор-4-фторбензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (110 мг, 0,194 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 час. Далее смесь упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве ДХМ и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида гидрохлорида (80 мг, выход 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,22 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 3,54-3,52 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,68-1,63 (м, 1H), 1,50-1,33 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 466, 486 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 63



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

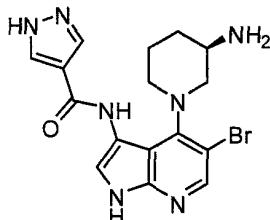
Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (200 мг, 0,87 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-фтор-4-метоксибензойной кислоты (311 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (0,465 г, 1,83 ммоль) и триэтиламина (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (300 мг, выход 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с

положительным зарядом) соотношение массы и заряда 381,9, 383,9 ( $M+H$ )+; время удерживания = 3,23 минуты (Метод 2).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (300 мг, 0,785 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (472 мг, 2,36 ммоль) в н-ВиOH (3 мл) перемешивают при температуре 155°C в течение 16 часов в закупоренной пробирке. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фтор-4-метоксибензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (120 мг, выход 27%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-фтор-4-метоксибензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (150 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ (1 мл), и далее 1 М HCl в эфире в соответствии с методикой, описанной в Примере 62, стадия С, с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида гидрохлорида (90 мг, выход 63%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,20 (с, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,28-3,18 (м, 2H), 3,12-3,09 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 1H), 1,46-1,30 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 462, 464 ( $M+H$ )+.

#### Пример 64



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (300 мг, 1,30 ммоль, Пример 1, стадия Н), 1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (636 мг, 2,74 ммоль), BOP-Cl (697 мг, 2,74 ммоль) и триэтиламина (0,909 мл, 6,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида (230 мг, выход 39%).

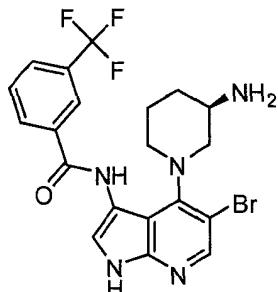
Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида (230 мг, 0,518 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (311 мг, 1,55 ммоль) в н-ВиOH (2,5 мл) нагревают до 155°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 часов в закупоренной пробирке.

Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (60 мг, выход 18%).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (120 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Далее реакционную смесь упаривают под вакуумом, и осуществляют

азеотропную перегонку с толуолом. Полученный остаток растворяют в неразведенной ТФУ (5 мл) и перемешивают при температуре 65°C в течение 1 час. Реакционную смесь затем упаривают под вакуумом, и полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson) с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида гидрохлорида (50 мг, выход 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,26 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 1H), 1,55-1,51 (м, 1H), 1,36-1,34 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 404, 406 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

*10* Пример 65



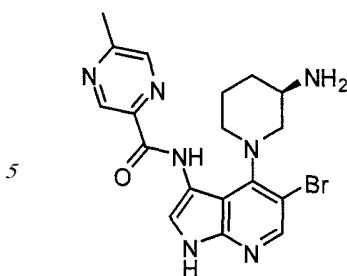
*20* (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 3-(трифторметил)бензойной кислоты (347 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (465 мг, 1,83 ммоль) и триэтиламина (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (250 мг, выход 71%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида (250 мг, 0,622 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (374 мг, 1,87 ммоль) в н-ВиOH (3 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия В, с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-(трифторметил)бензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (250 мг, выход 69%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-(трифторметил)бензамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (150 мг, 0,258 ммоль) обрабатывают ТФУ (1 мл), и затем 1 M HCl, как описано в Примере 62, стадия С, с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)бензамида гидрохлорида (0,130 г, выход 91%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05-8,04 (д, 1H), 7,88-7,86 (д, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,36-3,32 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,13-3,08 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,65-1,61 (м, 1H), 1,45-1,42 (м, 1H), 1,34-1,31 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 482, 484 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Пример 66



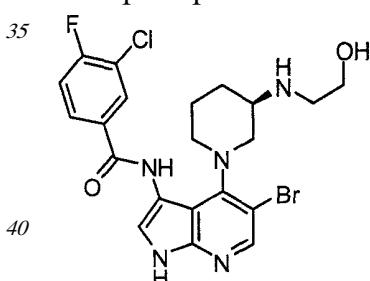
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-5-methylpyrazin-2-carboxamid

10 Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амина (300 мг, 1,30 ммоль, Пример 1, стадия Н), 5-метилпиразин-2-карбоновой кислоты (378 мг, 2,74 ммоль), BOP-Cl (697 мг, 2,74 ммоль) и триэтиламина (0,909 мл, 6,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (280 мг, выход 61%).

15 Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамида (280 мг, 0,800 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (480 мг, 2,40 ммоль) в н-BuOH (3 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия В, с получением неочищенного (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилпиразин-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата без очистки методом ВЭЖХ.

20 Стадия С: Раствор неочищенного (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилпиразин-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (75 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. После прохождения 1 час, смесь упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве ДХМ, и добавляют при перемешивании 1 M раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-il)-5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-5-methylpyrazin-2-carboxamida гидрохлорида (40 мг, выход 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 3,61-3,59 (м, 1H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,31-3,30 (м, 1H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,74-1,71 (м, 1H), 1,49-1,46 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 430, 432 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 67



(R)-N-(5-Brom-4-(3-(2-hydroxyethylamino)piperidin-1-il)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-3-chlor-4-fluorobenzamid

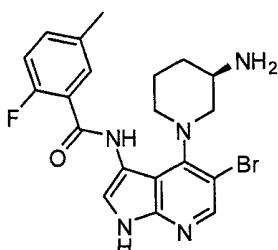
45 Стадия А: 2-(трет-Бутилдиметилсилокси)ацетальдегид (0,037 мл, 0,19 ммоль) прибавляют к смеси (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-il)-5-brom-1H-pyrrolo[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида (70 мг, 0,13 ммоль, Пример 62), ДИЭА (0,068 мл, 0,39 ммоль) и trimetilortoformiata (280 мг, 2,6 ммоль) в MeOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Затем

добавляют  $\text{NaBH}_4$  (9,8 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Смесь выливают в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюяция 2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида (32 мг, выход 39%).

Стадия В: Раствор (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этиламино)

10 пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида (30 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре обрабатывают ТБАФ (0,048 мл, 0,048 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Далее смесь упаривают под вакуумом и очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson). Полученный остаток растворяют в минимальном количестве ДХМ и добавляют при перемешивании 1 М раствор  $\text{HCl}$  в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-гидроксиэтиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-хлор-4-фторбензамида гидрохлорида (0,015 г, выход 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,19 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,42-2,94 (м, 7H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,44-1,36 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 510, 512 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Пример 68



30 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилбензамид

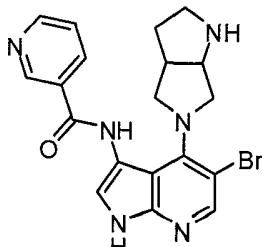
Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль, Пример 1, стадия Н), 2-фтор-5-метилбензойной кислоты (281 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (465 мг, 1,83 ммоль) и триэтиламина (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия А, с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилбензамида (200 мг, 63% выход).

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилбензамида (208 мг, 0,568 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (341 мг, 1,70 ммоль) в н-ВиОН (2 мл) обрабатывают, как описано в Примере 62, стадия В, с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фтор-5-метилбензамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (120 мг, выход 39%).

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фтор-5-метилбензамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (120 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ, и затем 1 М  $\text{HCl}$ , как описано в Примере 62, стадия С, с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фтор-5-метилбензамида гидрохлорида (0,070 г, выход 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,18-3,13 (м, 1H), 3,06-3,03 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 1H), 1,68-1,64 (м, 1H),

1,43-1,41 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 446, 448 (M+H)+.

Пример 69



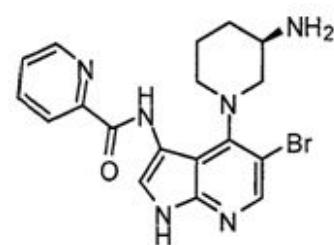
10 N-(5-Бром-4-(гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1Н)-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

Стадия А: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (180 мг, 0,537 ммоль, Пример 1, стадия I), трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-карбоксилата гидрохлорида (334 мг, 1,34 ммоль) и ДИЭА (0,234 мл, 1,34 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивают при 140°C, выдерживают при этой температуре в течение 5 часов в закупоренной пробирке. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gilson) с получением трет-бутил-5-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-карбоксилата (50 мг, выход 18%).

Стадия В: Раствор трет-бутил-5-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-карбоксилата (0,070 г, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) обрабатывают ТФУ (1 мл), и затем 1 М HCl в эфире, как описано в Примере 62, стадия С, с получением N-(5-бром-4-(гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1Н)-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (20 мг, выход 28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,15 (с, 1H), 8,84-8,83 (м, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,00-2,94 (м, 1H), 1,88-1,86 (м, 1H);

30 ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 427, 429 (M+H)+.

Пример 70



40 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиколинамид

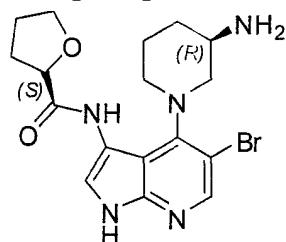
Стадия А: Пиколиноилхлорида гидрохлорид (501 мг, 2,82 ммоль) добавляют к раствору 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (324 мг, 1,41 ммоль, Пример 1, стадия Н) в пиридине (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, и пиридин удаляют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ТГФ (5 мл), обрабатывают 2 н раствором LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Затем ТГФ удаляют под вакуумом, и добавляют воду (20 мл).

Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением N-(5-бром-

4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)николинамида (389 мг, выход 82%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,17 (ш с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,17-8,15 (м, 1H), 8,09 (дт, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)николинамид (194 мг, 0,579 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,348 г, 1,74 ммоль) в н-BuOH (2 мл) перемешивают при 149°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке, и упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в этилацетате (20 мл) и последовательно промывают водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фракцию сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (Biotage Flash 25M+), модуль Biotage SP4, элюзия с градиентом 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(николинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата. Полученный материал растворяют в ДХМ (3 мл), обрабатывают ТФУ (0,5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Далее смесь упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в ДХМ (1 мл) и обрабатывают 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)николинамид гидрохлорида (0,022 г, 0,0419 ммоль, выход 7%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,90 (ш с, 1H), 11,35 (ш с, 1H), 8,87 (д, 1H), 8,36 (ш с, 3H), 8,31 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 3H), 7,74 (т, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,63-1,51 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 415,1, 417 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

#### Пример 71A



(S)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)

тетрагидрофуран-2-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль), (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (252 мг, 2,17 ммоль), триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) и BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 7 час. Затем к смеси добавляют 2 М раствор LiOH (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют воду (25 мл) и перемешивают еще в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой ( $3\times 5$  мл) и сушат с получением (S)-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (202 мг, выход 70,8%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 327,9, 329,9 ( $\text{M}+\text{H}$ ); Время удерживания = 2,80 мин (Метод 2).

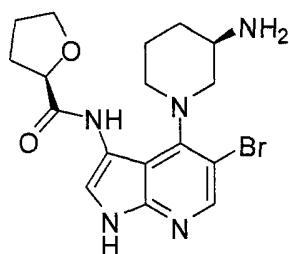
Стадия В: Смесь (S)-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (195 мг, 0,594 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-

илкарбамата (357 мг, 1,78 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (207 мкл, 1,19 ммоль) в н-BuOH (5 мл) продувают N<sub>2</sub> и перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке в течение 16 час. Затем растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, элюация с градиентом 15-90% CH<sub>3</sub>CN в воде (25 объемов колонки) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (150 мг, 0,295 ммоль, выход 49,6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 508,1, 510,1 (M+H)+; Время удерживания = 3,85 мин (Метод 2).

Стадия С: Раствор трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (150 мг, 0,295 ммоль) в неразведенной ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (Biotage C-18, 12M+) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 1-50% CH<sub>3</sub>CN в воде (14 объемов колонки). Полученный продукт растворяют в минимальном количестве MeOH, разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и обрабатывают 1 M HCl в эфире (3 мл). Полученную суспензию упаривают под вакуумом и упаривают из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(3×5 мл). Полученное твердое вещество сушат под глубоким вакуумом с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида гидрохлорида (117 мг, 0,243 ммоль, выход 82,4%) в виде твердого вещества. ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,72 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,29 (ш с, 3H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 4,39 (т, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,491,40 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408, 410,1 (M+H)+; Время удерживания = 2,18 мин (Метод 2).

### Пример 71В



(R)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль), тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (252 мг, 2,17 ммоль), триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) и BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 7 час. 2 M раствор LiOH (5 мл) добавляют к смеси и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к смеси добавляют воду (25 мл) и перемешивают в течение еще 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (3×5 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (230 мг, выход 80,6%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (225 мг, 0,686 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (412 мг, 2,06 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (239 мкл, 1,37 ммоль) в н-BuOH (5 мл) продувают N<sub>2</sub> и перемешивают при 160°C в закупоренной пробирке в течение

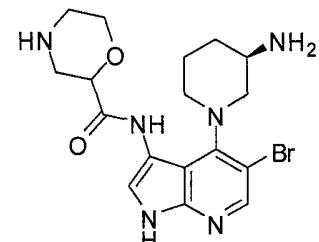
<sup>5</sup> 16 час. Затем растворитель удаляют под вакуумом, и полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией на колонке C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, элюация с градиентом 15-90% CH<sub>3</sub>CN в воде (25 объемов колонки) с получением трет-бутил-(3*R*)-1-(5-бром-3-(тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (101 мг, 0,199 ммоль, выход 29,0%) в виде твердого вещества.

Стадия С: Раствор трет-бутил-(3*R*)-1-(5-бром-3-(тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата в ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем упаривают под вакуумом.

Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией C-18 (Biotage Flash 12 M+, C-18) на модуле Biotage SP4, элюация с градиентом 1-50% CH<sub>3</sub>CN в воде (14 объемов колонки). Чистые фракции, содержащие R-изомер (по данным сравнения значений времени удерживания с S-изомером, Пример 71А) объединяют, упаривают под вакуумом и упаривают из CH<sub>3</sub>CN (3×5 мл). Полученный остаток твердого вещества

<sup>20</sup> растворяют в минимальном количестве метанола, разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и обрабатывают 2 М HCl в эфире (3 мл). Полученную суспензию упаривают под вакуумом, упаривают из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 мл) и сушат под глубоким вакуумом в течение 24 час с получением (R)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида гидрохлорида (16 мг, 21% выход) в виде твердого вещества. ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,72 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (ш с, 3H), 7,89 (с, 1H), 4,37 (т, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 3H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 5H), 1,48-1,40 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408,1, 410,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,32 мин (Метод 2).

### Пример 72



<sup>35</sup> N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)морфолин-2-карбоксамид

Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (350 мг, 1,52 ммоль), 4-(трет-бутилкарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (739 мг, 3,20 ммоль), BOP-Cl (813 мг, 3,20 ммоль) и триэтиламина (1,06 мл, 7,61 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М

<sup>45</sup> раствор LiOH (3 мл) и перемешивают в течение еще 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и полученное твердое вещество отфильтровывают. Твердое вещество промывают ДХМ (10 мл) и сушат с получением трет-бутил-2-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамоил)морфолин-4-карбоксилата (660 мг, выход 97,9%).

Стадия В: Смесь трет-бутил-2-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамоил)морфолин-4-карбоксилата (660 мг, 1,49 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (1,49 г, 7,44 ммоль) и ДИЭА (1,30 мл, 7,44 ммоль) в н-БиОН (6 мл) перемешивают при температуре 120°C в течение 36 час. Далее реакционную смесь

5 охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением отдельных диастереомеров трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутилкарбониламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамоил)морфолин-4-карбоксилата со следующими выходами: диастереомер #1 (70 мг, 7,5%) диастереомер #2 (80 мг, 8,6%).

10 Стадия С: Раствор трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутилкарбониламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамоил)морфолин-4-карбоксилата, диастереомер #1 (70 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре обрабатывают ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час. Смесь

15 упаривают до сухого состояния, и полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде). Выделенный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением N-(4-((R)-3-

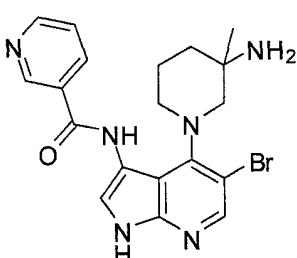
20 аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)морфолин-2-карбоксамида гидрохлорида, диастереомер #1 (50 мг, выход 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,18 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,47-3,31 (м, 5H), 3,20-3,13 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 2H), 1,55-1,53 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 423, 425 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Стадия D: Раствор трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутилкарбониламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамоил)морфолин-4-карбоксилата, диастереомер #2 (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре обрабатывают ТФУ (1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

30 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде). Выделенный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением N-(4-((R)-3-

35 аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)морфолин-2-карбоксамида гидрохлорида, диастереомер #2 (44 мг, выход 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,18 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,49-3,29 (м, 5H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,53-1,49 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 423, 425 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 73



(N-(4-(3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

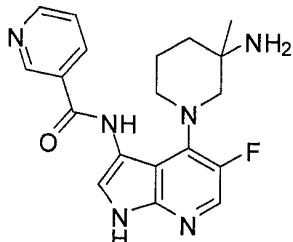
5 N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид (100 мг, 0,298 ммоль), трет-бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамат (192 мг, 0,895 ммоль) и ДИЭА (0,052 мл, 0,298 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час.

Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очишают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M+, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки).

10 Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией с получением N-(4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (12,8 мг,

15 выход 7,96%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,09 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,83 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,27 (м, 1H), 3,17 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,46 (м, 1H), 2,00 (с, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 429 (M+H)+.

#### Пример 74



25 N-(4-(3-Амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид

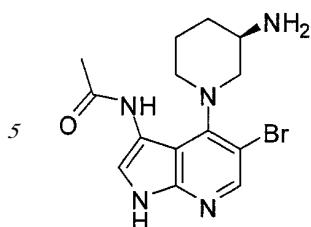
30 Смесь N-(4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида (50 мг, 0,18 ммоль; Пример 13, стадия D), трет-бутил-3-метилпиперидин-3-илкарбамата (78 мг, 0,37 ммоль, Пример С) и ДИЭА (0,032 мл, 0,182 ммоль) в н-BuOH (1 мл) перемешивают при 150°C (баня) в течение 24 час в закупоренной пробирке. Растворитель удаляют, и полученный остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом.

35 Полученный остаток очишают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде; 30 объемов колонки).

Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют.

40 Остаток растворяют в MeOH (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество отделяют фильтрацией с получением N-(4-(3-амино-3-метилпиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (0,050 г, 56%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,04 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,95 (м, 2H), 8,27 (с, 2H), 8,18 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,53 (д, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,36 (м, 2H), 3,04 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,51 (м, 2H), 1,31 (м, 1H), 1,22 (с, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 369 (M+H)+.

## Пример 75



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамид

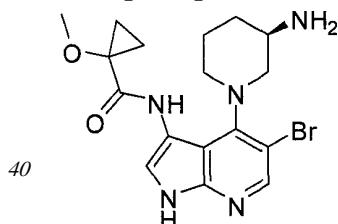
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (750 мг, 3,26 ммоль;

10 Пример 1, стадия Н), ТЭА (1,4 мл, 9,78 ммоль) и Ac<sub>2</sub>O (0,7 мл, 6,85 ммоль) помещают в ТГФ (15 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида (595 мг, выход 67%), который использовали без дополнительной очистки.

15 Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамид (400 мг, 1,47 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (1,0 г, 5,15 ммоль) помещают в н-бутанол (4 мл) и нагревают до 155°C в закупоренной пробирке, выдерживая при этой температуре в течение 18 час. Далее реакционную смесь охлаждают и упаривают. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой флеши-хроматографией C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5-85% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-20 1-(3-ацетамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (543 мг, выход 77%).

25 Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(3-ацетамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (70 мг, 0,15 ммоль) помещают в ТФУ (2 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Далее реакционную смесь упаривают, и остаток очищают обращенно-фазовой флеши-хроматографией C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 12M, 0-45% CH<sub>3</sub>CN в воде, содержащей 0,1% ТФУ). Далее продукт растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и добавляют по каплям при перемешивании к раствору 2 M HCl в эфире. Осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида гидрохлорида (15 мг, выход 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,21 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,58 (д, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,25-3,10 (м, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,69-1,50 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 351,9 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 1,87 мин (Метод 3).

## 35 Пример 76



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метоксициклогексанкарбоксамид

45 Стадия А: NaN (738 мг, 18,44 ммоль; 60% суспензия в масле) добавляют к раствору метил-1-гидроксициклогексанкарбоксилата (1,83 г, 14,18 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл), охлажденному на ледяной бане. Смесь перемешивают в течение 15 мин затем медленно прибавляют йодметан (3,22 г, 1,42 мл, 22,69 ммоль), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Реакционную смесь гасят

аммония хлоридом и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, сушат над MgSO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат упаривают при сниженном давлении с получением метил-1-метоксициклогексанкарбоксилата. 6

5 н водный раствор NaOH (4 мл) добавляют к раствору метил-1-метоксициклогексанкарбоксилата (1,08 г, 8,3 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час, затем подкисляют 6 н водным HCl и экстрагируют EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают с получением 1-

10 метоксициклогексанкарбоновой кислоты (892 мг, выход 54%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,40 (ш с, 1H), 3,30 (с, 3H), 1,15-1,10 (м, 2H), 1,08-1,04 (м, 2H).

Стадия В: Триэтиламин (550 мг, 0,757 мл, 5,43 ммоль) медленно прибавляют к смеси 5-бром-4-фтор-1Н-индол-3-амина (250 мг, 1,087 ммоль, Пример 1, стадия Н), 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (151 мг, 1,30 ммоль) и бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорида (415 мг, 1,63 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл).

15 Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Смесь упаривают, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (колонка Biotage SP4 C-18 25M, 10-75% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метоксициклогексанкарбоксамида (216,5 мг, 20 60%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,04 (ш с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,16-1,11 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 327,9 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,96 мин.

25 Стадия С: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамата (366 мг, 1,83 ммоль) добавляют к суспензии N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метоксициклогексанкарбоксамида (200 мг, 0,61 ммоль) в n-BuOH (3 мл). Полученную смесь нагревают в закупоренной пробирке до 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час. Охлажденную смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл).

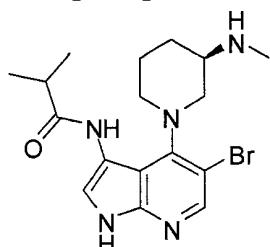
30 Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метоксициклогексанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (103 мг, выход 33%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 510 (M+2H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,84 мин.

35 Стадия D: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(1-метоксициклогексанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (103 мг, 0,203 ммоль) перемешивают в трифтормуксусная кислота (3 мл) при комнатной температуре в течение 40 1,5 час. Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 1-50% CH<sub>3</sub>CN в воде, 16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и прибавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-

45 аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метоксициклогексанкарбоксамида гидрохлорида (28 мг, выход 28%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,30 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,60-3,49

(м, 1H), 3,39-3,33 (м, 3H), 3,30-3,13 (м, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,31-1,13 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408, 410 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,14 мин.

<sup>5</sup> Пример 77



(*R*)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Стадия А: Триэтиламин (0,757 мл, 5,43 ммоль) добавляют по каплям к смеси 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (250 мг, 1,087 ммоль; Пример 1, стадия Н) и изобутилхлорида (139 мг, 0,137 мл, 1,30 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл), охлажденной на ледяной бане, и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час. Смесь упаривают. Остаток перемешивают в ТГФ (10 мл), обрабатывают водным 2 н раствором LiOH (3 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Органический растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток перемешивают в воде (20 мл). Осадок твердого вещества отделяют фильтрацией, промывают водой и дихлорметаном (10 мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (228,5 мг, выход 70%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ) δ 12,04 (ш с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 2,72-2,60 (м, 1H), 1,11 (д, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 299,9 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,80 мин.

Стадия В: (*R*)-трет-Бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамат (471 мг, 2,20 ммоль;

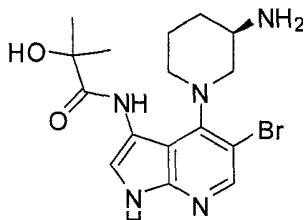
Пример Е) прибавляют к суспензии N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (220 мг, 0,733 ммоль) в н-BuOH (2,5 мл). Полученную смесь нагревают в закупоренной пробирке до 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час. Охлажденную смесь разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фракции сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-90%  $CH_3CN$  в воде, 25 объемов колонки) с получением (*R*)-трет-бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата (48 мг, выход 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 494,1, 497,1 ( $M+H$ )+; время удерживания = 4,18 мин.

Стадия С: (*R*)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамат (65 мг, 0,12 ммоль) перемешивают в трифтруксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час.

Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50%  $CH_3CN$  в воде, 16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в  $Et_2O$ . Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (*R*)-N-(5-бром-4-(3-

(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (29 мг, выход 64%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,81 (ш с, 1H), 9,23 (с, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,35-3,20 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 1H), 2,57 (т, 3H), 2,32-2,20 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 1H), 1,16 (д, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 396,1, 397,1 ( $\text{M}+2\text{H}$ )+; время удерживания = 2,13 мин.

Пример 78



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид

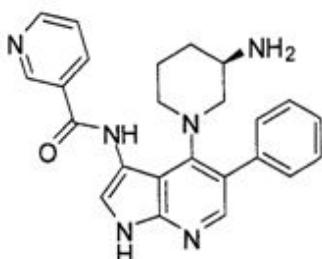
Стадия А: 1-Хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ил ацетат (215 мг, 1,30 ммоль) в сухом дихлорметане (2 мл) прибавляют по каплям к раствору 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (250 мг, 1,087 ммоль; Пример 1, стадия Н) и триэтиламина (550 мг, 0,757 мл, 5,43 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл), охлажденном на ледяной бане. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель выпаривают. Затем остаток перемешивают в ТГФ (10 мл), обрабатывают 2 н водным раствором LiOH (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Смесь выпаривают при сниженном давлении, остаток растворяют в EtOAc и промывают водой (3×20 мл). Органическую фракцию сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (289 мг, выход 84%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,03 (ш с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 5,84 (с, 1H), 1,37 (с, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 317,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )+; время удерживания = 2,51 мин.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (538 мг, 2,69 ммоль) и N,N-дизопропилэтиламин (347 мг, 0,468 мл, 2,69 ммоль) добавляют к суспензии N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида (283 мг, 0,895 ммоль) в н-BuOH (3 мл). Полученную смесь нагревают до 150°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фракции сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют, фильтрат упаривают до состояния масла и очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-75%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (242 мг, выход 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 496,2, 498,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )+; время удерживания = 3,53 мин.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (242 мг, 0,488 ммоль) перемешивают при

комнатной температуре в трифторуксусной кислоте (3 мл) в течение 1,5 час. ТФУ выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-55% CH<sub>3</sub>CN в воде, 16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и прибавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида гидрохлорида (200 мг, выход 87%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,71 (ш с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,32 (ш с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 3,69-3,48 (м, 3H), 3,34-3,23 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 1H), 1,39 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 396, 398 (M+H)+; время удерживания = 2,14 мин.

Пример 79



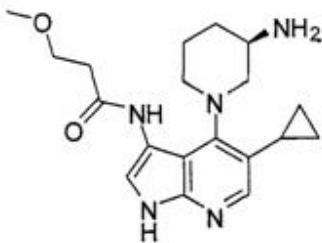
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) никотинамид

Стадия А: Фенилборную кислоту (28,4 мг, 0,233 ммоль), PS-палладия тетракис (88,2 мг, 0,00970 ммоль, 0,10 ммоль/1 г) и 2 н раствор натрия карбоната (194 мкл, 0,388 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (100 мг, 0,194 ммоль; Пример 1А, стадия 1) в дегазированном диоксане (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 150°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час при облучении микроволнами. Прибавляют фенилборную кислоту (28,4 мг, 0,233 ммоль) и 2 н раствор натрия карбоната (194 мкл, 0,388 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 150°C, выдерживают при этой температуре в течение еще 2 час при облучении микроволнами, после чего охлаждают и фильтруют. Фильтрат разбавляют ДХМ, сушат с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-90% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-(никотинамидо)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (60 мг, выход 60%) в виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(3-(никотинамидо)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (60 мг, 0,12 ммоль) в ТФУ (2 мл) перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают, и остаток очищают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 12S, 0-45% CH<sub>3</sub>CN в воде, содержащей 0,1% ТФУ). Полученное твердое вещество растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и прибавляют по каплям при перемешивании 2 M раствор HCl в эфире. Упаривание дает (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорид в виде твердого вещества (24 мг, выход 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,14 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,50-7,31 (м, 6H), 3,56 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,45 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,25-1,00 (м, 2H).

ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 413,1 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,25 мин (Метод 3).

Пример 80



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-циклоопропил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид

Стадия А: ди-трет-Бутил-дикарбонат (422 мг, 1,93 ммоль), триэтиламин (674 мкл, 4,83 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (98,4 мг, 0,806 ммоль) прибавляют к раствору (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил) пиперидин-3-илкарбамата (800 мг, 1,61 ммоль; Пример 54, стадия В) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл).

Далее смесь перемешивают при комнатной температуре. После прохождения 18 час, добавляют дополнительное количество ди-трет-бутил-дикарбоната (422 мг, 1,93 ммоль) и триэтиламина (674 мкл, 4,83 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 5 час. Далее смесь выливают в воду, и фракции разделяют.

Водную фракцию экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×30 мл), объединенные органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Неочищенный остаток очищают флекс-хроматографией на силикагеле (Biotage Flash 40S+, 40% EtOAc/тексан) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (378 мг, выход 39%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 596,2, 598 ( $M+H$ )+.

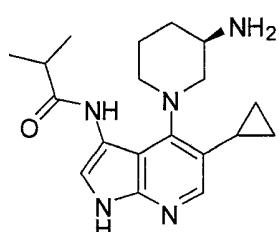
Стадия В: Смесь (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (370 мг, 0,620 ммоль), циклопропилборной кислоты (213 мг, 2,48 ммоль), трициклогексилфосфина (20,9 мг, 0,0744 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (461 мг, 2,17 ммоль) и диацетоксипалладия (13,9 мг, 0,0620 ммоль) в смеси толуол/вода (10:1, 9 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 22 час. Далее смесь разбавляют EtOAc (60 мл), и добавляют воду (10 мл). Фракции разделяют, и водную фракцию экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фракции сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом.

Маслянистый остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 24 объема колонки) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклоопропил-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (77 мг, выход 22%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 558 ( $M+H$ )+.

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклоопропил-3-(3-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) в неразведенной ТФУ перемешивают при комнатной температуре в течение 50 мин и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в смеси  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:2, 1 мл), и добавляют 2 М HCl в эфире. Полученную суспензию упаривают под вакуумом, промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×2 мл) и растирают с  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл).

Полученное твердое вещество сушат под глубоким вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-циклогексил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамида гидрохлорида (15 мг, выход 33%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,06 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,28 (ш с, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,59 (т, 2H), 3,42-3,33 (м, 3H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,60 (т, 2H), 2,10-2,05 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,70-1,62 (м, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,01-0,95 (м, 2H), 0,75-0,69 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 358,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 81



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-циклогексил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,300 г, 0,624 ммоль; Пример 15, стадия В) помещают в ДХМ (8 мл). Вос<sub>2</sub>O (0,150 г, 0,687 ммоль), и затем добавляют триэтиламин (0,261 мл, 1,87 ммоль), с последующим добавлением ДМАП (0,0381 г, 0,312 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение еще 30 мин, затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией (ДХМ/MeOH, 500:8) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,33 г, выход 91%).

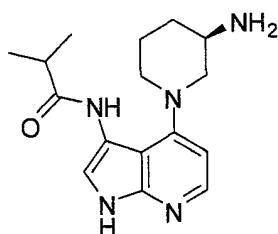
Стадия В: (R)-трет-Бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (0,340 г, 0,586 ммоль), циклогексилборную кислоту (0,201 г, 2,34 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,435 г, 2,05 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0131 г, 0,0586 ммоль) и P(Cy)<sub>3</sub> (0,0197 г, 0,0703 ммоль) помещают в смесь толуол/вода (10:1, общий объем 4,4 мл) и дегазируют в атмосфере аргона, после чего нагревают до 80°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклогексил-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,15 г, выход 47%) и небольшого количества (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,01 г, выход 3%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-4-(3-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-5-циклогексил-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,277 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл). Затем добавляют ТФУ (1 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ

(добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-циклогексил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,085 г,

<sup>5</sup> выход 74%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,88 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H) 3,53-3,49 (м, 1H) 3,42-3,37 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,70-3,63 (м, 1H), 2,14-2,12 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,80-1,77 (м, 1H), 1,69-1,66 (м, 1H), 1,54-1,52 (м, 1H), 1,12-1,09 (м, 6H), 0,99-0,96 (м, 2H), 0,66-0,62 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 342 (M+H)<sup>+</sup>.

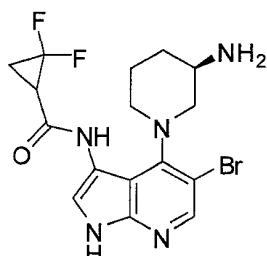
### Пример 82



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

<sup>20</sup> (R)-трет-Бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (0,010 г, 0,020 ммоль; Пример 81, стадия В) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Далее полученный остаток очищают обращенно-<sup>25</sup> фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% ACN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)<sup>30</sup> изобутирамида гидрохлорида (0,002 г, выход 27%). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 302 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 83



<sup>40</sup> N-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2-дифторциклогексанкарбоксамид

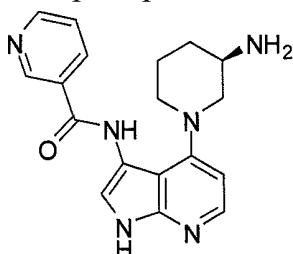
Стадия А: Смесь 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,869 ммоль; Пример 1, стадия Н), 2,2-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (212 мг, 1,74 ммоль) и триэтиламина (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) при комнатной температуре обрабатывают BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Затем к смеси прибавляют 2 M LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мл) и перемешивают в течение 30 мин.Добавляют воду (10 мл), и образовавшееся твердое

вещество отфильтровывают, промывают дополнительным количеством воды ( $3 \times 5$  мл) и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2-дифторцикло-пропанкарбоксамида (158 мг, 54% выход) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 334, 336 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: В пробирку с герметичной крышкой помещают N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2-дифторцикло-пропанкарбоксамид (150 мг, 0,449 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (270 мг, 1,35 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (235 мкл, 1,35 ммоль) и n-BuOH (3 мл). Затем  $N_2$  пропускают сквозь смесь в течение 5 мин. Пробирку закупоривают в атмосфере  $N_2$  и перемешивают при 120°C, выдерживая при этой температуре в течение 5 час, и затем при 130°C, выдерживая при этой температуре в течение 48 час. Смесь упаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85%  $CH_3CN$  в воде, 23 объемов колонки) с получением трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2,2-дифторцикло-пропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (81 мг, выход 35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 514,1, 516,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: Раствор трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2,2-дифторцикло-пропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (80 мг, 0,16 ммоль) в неразведенной ТФУ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-40%  $CH_3CN$  в воде, 14 объемов колонки). Остаток растворяют в MeOH (1 мл) и прибавляют по каплям к 2 н раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2-дифторцикло-пропанкарбоксамида гидрохлорида (15 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ ) δ 11,91 (д, 1H), 9,87 (ш с, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 8,23 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,49-3,42 (м, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,12-2,09 (м, 1H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,54-1,44 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 414, 416 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 84

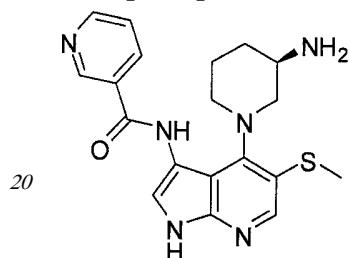


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамид  
(R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)

пиперидин-3-илкарбамата (125 мг, 0,243 ммоль; Пример 1А, стадия А) растворяют в диоксане (20 мл) и охлаждают до -78°C. MeLi (455 мкл, 0,728 ммоль) медленно добавляют, и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. n-Бутил-литий (146 мкл, 0,364 ммоль) медленно добавляют, и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при -78°C. Затем добавляют насыщенный раствор аммония хлорида, и смесь

экстрагируют несколько раз ДХМ. Фракции разделяют, сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage Horizon, C-18 25M+, 0-80% CH<sub>3</sub>CN в воде + 10 mM аммония ацетата и 1% ИПА). Продукт растворяют в ТФУ (2 мл), перемешивают в течение 30 мин, упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage Horizon, C-18 12M+, 0-30% CH<sub>3</sub>CN в воде + 0,1% ТФУ). Продукт снова растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и добавляют по каплям при перемешивании к 2 M раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)никотинамид гидрохлорид (18,5 мг, выход 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,10 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,62 (дт, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,72 (д, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,21-3,09 (м, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,36 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 337,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 0,43 мин (Метод 3).

<sup>15</sup> Пример 85



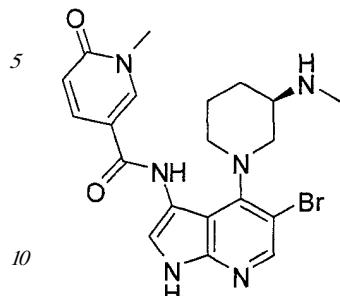
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) никотинамид

<sup>25</sup> Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (150 мг, 0,291 ммоль; Пример 1А, стадия А) растворяют в ТГФ (20 мл) и охлаждают до -78°C. Затем медленно прибавляют MeLi (546 мкЛ, 0,873 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Далее прибавляют н-бутил-литий (128 мкЛ, 0,320 ммоль), и реакционную смесь перемешивают еще в течение 10 мин, с последующим добавлением 1,2-диметилдисульфана (31,5 мг, 0,335 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, и затем гасят водой. Реакционную смесь экстрагируют несколько раз ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-85% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-метилтио)-3-(никотинамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (чистота 50%), который использовали без дополнительной очистки.

<sup>30</sup> Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-(метилтио)-3-(никотинамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (80 мг, 0,16 ммоль) помещают в ТФУ (2 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Далее реакционную смесь упаривают и растворяют в 10% MeOH в ДХМ, после чего промывают насыщенным раствором натрия бикарбоната. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой препаративной ЖХ. Далее продукт растворяют в 10% MeOH в ДХМ и прибавляют при перемешивании к 2 M раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (18,7 мг, выход 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,10 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,61 (дт, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,94 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,37 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном

давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 383,1 ( $M+H$ )+; время удерживания = 1,99 мин (Метод 3).

Пример 86



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

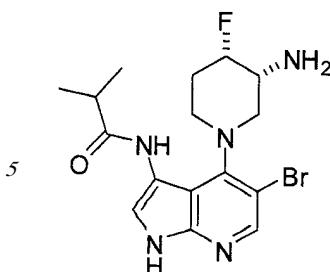
Стадия А: Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (0,26 г, 0,72 ммоль; Пример 23, стадия А), (R)-трет-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамата (0,46 г, 2,15 ммоль) и ДИЭА (0,38 мл, 2,15 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивают при 143°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в ТГФ (2 мл). Добавляют  $Boc_2O$  (0,39 г, 1,79 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час.

Добавляют этилацетат (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-90%  $CH_3CN$  в воде, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,072 г, 15%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 659 ( $M+H$ )+.

Стадия В: ТФУ (0,020 мл, 0,26 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)пиперидин-1-ил)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилату (0,034 г, 0,052 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида гидрохлорида (25 мг, 91%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 459 ( $M+H$ )+.

Пример 87

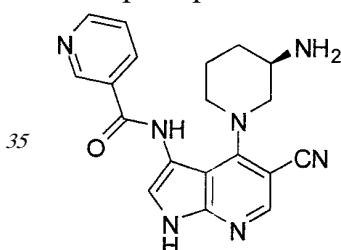


N-(4-(цикло-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)изобутирамид

10 Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)изобутирамида (0,11 г, 0,37 ммоль; Пример 15, стадия А), бензил-цикло-4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,19 г, 0,75 ммоль; Пример F) и ДИЭА (0,26 мл, 1,49 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивают при 155°C (баня) в течение 22 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 30 объемов колонки). Выделенный продукт растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют TMC-I (0,16 мл, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час.

15 Растворитель удаляют под вакуумом, добавляют воду (10 мл) и эфир (30 мл). Водную фракцию отделяют, подщелачивают 3% раствором калия карбоната до pH приблизительно 9, и экстрагируют ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические фракции сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в ДХМ (3 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (2 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением N-(4-(цикло-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (36 мг, 21%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,25 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,96 (м, 1H), 1,11 (т, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 398 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 88



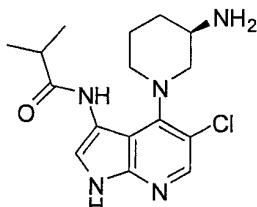
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-циано-1H-pyrrolo[2,3-b]пиридин-3-ил)никотинамид

40 Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(никотинамида)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (883 мг, 1,71 ммоль; Пример 1А, стадия А) помещают в ДХМ (8 мл). Затем добавляют Вос<sub>2</sub>O (411 мг, 1,88 ммоль) и триэтиламин (716 мкл, 5,14 ммоль), с последующим добавлением ДМАП (105 мг, 0,857 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Далее реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (0-3% MeOH в ДХМ) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(трет-

бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (903 мг, выход 85%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-5-бром-4-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(никотинамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (150 мг, 0,244 ммоль), 5 Zn(CN)<sub>2</sub> (19 мг, 0,158 ммоль), Порошок Zn (4 мг, 0,0585 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4,5 мг, 0,00487 ммоль) и dppf (5,4 мг, 0,00975 ммоль) помещают в DMA (5 мл) и нагревают до 90°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 час. Далее реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют эфиром. Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором и сушат над натрия сульфатом. После удаления растворителя, 10 остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% воды в ACN). Продукт снова растворяют в 10% MeOH в ДХМ и медленно прибавляют при перемешивании к 2 М раствору HCl в эфире (25 мл). Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-циано-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)никотинамида гидрохлорида (24,8 мг, выход 22%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 9,21 (с, 1H), 8,89 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,62 (д, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,43 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 362,1 (M+H)+; время удерживания = 1,78 мин (Метод 3).

### Пример 89



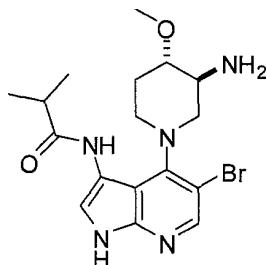
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,300 г, 0,624 ммоль; Пример 15, стадия В) помещают в ТГФ (10 мл) и охлаждают до -78°C. Затем добавляют MeLi (1,17 мл, 1,87 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Избыток ТГФ (10 мл) добавляют, чтобы улучшить растворимость. Затем добавляют n-BuLi (0,525 мл, 1,31 ммоль) и перемешивают еще в течение 10 мин, с последующим добавлением гексахлорэтана (0,296 г, 1,25 ммоль) в виде раствора в ТГФ (3 мл). Далее реакционную смесь перемешивают в течение еще 10 мин при 0°C, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Органические фракции сушат, фильтруют и упаривают с получением неочищенного масла, которое очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (50-75% ACN в воде) с получением продукта, (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,100 г, выход 36,7%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,100 г, 0,229 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании

1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,050 г, выход 53,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,11 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,78-1,77 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,12-0,18 (м, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336 (M+H)<sup>+</sup>.

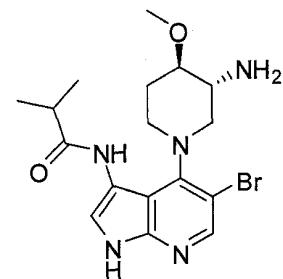
Пример 90



N-(4-(транс-3-Амино-4-метоксипиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Смесь N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (0,18 г, 0,58 ммоль; Пример 15, стадия А), трет-бутил-транс-4-метоксипиперидин-3-илкарбамата (0,40 г, 1,75 ммоль; Пример G) и ДИЭА (0,31 мл, 1,75 ммоль) в трет-амиловом спирте (3 мл) перемешивают при 146°C (баня) for 22 час. Растворитель удаляют. Полученный остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 30 объемов колонки). Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в MeOH (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением N-(4-(транс-3-амино-4-метоксипиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,065 г, 23%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,22 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,39 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,11 (т, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 411 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 90А

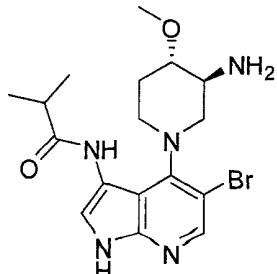


N-(4-((3*R*,4*R*)-3-Амино-4-метоксипиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Хиальный разделение соединения из Примера 90: Хиальная колонка OD-H (20 мм × 250 мм); 70% гексана, 30% смеси этанол/метанол, 1:1; скорость потока 15 мл/мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,23 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,41 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,23

(м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,11 (т, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 410 (M+H)+. Энантиомерный избыток, определенный методом хиральной ВЭЖХ (хиральная колонка OD-H, 4,6 мм × 250 мм); 70% гексана, 30% смеси этанол/метанол, 1:1; скорость потока 0,8 мл/мин), энантиомерный избыток 96,2%.

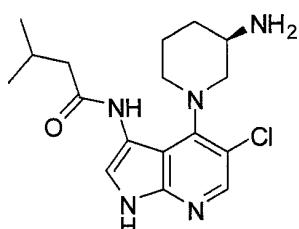
Пример 90В



N-(4-((3S,4S)-3-Амино-4-метоксиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изобутирамид

Хиральное разделение соединения из Примера 90: Хиральная колонка OD-H (20 мм × 250 мм); 70% гексана, 30% смеси этанол/метанол, 1:1; скорость потока 15 мл/мин. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,22 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,40 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,11 (т, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 410 (M+H)+. Энантиомерный избыток, определенный методом хиральной ВЭЖХ (хиральная колонка OD-H, 4,6 мм × 250 мм); 70% гексана, 30% смеси этанол/метанол, 1:1; скорость потока 0,8 мл/мин), энантиомерный избыток 100%.

Пример 91



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамид

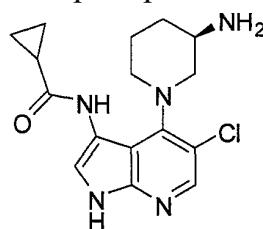
Стадия А: В круглодонную колбу объемом 250 мл помещают 5-хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (1,6 г, 8,62 ммоль; Пример 8, стадия D), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (5,18 г, 25,9 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,51 мл, 25,9 ммоль) и NMP (15,5 мл). Азот N<sub>2</sub> пропускают сквозь смесь в течение 5 мин и перемешивают при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 час, с получением неочищенного (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366,1 (M+H)+.

Стадия В: Триэтиламин (522 мкл, 3,83 ммоль) прибавляют к аликовому (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (200 мг, 0,547 ммоль) в NMP (3 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Далее смесь обрабатывают по каплям 3-метилбутилхлоридом (231 мг, 1,91 ммоль) и перемешивают при 0°C. После прохождения 1 час, реакционную смесь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл), и добавляют 2 M LiOH·H<sub>2</sub>O (3 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в

течение 18 час. Далее смесь разбавляют дополнительным количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и промывают водой ( $3 \times 10$  мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 40 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(3-метилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (130 мг, выход 53%) в виде твердого вещества.

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(3-метилбутанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (128 мг, 0,284 ммоль) в неразведенной ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Маслянистый остаток упаривают из  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $4 \times 10$  мл) с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-метилбутанамида гидрохлорида (95 мг, выход 79%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,77 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,22 (ш с, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,58 (ш с, 1H), 3,47-3,31 (м, 3H), 3,25-3,17 (м, 1H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,25 (д, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 1H), 0,98 (дд, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 350 ( $\text{M}+\text{H})^+$ .

### Пример 92



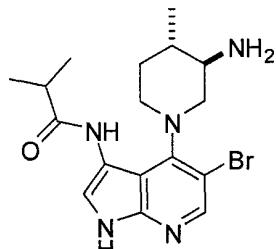
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: Триэтиламин (1018 мкл, 7,462 ммоль) прибавляют к аликовому (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (390 мг, 1,066 ммоль; Пример 91, стадия А) в NMP (3 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь обрабатывают по каплям циклогексанкарбонилхлоридом (580,4 мкл, 6,396 ммоль) и перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 час. Реакционную смесь затем разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл), добавляют 2 M  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (9 мл), и смесь перемешивают в течение 24 час. Далее смесь разбавляют 2%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  (100 мл) и промывают водой ( $4 \times 20$  мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 38 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклогексанкарбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата в виде твердого вещества.

Стадия В: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклогексанкарбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (462 мг, 1,06 ммоль) в неразведенной ТФУ (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Полученный маслянистый остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) и обрабатывают 2 M  $\text{HCl}$  в эфире (4 мл). Полученный осадок упаривают из  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $4 \times 10$  мл) с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (271 мг, выход 63%) в

виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,79 (д, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 8,11 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,44-3,31 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,75-1,70 (м, 1H), 1,54-1,45 (м, 1H), 0,82 (д, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 334 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Пример 93

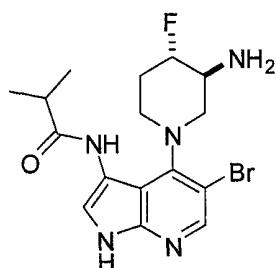


$N$ -(4-(транс-3-Амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Смесь  $N$ -(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (0,20 г, 0,67 ммоль; Пример 15, стадия А), трет-бутил-транс-4-метилпиперидин-3-илкарбамата (0,43 г, 2,00 ммоль; Пример I) и ДИЭА (0,35 мл, 2,00 ммоль) в н- $\text{BuOH}$  (3 мл) перемешивают при 146°C (баня) в течение 24 час. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 30 объемов колонки).

Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, градиент 0-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде, 20 объемов колонки). Выделенный продукт растворяют в  $\text{MeOH}$  (1 мл), и добавляют 2 н  $\text{HCl}$  в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением  $N$ -(4-(транс-3-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,011 г, 4%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,19 (м, 3H), 2,63 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,10 (т, 6H), 1,00 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 394 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

Пример 94



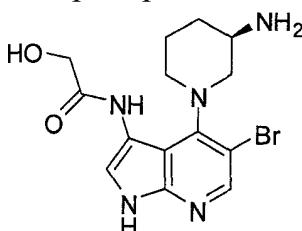
$N$ -(4-(транс-3-Амино-4-фторпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Смесь  $N$ -(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (0,10 г, 0,33 ммоль; Пример 15, стадия А), трет-бутил-транс-4-фторпиперидин-3-илкарбамата (0,22 г, 1,00 ммоль, Пример J) и ДИЭА (0,17 мл, 1,00 ммоль) в н- $\text{BuOH}$  (3 мл) перемешивают при 146°C (баня) в течение 40 час. Растворитель удаляют и остаток растворяют в

этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 20 объемов колонки).

Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в MeOH (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением N-(4-(транс-3-амино-4-фторпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,017 г, 11%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,24 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,25 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,21 (м, 2H), 1,88 (м, 1H), 1,10 (м, 6H). ЖКХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 398 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 95



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамид

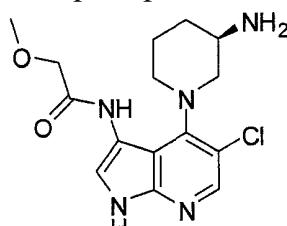
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,600 г, 2,61 ммоль; Пример 1, стадия Н), 2-ацетоксикусусная кислота (0,647 г, 5,48 ммоль), BOP-Cl (1,39 г, 5,48 ммоль) и триэтиламин (1,82 мл, 13,0 ммоль) помещают в ДХМ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 час, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95 CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамида (0,400 г, выход 53%).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-ацетамид (0,200 г, 0,694 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (0,417 г, 2,08 ммоль) и ДИЭА (0,363 мл, 2,08 ммоль) помещают в n-BuOH (2 мл) и нагревают до 140°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-75% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гидроксиацетамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,220 г, выход 68%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-гидроксиацетамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,220 г, 0,470 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при

перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамида гидрохлорида (0,045 г, выход 22%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,20 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,54-1,51 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 368, 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 96

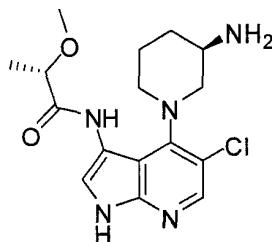


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамид

Стадия А: Раствор (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,200 г, 0,547 ммоль; Пример 91, стадия А) в NMP (2 мл), 2-метоксихлорангидрид уксусной кислоты (0,302 мл, 3,28 ммоль) и триэтиламин (0,533 мл, 3,83 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-метоксиацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,185 г, выход 77%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-(2-метоксиацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,185 г, 0,422 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида гидрохлорида (0,170 г, выход 98%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,10 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,49-3,46 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,27-3,13 (м, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 338 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 97



(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)-2-metoxypipranamide

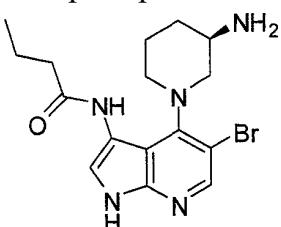
Стадия А: Раствор (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-

10 ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,200 г, 0,547 ммоль; Пример 91, стадия А) в NMP (2 мл), (S)-2-метоксипропановую кислоту (0,310 мл, 3,28 ммоль), BOP-Cl (0,835 г, 3,28 ммоль) и триэтиламин (0,533 мл, 3,83 ммоль) перемешивают в течение 18 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде) с получением продукта трет-бутил-(R)-1-(5-хлор-3-((S)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,190 г, выход 77%).

20 Стадия В: трет-Бутил-(R)-1-(5-хлор-3-((S)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,190 г, 0,420 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage 25 SP4, C-18 25M+, 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в воде). Затем полученный продукт растворяют в

минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (0,100 г, выход 56%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $400 \text{ МГц}, \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,46 9s, 1H), 4,05-3,99 (к, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,81-1,77 (м, 1H), 1,72-1,67 (м, 1H), 1,53-1,50 (м, 1H). ЖКХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 352 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

35 Пример 98



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-il)бутирамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (7,84 г, 39,12 ммоль) и N,N-дизопропилэтиламин (5,06 г, 6,82 мл, 39,12 ммоль) добавляют к раствору 5-бromo-4-45 фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (3,00 г, 13,04 ммоль; Пример 1, стадия Н) в NMP (32 мл). Полученную смесь нагревают до 120°C на масляной бане в атмосфере азота в течение 18 час. Неочищенную реакционную смесь используют на следующей стадии. ЖКХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным

зарядом) соотношение массы и заряда 410 (M+H)+; время удерживания = 3,32 мин.

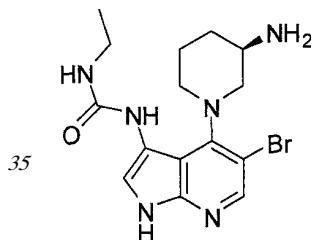
Стадия В: Бутирилхлорид (234 мг, 2,19 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) прибавляют по каплям к раствору (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (150 мг, 0,366 ммоль) и триэтиламина (259

5 мг, 0,357 мл, 2,56 ммоль) в NMP (0,900 мл), охлажденному на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Смесь разбавляют ТГФ (10 мл), обрабатывают 2 н водным раствором LiOH (3 мл) и перемешивают в течение 1 час. ТГФ выпаривают. Остаток перемешивают водой (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и

10 упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-бутирамидо-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (176 мг, выход 100%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 482,1, 382, 380 (M+H)+; время удерживания = 3,80 мин.

15 Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-бутирамидо-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (176 мг, 0,366 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час. Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% 20 CH<sub>3</sub>CN в воде, 16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бутирамида (110 мг, выход 66%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 25 8,27 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,52-3,23 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,38 (т, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,78-1,60 (м, 3H), 1,58-1,42 (м, 1H), 0,97 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 380, 383,1 (M+H)+; время удерживания = 2,38 мин.

### Пример 99



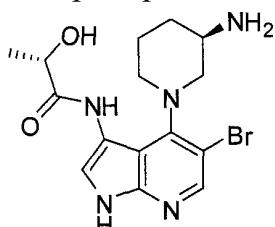
(R)-1-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3- этилмочевина

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,150 г, 0,366 ммоль; Пример 98, стадия А) помещают в смесь NMP/пиридин (1:1, общий объем 2 мл). Затем добавляют изоцианатоэтан (0,146 мл, 1,83 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 5:95 ACN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-этилуреидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,130 г, выход 74%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-этилуреидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,130 г, 0,270 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при

комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Затем остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% ACN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-1-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3-этилмочевины гидрохлорида (0,100 г, выход 81,5%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,27 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,57-1,55 (м, 1H), 0,94-0,90 (м, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 381, 383 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 100



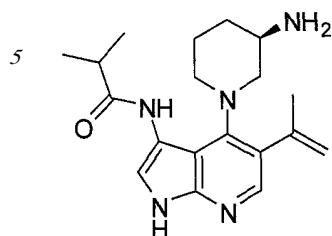
(S)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,200 г, 0,487 ммоль; Пример 98, стадия А), (S)-2-ацетоксипропановую кислоту (0,386 г, 2,92 ммоль), BOP-Cl (0,745 г, 2,92 ммоль) и триэтиламин (0,679 мл, 4,87 ммоль) помещают в ДХМ (6 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (6 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,120 г, выход 51%).

Стадия В: трет-Бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,120 г, 0,249 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамида HCl (0,070 г, 62% выход) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,20 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 4,37-4,32 (к, 1H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,16-3,13 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,54-1,51 (м, 1H), 1,35-1,33 (д, 3H).

ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 382, 384 ( $M+H$ )+.

Пример 101

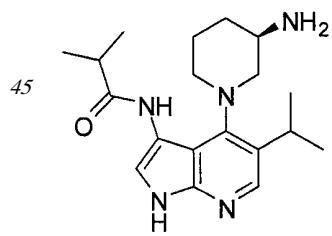


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Стадия А: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (174 мг, 1,03 ммоль), PS-палладий тетракис (470 мг, 0,0517 ммоль, 0,10 ммоль/1 г) и 2 н раствор натрия карбоната (775 мкл, 1,55 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-5-бром-4-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилату (300 мг, 0,517 ммоль; Пример 81, стадия А) в дегазированном диоксане (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 120°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час при облучении микроволнами. Добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (174 мг, 1,03 ммоль) и 2 н раствор натрия карбоната (775 мкл, 1,55 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 120°C, выдерживают при этой температуре в течение еще 2 час. Реакционную смесь затем охлаждают и фильтруют. Фильтрат разбавляют ДХМ, промывают водой. Фракции разделяют. Органическую фракцию сушат ( $MgSO_4$ ) и упаривают, полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-100%  $CH_3CN$  в воде) с получением (R)-трет-бутил-4-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (141 мг, выход 50%) в виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-4-(трет-бутоxикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (20 мг, 0,0369 ммоль) помещают в ТФУ (2 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривают и снова растворяют в 10% MeOH в ДХМ. Полученный раствор прибавляют по каплям при перемешивании к 2 М раствору HCl в эфире. Далее реакционную смесь упаривают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (13,8 мг, выход 90%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  11,96 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,21 (ш с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,20-3,05 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,14 (дд, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 342,1 ( $M+H$ )+; время удерживания = 2,13 мин (Метод 3).

Пример 102



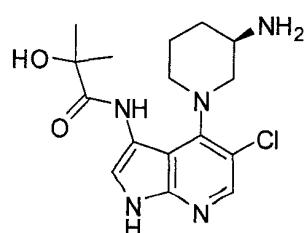
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) изобутирамид

(R)-трет-Бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-изобутирамидо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (125 мг, 0,231 ммоль;

5 Пример 101, стадия А), Pd/C (123 мг, 0,115 ммоль) и этанол (5 мл) помещают в атмосферу водорода с давлением приблизительно 1-2 атм (баллон) в течение 24 час. Затем добавляют еще 0,5 экв. Pd/C (61,5 мг, 0,058 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение еще 16 час. Реакционную смесь фильтруют, упаривают и полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Gilson, C-18, 0-95% CH<sub>3</sub>CN в воде,

10 содержащей 0,1% ТФУ). Далее продукт растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и добавляют по каплям к 2 М раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (29,1 мг, выход 30%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,07 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,21 (м, 2H), 15 3,09 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,15 (т, 6H), 1,11 (дд, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 344,2 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,26 мин (Метод 3).

20 Пример 103



25 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид

Стадия А: Раствор 1-хлор-2-метид-1-оксопропан-2-ила ацетата (540 мг, 0,469 мл, 3,28

30 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляют по каплям к раствору (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (200 мг, 547 ммоль; Пример 91, стадия А) и триэтиламина (387 мг, 0,533 мл, 3,83 ммоль) в NMP (15 мл), охлажденному на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Добавляют ТГФ (10 мл). Смесь обрабатывают 2 н водным

35 раствор LiOH (10 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-75% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объема колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропанамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (221 мг, водный раствор 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 452, 454 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,44 мин.

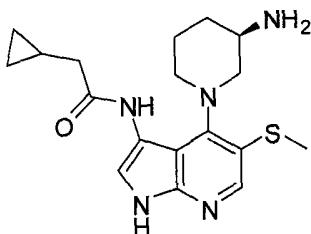
40 Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропанамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (221 мг, 0,489 ммоль) перемешивают в трифторуксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час.

45 Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки).

Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-

<sup>5</sup> метилпропанамида гидрохлорида (103 мг, выход 50%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,05 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 3,64-3,48 (м, 2H), 3,53-3,22 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 2H), 1,56-1,44 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,35 (с, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 352,1, 354,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,02 мин.

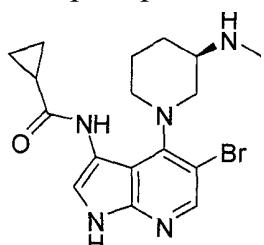
#### Пример 104



<sup>15</sup> (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-циклогексилацетамид

(R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-циклогексилацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (225 мг, 0,457 ммоль; Пример 58, стадия В) растворяют в ТГФ (25 мл) и охлаждают до -78°C. Медленно прибавляют MeLi (1142 мкл, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Медленно прибавляют н-бутиллитий (366 мкл, 0,914 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, и затем добавляют 1,2-диметилдисульфан (129 мг, 1,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, и затем гасят водой. Реакционную смесь экстрагируют несколько раз ДХМ. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Gilson, C-18, 0-95% CH<sub>3</sub>CN в воде, содержащей 0,1% ТФУ). Далее продукт растворяют в 10% MeOH в ДХМ (2 мл) и прибавляют по каплям к 2 М раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-циклогексилацетамида гидрохлорида (45 мг, выход 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,96 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,08-2,96 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (д, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 2H), 0,83 (м, 1H), 0,37 (м, 2H), 0,01 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 360,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,19 мин (Метод 3).

#### Пример 105



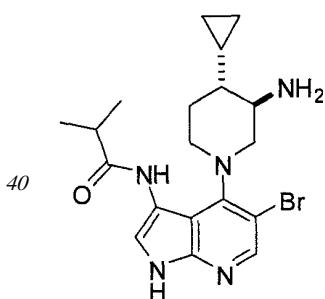
<sup>40</sup> (R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексилацетамид

Стадия А: В круглодонную колбу объемом 250 мл помещают 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (1,00 г, 4,35 ммоль; Пример 1, стадия Н), (R)-трет-бутилметил(пиперидин-3-ил)карбамат (1,86 г, 8,69 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,27 мл, 13,0 ммоль) и NMP (10,8 мл). Азот пропускают сквозь смесь в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при 125°C (масляная баня) при положительном давлении азота в течение 20 час с получением неочищенного (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата.

Стадия В: Раствор (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата (305 мг, 0,7188 ммоль) в NMP (3 мл) охлаждают до 0°C, и добавляют пиридин (1,5 мл). Затем смесь обрабатывают по каплям циклопропанкарбонилхлоридом (195,7 мкл, 2,156 ммоль) и перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2 M LiOH·H<sub>2</sub>O (4 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре. После прохождения 48 час, смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают водой (3×20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упариваю под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, 15-85% CH<sub>3</sub>CN в воде, 35 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата гидрохлорида (127 мг, выход 36%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата (125 мг, 0,254 ммоль) в неразведенной ТФУ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и упаривают под вакуумом. Маслянистый остаток растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и упаривают из CH<sub>3</sub>CN (5 мл) с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (90 мг, выход 76%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,81 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,21-9,01 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,48-3,22 (м, 3H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,57 (т, 3H), 2,27-2,21 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,55-1,43 (м, 1H), 0,83 (д, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 392,1, 394,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 106



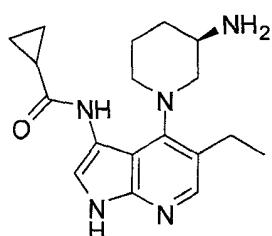
N-(4-(транс-3-Амино-4-циклопропилпиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Смесь N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид (0,20 г, 0,67 ммоль; Пример 15, стадия А), трет-бутил-транс-4-циклопропилпиперидин-3-илкарбамат (0,48 г, 2,00 ммоль; Пример К) и ДИЭА (0,35 мл, 2,00 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивают при 146°C (баня) for 20 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют

в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки).

Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением N-(4-(транс-3-амино-4-циклопропилпиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,17 г, 52%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,21 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,52 (м, 1H), 1,16 (м, 1H), 1,07 (т, 6H), 0,77 (м, 1H), 0,39 (м, 1H), 0,14 (м, 1H), 0,11 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 420 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 107



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-этил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

Стадия А: ди-трет-Бутил-дикарбонат (150 мг, 0,687 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,172

ммоль) и триэтиламин (174 мг, 0,239 мл, 1,72 ммоль) добавляют к раствору (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамида)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) пиперидин-3-илкарбамата (274 мг, 0,573 ммоль; Пример 29, стадия В) в безводном дихлорметане (6 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 час. Смесь упаривают. Остаток переносят в EtOAc, промывают водой (3×10 мл) и солевым раствором (3×10 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат упаривают при сниженном давлении, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-95% CH ди-трет-бутил-дикарбонат (150 мг, 0,687 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,172 ммоль) и триэтиламин (174 мг, 0,239 мл, 1,72 ммоль) CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклопропанкарбоксамида)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (237 мг, выход 35 71%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,03 (ш с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 3,93-3,73 (м, 1H), 3,67-3,45 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 1H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,63 (с, 9H), 1,60 (с, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,22-1,05 (м, 2H), 1,03-0,85 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 580 (M+2H)<sup>+</sup>; время удерживания = 4,53 мин.

Стадия В: Раствор (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)

45 пиперидин-1-ил)-3-(циклопропанкарбоксамида)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,346 ммоль), калия трифттор(винил)бората (60 мг, 0,449 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dpff) дихлорметановый аддукт (31 мг, 0,038 ммоль) и триэтиламин (39 мг, 0,053 мл, 0,38 ммоль) в этаноле (6 мл) нагревают до 100°C в атмосфере азота, выдерживая

при этой температуре в течение 18 час. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают при сниженном давлении. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-винил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (64 мг, выход 35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 526 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 4,53 мин.

Стадия С: 10% Pd/C (65 мг, 0,061 ммоль) прибавляют к раствору (R)-трет-бутил-4-(3-

(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-винил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (64 мг, 0,12 ммоль) в этаноле (6 мл). Смесь перемешивают в атмосфере водорода (баллон) в течение 3,5 час. Смесь фильтруют сквозь слой броунмиллерита, промывают метанолом и фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (29,4 мг, выход 46%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 528 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 4,37 мин.

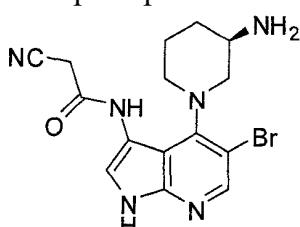
Стадия D: (R)-трет-Бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-

(циклогексанкарбоксамидо)-5-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (29 мг, 0,056 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в трифтруксусной кислоте (1,5 мл) в течение 1,5 час. Кислоту удаляют под вакуумом, и остаток очищают флегмой хроматографией C-18 (12M+), модуль Biotage SP4, элюация с градиентом 2-50% CH<sub>3</sub>CN в воде (16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)

циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (22 мг, выход 98%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,27 (ш с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,40 (ш с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 1H), 3,32-3,10 (м, 3H), 2,78 (к, 2H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H), 1,22 (т, 3H), 0,90-0,75 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 328,1, 329,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,28 мин.

### Пример 108



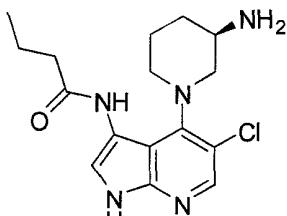
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-цианоацетамид

Стадия А: 2-Цианоуксусную кислоту (0,332 г, 3,90 ммоль), BOP-Cl (0,993 г, 3,90 ммоль) и триэтиламин (1,02 мл, 7,31 ммоль) прибавляют к раствору (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,200 г, 0,487 ммоль;

Пример 98, стадия А) в NMP (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов, затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95%  $CH_3CN$  в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-цианоацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,06 г, выход 26%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-цианоацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,050 г, 0,10 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-50%  $CH_3CN$  в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании 1 М раствор  $HCl$  в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-цианоацетамида гидрохлорида (0,035 г, выход 74%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 2H), 2,10-2,07 (м, 1H), 1,83-1,79 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 377, 379 ( $M+H$ )+.

#### Пример 109



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)бутирамид

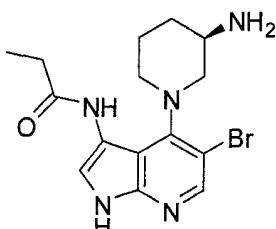
Стадия А: Бутирилхлорид (350 мг, 3,28 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) прибавляют по каплям к раствору (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (200 мг, 0,547 ммоль; Пример 91, стадия А) и триэтиламина (387 мг, 0,533 мл, 3,83 ммоль) в NMP (1,0 мл), охлажденному на ледяной бане. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, Смесь разбавляют ТГФ (10 мл), обрабатывают 2 н водным раствором  $LiOH$  (3 мл) и перемешивают в течение 1 часа. ТГФ выпаривают, остаток смешивают с водой (20 мл) и экстрагируют  $EtOAc$  (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80%  $CH_3CN$  в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-бутирамидо-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (221 мг, выход 93%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336,1, 436,1 ( $M+H$ )+; время удерживания = 3,75 мин.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(3-бутирамидо-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (221 мг, 0,507 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час. Растворитель выпаривают под вакуумом, и

остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-50% CH<sub>3</sub>CN в воде, 16 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и прибавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O.

Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)бутирамида (153 мг, 74% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,83 (ш с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,35 (ш с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,45-3,30 (м, 2H), 3,27-3,04 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,72-1,59 (м, 3H), 1,59-1,39 (м, 1H), 0,96 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336,1, 338,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,38 мин.

### Пример 110



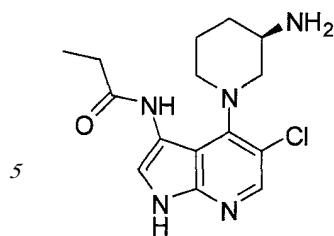
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пропионамид

Стадия А: ДХМ (2 мл), пиридин (0,5 мл) и пропионилхлорид (0,180 г, 1,95 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (0,200 г, 0,487 ммоль; Пример 98, стадия А) в NMP (3 мл).

Далее реакционную смесь перемешивают в течение 1 час при комнатной температуре. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта. Очистка обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ACN в воде) дает продукт, (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,120 г, выход 52,8%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,150 г, 0,322 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости), и прибавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пропионамида гидрохлорида (0,110 г, выход 77,9%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,24 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,42-2,37 (к, 2H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,10-1,06 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366, 368 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 111

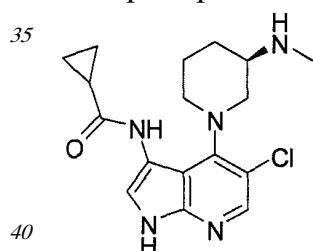


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)  
пропионамид

Стадия А: ДХМ (2 мл) и пиридин (1 мл) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (0,3 г, 0,820 ммоль; Пример 91, стадия А) в NMP (2 мл), и затем добавляют пропионилхлорид (0,228 г, 2,46 ммоль). Далее реакционную смесь перемешивают в течение 1 час при комнатной температуре, и затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Очистка неочищенного продукта обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-95% ACN в воде) дает продукт, (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,220 г, выход 63,6%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,22 г, 0,521 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ACN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пропионамида гидрохлорида (0,190 г, выход 92,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,54-3,37 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,42-2,37 (к, 2H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,10-1,06 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 322 ( $\text{M}+\text{H}$ )+.

### Пример 112



(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)  
циклогексанкарбоксамид

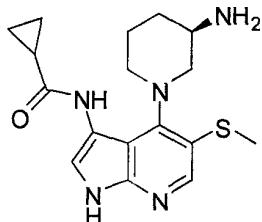
Стадия А: 5-Хлор-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,60 г, 3,2 ммоль; Пример 8, стадия D), (R)-трет-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамат (2,1 г, 9,7 ммоль) и ДИЭА (1,7 мл, 9,7 ммоль, d 0,742) помещают в NMP (6 мл) и нагревают до 120°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и неочищенный раствор (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата в NMP используют

на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: Пиридин (1 мл) и циклопропанкарбонилхлорид (0,413 г, 3,95 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамату (0,300 г, 0,790 ммоль) в NMP (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), органическую фракцию отделяют, сушат, фильтруют и упаривают. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата (0,170 г, выход 48%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамат (0,150 г, 0,335 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (0,120 г, выход 85%) в виде твердого вещества.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,12 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 1H), 1,82-1,67 (м, 3H), 1,56-1,53 (м, 1H), 0,91-0,80 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 348 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 113

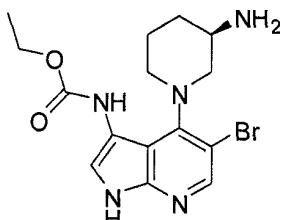


(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

(R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (820 мг, 1,71 ммоль; Пример 15, стадия В) растворяют в ТГФ (35 мл) и охлаждают до -78°C. Медленно прибавляют MeLi (4285 мкл, 6,86 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Медленно прибавляют н-бутиллитий (1714 мкл, 4,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 мин. Затем добавляют 1,2-диметилдисульфан (646 мг, 6,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, и затем гасят водой. Водную фракцию экстрагируют несколько раз ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой флем-хроматографией C-18 (препартивная ЖХ Gilson, элюция с градиентом 5-95% воды в CAN, содержащем 0,1% ТФУ в течение 20 мин). Полученное твердое вещество растворяют в ТФУ (2 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Реакционную смесь затем упаривают, остаток

растворяют в 10% MeOH в ДХМ и добавляют при перемешивании 2 М раствор HCl в эфире. Упаривание дает (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорид (177 мг, выход 24,7%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,10 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,86-1,53 (м, 4H), 0,92-0,77 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 346,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 1,97 мин (Метод 3).

Пример 114

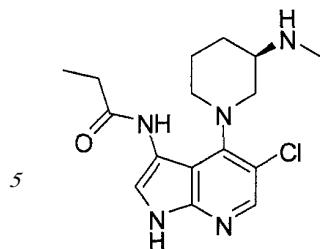


(R)-Этил 4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамат  
Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)

пиперидин-3-илкарбамат (0,200 г, 0,487 ммоль; Пример 98, стадия А) и триэтиламин (0,204 мл, 1,46 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл), с последующим добавлением диэтилдикарбоната (0,237 г, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Далее реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(этоксикарбониламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил) пиперидин-3-илкарбамата (0,130 г, выход 55%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(этоксикарбониламино)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,120 г, 0,249 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-этил 4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-илкарбамат гидрохлорида (0,090 г, выход 79%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,23 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,11-4,06 (к, 2H), 3,78-3,75 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,40-3,43 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 1H), 1,19-1,16 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 382, 384 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 115

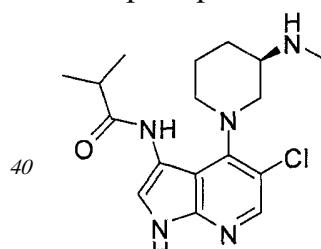


(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил) пропионамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)  
 10 пиперидин-3-ил(метил)карбамат (0,300 г, 0,790 ммоль; Пример 112, стадия А) в смеси NMP (2 мл), пиридина (1 мл) и пропионилхлорида (0,365 г, 3,95 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный раствор LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), и органическую фракцию отделяют, сушат, фильтруют и  
 15 упаривают. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамата (0,160 г, выход 46%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-пропионамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамат (0,180 г, 0,413 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пропионамида  
 20 гидрохлорида (0,150 г, выход 89%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,13 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,42-2,37 (к, 2H), 1,15-2,13 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 2H), 1,10-1,06 (т, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336 (M+H)<sup>+</sup>.  
 25

Пример 116



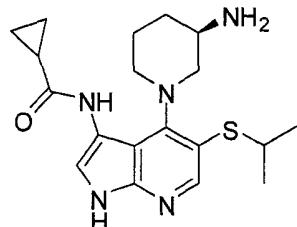
(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

Стадия А: Пиридин (1 мл) и изобутирилхлорид (0,421 г, 3,95 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамату (0,300 г, 0,790 ммоль; Пример 112, стадия А) в NMP (2 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3

М водный LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), органическую фракцию отделяют, сушат, фильтруют и упаривают. Неочищенный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-  
5 бутил-1-(5-хлор-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил (метил)карбамата (0,180 г, выход 51%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-изобутирамидо-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил(метил)карбамат (0,180 г, 0,400 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь  
10 перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и  
15 прибавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-хлор-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (0,150 г, выход 89%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,16 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,69-2,65  
20 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,82-1,78 (м, 1H), 1,64-1,51 (м, 2H), 1,12-1,08 (м, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 350 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 117

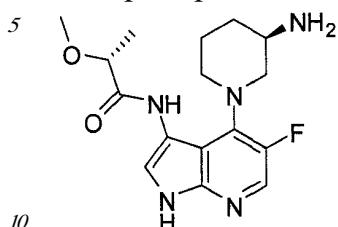


30 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(изопропилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамид

(R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(цикlopентанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (150 мг, 0,314 ммоль; Пример 29, стадия В), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилfosфин) (18,1 мг, 0,0314 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (14,4 мг, 0,0157 ммоль), пропан-2-тиол (71,6 мг, 0,941 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (109 мкл, 0,627 ммоль) помещают в диоксан (1 мл) и нагревают до 150°C, выдерживая при этой температуре при облучении микроволнами в течение 2 час. ДХМ и вода затем добавляют к реакционной смеси. Фракции разделяют, и органическую фракцию промывают 1 М раствором NaOH. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде). Далее продукт растворяют в ТФУ (2 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь упаривают, полученный остаток растворяют в 10% MeOH в ДХМ и затем прибавляют по каплям при перемешивании к 2 М раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(изопропилтио)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамида гидрохлорида (72 мг, выход 51%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,21 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,91 (д, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,52 (д, 1H), 3,27-3,09 (м, 3H), 2,15 (м,  
45 1H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H).

1H), 1,81-1,70 (м, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,08 (дд, 6H), 0,94-0,80 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 374,1 (M+H)+; время удерживания = 2,38 мин (Метод 3).

Пример 118



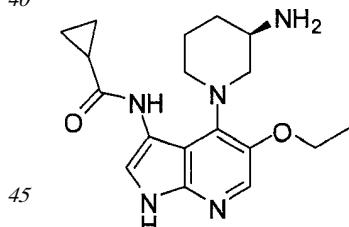
(R)-N-(4-((R)-3-Aминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид

Стадия А: ТЭА (0,82 мл, 5,91 ммоль) добавляют к смеси 4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,20 г, 1,18 ммоль; Пример 13, стадия С), (R)-2-метоксипропановой кислоты (0,25 г, 2,37 ммоль) и BOP-Cl (0,60 г, 2,37 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н раствор LiOH (3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляют воду (10 мл) и этилацетат (30 мл).

Органическую фракцию отделяют, промывают солевым раствором, сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (смесь гексан/этилацетат, 1:2) с получением (R)-N-(4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида (0,21 г, 70%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Смесь (R)-N-(4,5-дифтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида (0,21 г, 0,82 ммоль), (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (0,33 г, 1,65 ммоль) и ДИЭА (0,43 мл, 2,47 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемешивают при 140°C (баня) в течение 12 час. Растворитель удаляют, остаток растворяют в этилацетате (20 мл), промывают водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушат (натрия сульфат) и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, градиент 10-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки). Выделенный продукт растворяют в ДХМ (2 мл), и добавляют ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Растворитель удаляют. Остаток растворяют в ДХМ (1 мл), и добавляют 2 н HCl в эфире (3 мл). Полученное твердое вещество собирают с получением (R)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (0,31 г, 93%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,08 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,30 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,33 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 336 (M+H)+.

Пример 119



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-этокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: втор-Бутиллитий (27 мл, 38 ммоль; 1,4 М в циклогексане) прибавляют по

5 каплям к 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (5,0 г, 17 ммоль; Пример 1, стадия D) в ТГФ (200 мл) при -78°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Быстро добавляют (1S)-(+)-(10-камфорсульфонил)оксазиридин (9,4 г, 41 ммоль) в ТГФ (40 мл), и реакционную смесь перемешивают при -78°C, выдерживая

10 при этой температуре в течение 30 мин. Добавляют насыщенный раствор аммония хлорида (50 мл), и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. После прохождения 1 час, водную фракцию экстрагируют AcOEt, сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают до получения твердого вещества, которое растирают с эфиров. Твердое вещество (в основной, камфорный побочный продукт) отфильтровывают, фильтрат

15 упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, вода/ACN 40/60->0/100, 12 объемов колонки) с получением 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ола (2,6 г, выход 49%) в виде пасты.

Стадия В: Калия карбонат (3,49 г, 25,3 ммоль) и бромэтан (1,10 г, 10,1 ммоль) прибавляют к 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-олу (2,6 г, 8,43 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь нагревают до 60°C в закупоренной пробирке в течение 24 час, и затем фильтруют. После упаривания, фильтрат очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, вода/ACN, 90/10->10/90, 20 объемов колонки) с получением 5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (360 мг, выход 12%) в виде твердого вещества.

Стадия С: Холодную (от приблизительно 0 до приблизительно 5°C) дымящую азотную кислоту (10 мл) прибавляют к 5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (340 мг, 0,944 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 15 мин, и затем добавляют лед. Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением 5-этокси-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (165 мг, выход 78%) в виде твердого вещества.

Стадия D: Олова хлорид (674 мг, 3,55 ммоль) прибавляют к 5-этокси-4-фтор-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (160 мг, 0,711 ммоль) в 6 н HCl (5 мл) при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C, и затем реакционную смесь перемешивают при температуре от 0 до приблизительно 5°C в течение 2 час. Раствор нейтрализуют добавлением 6 н раствора NaOH, и затем экстрагируют смесью CHCl<sub>3</sub>/ИПА (3:1).

Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают с получением 5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (120 мг, выход 86%) в виде твердого вещества.

Стадия Е: Циклопропанкарбонилхлорид (63,1 мкл, 0,676 ммоль) прибавляют по каплям к 5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (120 мг, 0,615 ммоль) в пиридине (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 5°C, выдерживая при этой температуре в течение 2 час, и затем упаривают до сухого состояния. Добавляют воду (10 мл), и экстрагируют смесью CHCl<sub>3</sub>/ИПА (3:1). Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают с получением N-(5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида (90 мг, выход 55%) в виде твердого вещества.

Стадия F: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (205 мг, 1,0 ммоль) прибавляют к N-(5-этокси-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамиду (90 мг, 0,34 ммоль) в н-бутаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. После охлаждения и упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, вода/ACN 90/10->10/90, 30 объемов колонки) с получением (R)

-трет-бутил-1-(3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-этокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (39 мг) в виде твердого вещества.

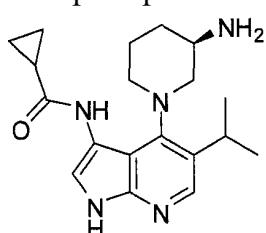
Стадия G: ТФУ (3 мл) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-этокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (39 мг, 0,088 ммоль),

и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин.

После упаривания, остаток растворяют в MeOH (0,5 мл) и прибавляют к 2 н раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество собирают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-этокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (28 мг, выход 93%) в виде твердого вещества.

<sup>10</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,80 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,25 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,05 (к, 2H), 3,68-3,12 (м, 4H), 2,06-1,45 (м, 5H), 1,36 (т, 3H), 1,02 (т, 1H), 0,80-0,70 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 344,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 120



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (436 мг, 2,59 ммоль), PS-тетракис(трифенилfosфин)палладий (786 мг, 0,0864 ммоль, 0,10 ммоль/1 г) и 2 н раствор натрия карбоната (1296 мкл, 2,59 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-5-бром-4-(трет-бутилкарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклогексанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилату (500 мг, 0,864 ммоль; Пример 107, стадия А) в дегазированном диоксане (1 мл). Реакционную смесь нагревают до 120°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час при облучении микроволнами. Далее реакционную смесь нагревают до 150°C, выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтруют и экстрагируют ДХМ. Органическую фракцию упаривают и полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Gilson, C-18, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-циклогексанкарбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (236 мг, выход 62%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(3-(циклогексанкарбоксамидо)-5-(проп-1-ен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (236 мг, 0,53 ммоль), 2,2,2-трифторацетат (290 мг, 0,524 ммоль) и 10% Pd/C (558 мг, 0,524 ммоль) помещают в этанол (10 мл). Далее реакционную смесь гидрогенизируют при давлении водорода приблизительно 1-2 атм (баллон) при комнатной температуре в течение 18 час.

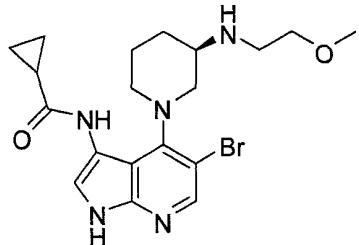
Реакционную смесь фильтруют сквозь слой броунмиллерита и упаривают. Остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Gilson, C-18, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде).

Далее продукт растворяют в ТФУ и перемешивают в течение 15 мин. Реакционную смесь упаривают, полученный остаток растворяют в 10% MeOH в ДХМ и добавляют при перемешивании к 2 М раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают, и полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Gilson, C-18, 0-60% CH<sub>3</sub>CN в воде). Далее продукт растворяют в 10% MeOH в ДХМ и добавляют при

перемешивании к 2 М раствору HCl в эфире. Реакционную смесь упаривают с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-изопропил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (21 мг, выход 10%) в виде твердого вещества.

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,07 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 3,57 (д, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,30-3,05 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 1,77 (м, 3H), 1,53 (м, 1H), 1,16 (д, 6H), 0,93-0,82 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 342,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,37 мин (Метод 3).

### Пример 121



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(2-метоксиэтиламино)пиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илциклогексанкарбоксамид

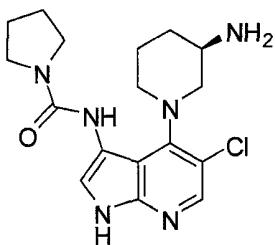
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)

циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (0,100 г, 0,222 ммоль; Пример 29, стадия С), 1-бром-2-метоксиэтан (0,0246 мл, 0,266 ммоль) и ДИЭА (0,154 мл, 0,887 ммоль, d 0,742) помещают в ДМФА (2 мл) и нагревают до 80°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 час. Далее реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc.

Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, G-18 25M+, 20-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-метоксиэтиламино)пиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида (0,03 г, 30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,23 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 3H), 3,28-3,11 (м, 5H), 3,18 (с, 3H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,82-1,61 (м, 4H), 0,90-0,82 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 436, 438 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 122



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пирролидине-1-карбоксамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (1619 мг, 8,08 ммоль) прибавляют к смеси 5-хлор-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амина (500 мг, 2,69 ммоль; Пример 8, стадия D) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1408 мкл, 8,08 ммоль) в NMP (6,75 мл). N<sub>2</sub> пропускают сквозь смесь в течение 5 мин, и реакционную смесь перемешивают

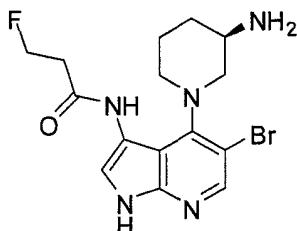
при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 24 час. Смеси дают остыть, разбавляют 20% EtOAc/Et<sub>2</sub>O (200 мл) и промывают водой (5×50 мл). Органическую фракцию затем сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают под вакуумом с получением неочищенного (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: Ди(1H-имидазол-1-ил)метанон (2185 мг, 13,5 ммоль) прибавляют при перемешивании к раствору неочищенного (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (986 мг, 2,70 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре. После прохождения 18 час, реакционную смесь упаривают под вакуумом. Полученный остаток растворяют в EtOAc (100 мл), промывают водой (4×20 мл) и солевым раствором (!×20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-85% CH<sub>3</sub>CN в воде). Продукт экстрагируют из водной фракции в EtOAc (3×50 мл).

Объединенные органические фракции промывают водой (2×10 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(пирролидине-1-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (920 мг, выход 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 463,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: Раствор (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(пирролидин-1-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (130 мг, 0,281 ммоль) в неразведенной ТФУ (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, и затем ТФУ удаляют под вакуумом. Полученный маслянистый остаток растворяют в CH<sub>3</sub>OH (5 мл) и упаривают из CH<sub>3</sub>CN (2×5 мл) с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пирролидине-1-карбоксамида гидрохлорида (112 мг, выход 91%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 1,68 (ш с, 1H), 8,25 (с, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 4H), 3,34-3,22 (м, 3H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 4H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,67-1,41 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 363 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 123



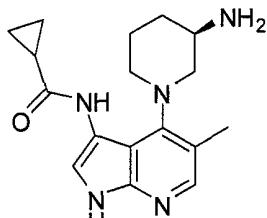
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-фторпропанамид

Стадия А: (R)-трет-Бутил-1-(3-амино-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,280 г, 0,682 ммоль; Пример 98, стадия А), 3-фторпропановую кислоту (0,314 г, 3,41 ммоль), BOP-Cl (0,869 г, 3,41 ммоль) и триэтиламин (0,761 мл, 5,46 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают в течение 1 час. Затем добавляют 3

М водный раствор LiOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95%  $CH_3CN$  в воде) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторпропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (0,050 г, выход 15%).

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-фторпропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (50 мг, 0,103 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Затем остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50%  $CH_3CN$  в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением продукта (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3-фторпропанамида гидрохлорида (0,018 г, выход 38%) в виде твердого вещества.  $^1H$  ЯМР ( $400$  МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,32-3,29 (м, 1H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,85-2,84 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,79-1,76 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 1H), 1,56-1,53 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 384, 386 ( $M+H$ )+.

#### Пример 124



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: Триэтиламин (551 мкл, 3,96 ммоль) прибавляют при комнатной температуре к суспензии соли (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (357 мг, 0,791 ммоль; Пример 29, стадия С) в  $CH_2Cl_2$  (15 мл). Полученный раствор обрабатывают ди-трет-бутил-дикарбонатом (363 мг, 1,66 ммоль), затем N,N-диметилпиридин-4-амином (9,67 мг, 0,0791 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре. После прохождения 18 час, смесь разбавляют  $CH_2Cl_2$  (100 мл) и промывают водой (3×20 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и упаривают под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (Biotage, 40S+, 20% EtOAc/гексан) с получением (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутилкарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклогексанкарбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (173 мг, выход 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 578,1, 580,1 ( $M+H$ )+.

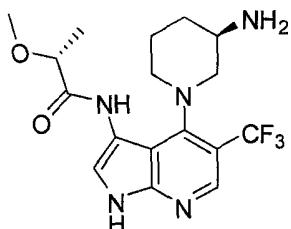
Стадия В: Раствор (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутилкарбониламино)

пиперидин-1-ил)-3-(циклопропанкарбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (175 мг, 0,303 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре обрабатывают калия карбонатом (107 мг, 0,771 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31,5 мг, 0,0272 ммоль) и 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триохатриборинаном (34,2 мг, 0,272 ммоль). N<sub>2</sub> пропускают сквозь смесь в течение 5 мин, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 час в атмосфере N<sub>2</sub>. Далее смесь разбавляют EtOAc (20 мл) и промывают водой (1×5 мл). Органическую фракцию отделяют, сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают под вакуумом. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 40-95% CH<sub>3</sub>CN в воде, 24 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (86 мг, выход 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 514,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: ТФУ (3 мл) прибавляют к твердому (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)-3-(циклопропанкарбоксамидо)-5-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,14 ммоль), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ТФУ удаляют под вакуумом, и полученный маслянистый остаток растворяют в MeOH (1 капля) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл).

Полученный раствор обрабатывают 2 М HCl в эфире (3 мл). Полученный осадок упаривают под вакуумом и остаток упаривают из CH<sub>3</sub>CN (3×5 мл) и сушат под глубоким вакуумом в течение 24 час с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (48 мг, выход 91%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,27 (ш с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,38 (ш с, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,44-3,29 (м, 2H), 3,26-3,16 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 0,88-0,79 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 314 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 125



(R)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид

Стадия А: Триэтиламин (430 мг, 0,592 мл, 4,25 ммоль) медленно добавляют к смеси 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (200 мг, 0,849 ммоль; Пример 12, стадия G), (R)-2-метоксипропановой кислоты (106 мг, 1,02 ммоль) и бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорида (238 мг, 0,934 ммоль) в безводном дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 час. Смесь упаривают, и остаток перемешивают в ТГФ (5 мл) и обрабатывают водой (20 мл). Твердое вещество отделяют, собирают фильтрацией и промывают водой, затем сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропан-амида (263 мг, выход 96%) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,49 (ш с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 3,93 (к, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,36 (д, 3H).

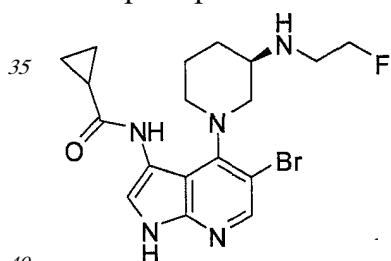
Стадия В: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (456 мг, 2,28 ммоль) и N,N-дизопропилэтиламин (294 мг, 0,396 мл, 2,28 ммоль) прибавляют к суспензии (R)-N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида (244 мг, 0,759 ммоль) в н-BuOH (3 мл). Полученную смесь нагревают в закупоренной пробирке в атмосфере азота до 160°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час. Охлажденную смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc (3×20 мл).

Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют, и фильтрат упаривают до состояния масла, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-80% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением трет-бутил-(R)-1-(3-((R)-2-метоксипропанамидо)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (151 мг, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 386,1, 486,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,85 мин.

Стадия С: (R)-1-(3-((R)-2-Метоксипропанамидо)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (152 мг, 0,292 ммоль) перемешивают в трифтторуксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час.

Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 10-60% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (76 мг, 53% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,54 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 4,03-4,0 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,43-3,33 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,42 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 386, 387 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,30 мин.

### Пример 126

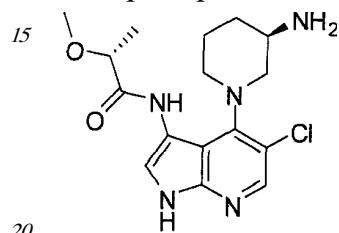


(R)-N-(5-Бром-4-(3-(2-фторэтиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамид

(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (0,112 г, 0,248 ммоль; Пример 29, стадия С), 1-бром-2-фторэтан (0,0222 мл, 0,298 ммоль) и ДИЭА (0,173 мл, 0,993 ммоль, d 0,742) помещают в ДМФА (2 мл) и нагревают до 80°C, выдерживают при этой температуре в течение 36 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фракции сушат

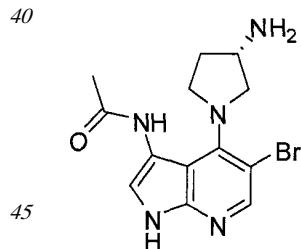
(MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-50% воды в ACN). Затем продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-фторэтиламино)пиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (0,018 г, выход 15%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,23 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,69-4,67 (м, 1H), 4,56-4,55 (м, 1H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 1H), 3,42-3,16 (м, 5H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 3H), 1,57-1,55 (м, 1H), 0,90-0,80 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 424, 426 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 127



NMP (4 мл), ДИЭА (2,47 г, 19,1 ммоль), (R)-2-метоксипропановую кислоту (1,42 г, 13,7 ммоль) и BOP-Cl (3,48 г, 13,7 ммоль) добавляют к раствору неочищенного (R)-трет-бутил-1-(3-амино-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (1,00 г, 2,73 ммоль; Пример 91, стадия А) в NMP (3,3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют 3 M LiOH (25 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Воду и ДХМ добавляют к реакционной смеси и фракции разделяют. Органическую фракцию сушат, фильтруют и упаривают. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 40M+, 5-95% воды в ACN) с получением (R)-N-(4-(R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (655 мг, выход 56%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,03 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,99 (к, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,29 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,34 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 352,0 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,28 мин (Метод 3).

### Пример 128



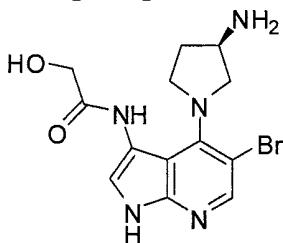
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (750 мг, 3,26 ммоль;

Пример 1, стадия Н), ТЭА (1363 мкл, 9,78 ммоль) и Ac<sub>2</sub>O (646 мкл, 6,85 ммоль) помещают в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре и перемешивают в течение 30 мин. Далее реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество продукт сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида (595 мг, 2,19 ммоль, выход 67%).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамид (0,190 г, 0,698 ммоль), ДИЭА (0,365 мл, 2,10 ммоль) и (S)-трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамат (0,390 г, 2,10 ммоль) помещают в н-ВиОН (2 мл) и нагревают до 135°C, выдерживая при этой температуре в течение 8 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Остаток очищенные хроматографией на силикагеле (ДХМ/МеОН, 500:18) с получением (S)-трет-бутил-1-(3-ацетамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,240 г, выход 78%).

Стадия С: (S)-трет-Бутил-1-(3-ацетамидо-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат (0,250 г, 0,570 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. ТФУ (1 мл) Затем добавляют, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% воды в ACN). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и добавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (S)-N-(4-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида гидрохлорида (0,21 г, выход 90%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,17 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,79-3,70 (м, 2H), 2,37-2,32 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 338, 340 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 129



(R)-N-(4-(3-Аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамид

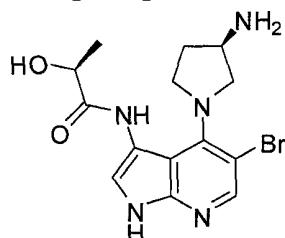
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,600 г, 2,61 ммоль; Пример 1, стадия Н), 2-ацетоксикусная кислота (0,647 г, 5,48 ммоль), BOP-Cl (1,39 г, 5,48 ммоль) и триэтиламин (1,82 мл, 13,0 ммоль) помещают в ДХМ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 час, выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамида (0,400 г, выход 53%).

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиасетретамида (0,200 г, 0,694 ммоль), (R)-трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамат (0,388 г, 2,08

ммоль) и ДИЭА (0,121 мл, 0,694 ммоль, d 0,742) помещают в н-ВиОН и нагревают до 135°C, выдерживая при этой температуре в течение 8 час. Далее реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-75% 5 CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением продукта (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гидроксиацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,150 г, выход 48%).

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-гидроксиацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,150 г, 0,330 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), и реакционную смесь 10 перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в 15 минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании к 1 М раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамида гидрохлорида (0,120 г, 85% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,17 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 2H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 20 354, 356 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 130



30 (S)-N-(4-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамид

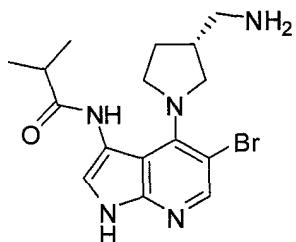
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,350 г, 1,52 ммоль; Пример 1, стадия Н), (S)-2-ацетоксипропановую кислоту (0,422 г, 3,20 ммоль), BOP-Cl (0,813 г, 3,20 ммоль) и триэтиламин (1,06 мл, 7,61 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и 35 перемешивают в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с 40 получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (S)-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамида (0,040 г, выход 9%).

Стадия В: (S)-N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамид (0,040 г, 0,13 ммоль), (R)-трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамат (0,074 г, 0,40 ммоль) и ДИЭА (0,069 мл, 0,40 ммоль, d 0,742) помещают в н-ВиОН (1 мл) и нагревают до 135°C, выдерживая при этой температуре в течение 8 час. Далее 45 реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage

SP4, C-18 25M+, 0-60% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,040 г, выход 65%).

Стадия С: трет-Бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат (0,040 г, 0,085 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости) и прибавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-гидроксипропанамида гидрохлорида (0,022 г, выход 58%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,16 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,32-4,30 (к, 1H), 4,03-4,00 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,48-3,46 (м, 1H), 2,42-2,39 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,34-1,32 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 368, 370 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 131



(R)-N-(4-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамид

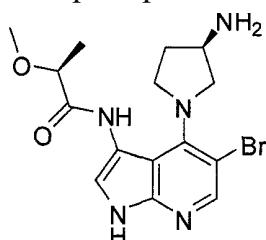
Стадия А: Раствор изобутилхлорида (500 мг, 0,492 мл, 4,695 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) прибавляют по каплям к раствору 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (900 мг, 3,912 ммоль; Пример 1, стадия Н) и триэтиламина (1,78 г, 2,73 мл, 19,56 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл), охлажденном на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 час. Смесь упаривают при сниженном давлении. Остаток перемешивают в ТГФ (30 мл), обрабатывают 2 н водным раствором LiOH (8 мл) и перемешивают в течение 2 час. Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток перемешивают в воде (30 мл). Твердое вещество отделяют фильтрацией, собирают, промывают водой и дихлорметан (10 мл) и сушат под вакуумом с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (778,5 мг, 66% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12,04 (ш с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 2,72-2,60 (м, 1H), 1,11 (д, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 299,9 (M+); время удерживания = 2,80 мин.

Стадия В: (S)-трет-Бутил-пирролидин-3-илметилкарбамат (505 мг, 2,52 ммоль) добавляют к суспензии N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)изобутирамида (252 мг, 0,84 ммоль) и N-дизопропилэтиламина (326 мг, 0,439 мл, 2,52 ммоль) в n-BuOH (2,5 мл). Полученную смесь нагревают в закупоренной пробирке в атмосфере азота до 160°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час. Охлажденную смесь

разбавляют водой и экстрагируют EtOAc ( $3\times20$  мл). Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют, фильтрат упаривают до состояния масла и очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-85% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-(1-(5-бром-3-изобутирамидо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метилкарбамата (245 мг, выход 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 480,1, 482,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 3,66 мин.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-(1-(5-бром-3-изобутирамидо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пирролидин-3-ил)метилкарбамата (245 мг, 0,510 ммоль) перемешивают в ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 час. Растворитель выпаривают под вакуумом, и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55% CH<sub>3</sub>CN в воде, 25 объемов колонки). Выделенный продукт переносят в минимальный объем метанола и добавляют при перемешивании к 2 н раствору HCl в Et<sub>2</sub>O. Полученную соль отделяют фильтрацией, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом с получением (R)-N-(4-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изобутирамида гидрохлорида (128 мг, выход 55%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,74 (ш с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (ш с, 1H), 7,63 (д, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,57-3,43 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,03-2,92 (м, 2H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,16 (д, 6H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 380, 382,1 (M+H)<sup>+</sup>; время удерживания = 2,11 мин.

### Пример 132А



(S)-N-(4-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид

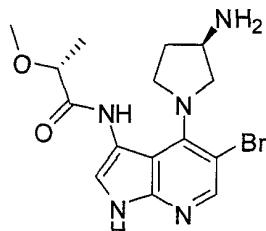
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (0,5 г, 2,17 ммоль; Пример 1, стадия Н), (S)-2-метоксипропанамид (0,471 г, 4,56 ммоль), BOP-Cl (1,16 г, 4,56 ммоль) и триэтиламин (1,51 мл, 10,9 ммоль) помещают в ДХМ (10 мл) и перемешивают в течение 18 час при комнатной температуре, затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 5-95% CH<sub>3</sub>CN в воде) с получением (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида (0,6 г, выход 87%).

Стадия В: (S)-N-(5-Бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид (0,6 г, 1,9 ммоль), (R)-трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамат (1,1 г, 5,7 ммоль) и ДИЭА (0,99 мл, 5,7 ммоль) помещают в н-BuOH (4 мл) и нагревают до 135°C, выдерживают при этой температуре в течение 12 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, упаривают и очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/МeOH, 500:15) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-

метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,55 г, выход 60%).

Стадия С: трет-Бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат (0,41 г, 0,85 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости), и прибавляют при перемешивании 1 М раствор HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (S)-N-(4-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида гидрохлорида (0,35 г, 90% выход) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,17 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,03-3,96 (м, 3H), 3,95-3,79 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,31-1,29 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 382, 384 (M+H)+.

### Пример 132В



(R)-N-(4-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид

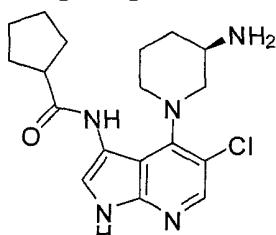
Стадия А: 5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амин (0,5 г, 2,17 ммоль; Пример 1, стадия Н), (R)-2-метоксипропановую кислоту (0,475 г, 4,56 ммоль), BOP-Cl (1,16 г, 4,56 ммоль) и триэтиламин (1,51 мл, 10,9 ммоль) помещают в ДХМ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Затем добавляют 3 М водный LiOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, затем выливают в воду и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фракции сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают с получением неочищенного продукта, который 35 очищенные хроматографией на силикагеле (ДХМ/МeОН, 500:15) с получением (R)-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамида.

Стадия В: (R)-N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид (0,6 г, 1,9 ммоль), (R)-трет-бутил-пирролидин-3-илкарбамат (1,1 г, 5,7 ммоль) и ДИЭА (0,99 мл, 5,7 ммоль, d 0,742) помещают в н-BuOH (4 мл) и нагревают до 135°C, выдерживая при этой температуре в течение 12 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, упаривают и очищенные хроматографией на силикагеле (ДХМ/МeОН, 500:15) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((R)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамата (0,56 г, выход 61%).

Стадия С: трет-Бутил-(R)-1-(5-бром-3-((R)-2-метоксипропанамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пирролидин-3-илкарбамат (0,150 г, 0,311 ммоль) помещают в ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют ТФУ (1 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час и упаривают до сухого

состояния. Полученный остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде). Затем полученный продукт растворяют в минимальном количестве ДХМ (добавляют метанол для улучшения растворимости), и прибавляют при перемешивании 1 M раствор HCl в эфире. Полученное твердое 5 вещество отфильтровывают, промывают эфиром и сушат с получением (R)-N-(4-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2- метоксипропанамида гидрохлорида (0,110 г, выход 78%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,16 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,71- 10 3,64 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,31-1,29 (д, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 382, 384 (M+H)+.

Пример 133



15 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил) циклопентанкарбоксамид

Стадия А: 5-Хлор-4-фтор-3-нитро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (1,00 г, 4,6 ммоль) и 20 платину - 0,5% Fe (0,452 г, 0,06 ммоль) сусpendingируют в смеси ТГФ (12,4 мл) и ИПА (6,2 мл). Смесь гидрогенизируют при давлении 20 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 час, и затем 25 катализатор удаляют фильтрацией. Фильтрат упаривают до сухого состояния, и 5-хлор- 4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амин (923 мг, выход 107%) выделяют в виде твердого вещества.

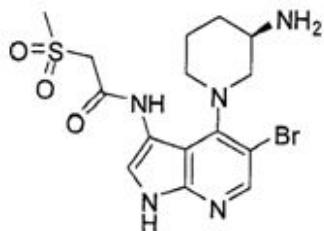
Стадия В: N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (279 мг, 2,16 ммоль), и затем 30 циклопентанкарбонилхлорид (143 мг, 1,08 ммоль) прибавляют по каплям к 5-хлор-4- фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амину (200 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час, и затем упаривают до сухого состояния. Остаток растирают с водой, и затем 35 фильтруют. Твердое вещество промывают ACN и сушат под вакуумом с получением N-(5-хлор-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопентанкарбоксамида (186 мг, выход 61%) в виде твердого вещества.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (192 мг, 0,96 ммоль) прибавляют 40 к N-(5-хлор-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)циклопентанкарбоксамиду (90 мг, 0,32 ммоль) во втор-BuOH (2 мл), и реакционную смесь нагревают до 130°C, выдерживают при этой температуре в течение 30 час в закупоренной пробирке. После охлаждения, 45 реакционную смесь упаривают до сухого состояния, растворяют в AcOEt (10 мл), и промывают 10% водным раствором лимонной кислоты и солевым раствором. Водную фракцию разбавляют гексаном (10 мл) и пропускают сквозь короткий слой силикагеля. Силикагель промывают смесью AcOEt/гексан (1:1, 100 мл), и объединенные органические фракции упаривают под вакуумом. Полученное твердое вещество кристаллизуют из AcOEt с получением (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопентанкарбоксамидо)-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (85 мг, выход 58%) в виде твердого вещества.

Стадия D: (R)-трет-Бутил-1-(5-хлор-3-(циклопентанкарбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-

5 б]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (80 мг, 0,17 ммоль) перемешивают в 4 н HCl в ИПА (5 мл) приблизительно при 30–40°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)цикlopентанкарбоксамида гидрохлорида (72 мг, выход 115%) в виде твердого вещества.

Пример 134



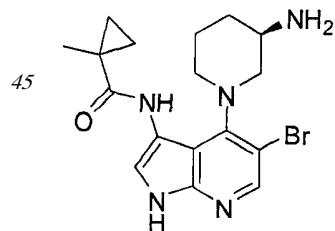
10 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)ацетамид

15 Стадия А: 2-(Метилсульфонил)уксусную кислоту (601 мг, 4,35 ммоль), бис(2-оксооксазолидин-3-ил)фосфиния хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) и триэтиламин (1100 мг, 10,9 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Полученную 20 супензию фильтруют, твердое вещество промывают ДХМ и водой. Сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)ацетамида (503 мг, выход 66,1%) в виде твердого вещества.

25 Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)ацетамид (300 мг, 0,857 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (515 мг, 2,57 ммоль) во втор-BuOH (5 мл) нагревают до 135°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. После охлаждения, остаток упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 80/20->0/100, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-(метилсульфонил)ацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (306 мг, выход 67,3%) в виде твердого вещества.

30 Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-(метилсульфонил)ацетамидо)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (300 мг, 0,566 ммоль) растворяют в ТФУ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, растворяют в MeOH (4 мл), и затем прибавляют 35 при перемешивании к 2 н раствору HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-(метилсульфонил)ацетамида гидрохлорида (98 мг, выход 40,3%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,95 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,18–8,26 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 4,47 (дд, 2H), 3,43–3,35 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,02 (м, 2H), 2,04 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,50 (м, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 432,3 (M+2H)+.

40 Пример 135



(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метилциклогексанкарбоксамид

Стадия А: 1-Метилциклогексанкарбоновую кислоту (435 мг, 4,35 ммоль), бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (553 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламин (1100 мг, 10,9 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл).

Полученную суспензию фильтруют, и твердое вещество промывают ДХМ и водой.

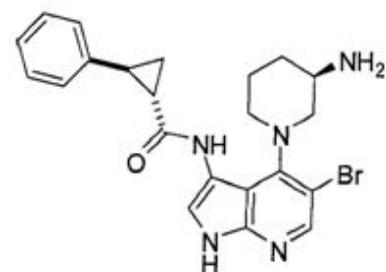
Сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метилциклогексанкарбоксамида (464 мг, выход 68,4%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метилциклогексанкарбоксамид (464 мг, 1,49 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (298 мг, 1,49 ммоль) во втор-BuOH (5 мл) нагревают до 135°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. После охлаждения, остаток упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 80/20->0/100, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метилциклогексанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (382 мг, выход 52,2%) в виде твердого вещества.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(1-метилциклогексанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (380 мг, 0,772 ммоль) растворяют в ТФУ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час.

Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, растворяют в MeOH (4 мл), и затем добавляют при перемешивании 2 н раствор HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-1-метилциклогексанкарбоксамида гидрохлорида (150 мг, выход 49,5%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,78 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,27 (ш с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,40-3,26 (м, 4H), 3,04 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,46 (м, 1H), 1,42 (с, 3H), 1,06 (м, 2H), 0,63 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 392,3 (M).

### Пример 136



транс-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилциклогексанкарбоксамид

Стадия А: транс-2-Фенилциклогексанкарбоновую кислоту (705 мг, 4,35 ммоль), бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) и триэтиламин (1100 мг, 10,9 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл).

Полученную суспензию фильтруют, и твердое вещество промывают ДХМ и водой.

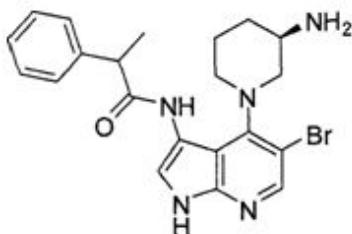
Сушат с получением транс-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилциклогексанкарбоксамида (503 мг, выход 61,8%) в виде твердого вещества.

Стадия В: транс-N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилциклогексанкарбоксамид (500 мг, 1,34 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (1338 мг, 6,68 ммоль) во втор-ВиОН (5 мл) нагревают до 135°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. После охлаждения, остаток упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 80/20->0/100, 30 объемов колонки) с получением трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-(транс-2-фенилциклогексанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (359 мг, выход 48,5%) в виде твердого вещества.

Стадия С: трет-Бутил-(R)-1-(5-бром-3-(транс-2-фенилциклогексанкарбоксамида)-

10 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (350 мг, 0,631 ммоль) растворяют в ТФУ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, растворяют в MeOH (4 мл) и затем добавляют при перемешивании 2 н раствор HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением транс-N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилциклогексанкарбоксамида гидрохлорида (230 мг, выход 80,2%) в виде твердого вещества (смесь диастереоизомеров). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,84 (д, 1H), 9,71 (д, 1H), 8,25 (ш с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 3H), 3,50-3,30 (м, 4H), 3,20-3,00 (м, 2H), 2,35 (м, 0,5H), 2,16 (м, 0,5H), 2,0-1,85 (м, 1H), 1,70-1,26 (м, 5H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 454,4 (M).

Пример 137



25 N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилпропанамид

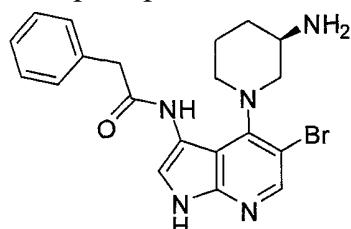
Стадия А: 2-Фенилпропановую кислоту (653 мг, 4,35 ммоль), бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) и триэтиламин (1100 мг, 10,9 ммоль) прибавляют к 5-брому-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амину (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Полученную суспензию фильтруют, и твердое вещество промывают ДХМ и водой. Сушат с получением N-(5-брому-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилпропанамида (384 мг, выход 48,8%) получают в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенил-пропанамид (170 мг, 0,469 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (282 мг, 1,41 ммоль) во втор-ВиОН (5 мл) нагревают до 135°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. После охлаждения, остаток упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 80/20->0/100, 30 объемов колонки) с получением трет-бутил-(3R)-1-(5-брому-3-(2-фенилпропанамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (142 мг, выход 55,8%) в виде твердого вещества.

Стадия С: трет-Бутил-(3R)-1-(5-брому-3-(2-фенилпропанамида)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (140 мг, 0,258 ммоль) растворяют в ТФУ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь

упаривают до сухого состояния, растворяют в MeOH (4 мл), и затем добавляют при перемешивании 2 н раствор HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением N-(4-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-фенилацетамида гидрохлорида (100 мг, выход 87,6%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,82 (д, 1H), 9,35 (д, 1H), 8,30 (ш с, 2H), 8,22 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,44-7,25 (м, 5H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,45-2,75 (м, 6H), 2,09-1,94 (м, 1H), 1,70-1,35 (м, 3H), 1,45 (дд, 3H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 442,4 (M).

Пример 138



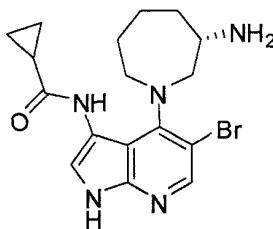
(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-фенилацетамид

Стадия А: 2-Фенилуксусную кислоту (592 мг, 4,35 ммоль), бис(2-оксохазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) и триэтиламин (1100 мг, 10,9 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-амину (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл). Полученную суспензию фильтруют, и твердое вещество промывают ДХМ и водой. Сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-фенилацетамида (606 мг, выход 80,1%) в виде твердого вещества.

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-фенилацетамида (300 мг, 0,86 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамата (518 мг, 2,58 ммоль) во втор-ВиОН (5 мл) нагревают до 135°C в закупоренной пробирке в течение 24 час. После охлаждения, остаток упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 80/20->0/100, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фенилацетамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (320 мг, выход 70%) в виде твердого вещества.

Стадия С: (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-фенилацетамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (310 мг, 0,587 ммоль) растворяют в ТФУ (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, растворяют в MeOH (4 мл) и затем добавляют при перемешивании 2 н раствор HCl в эфире. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-фенилацетамида гидрохлорида (280 мг, выход 111%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  11,82 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,30-8,20 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 4H), 7,30-7,25 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,46-3,18 (м, 4H), 3,00 (д, 1H), 2,05 (д, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,58-1,38 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 428,4 (M).

Пример 139



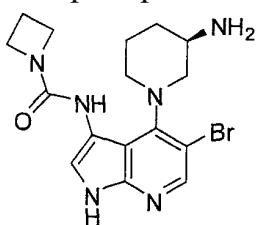
(S)-N-(4-(3-Аминоазепан-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)  
циклогексанкарбоксамид

Стадия А: (S)-трет-Бутил-азепан-3-илкарбамат (431 мг, 2,01 ммоль; коммерчески

10 доступный или полученный, как описано в Moon, Sung-Hwan, et al. "An Efficient Conversion of Chiral  $\alpha$ -Amino Acids to Enantiomerically Pure 3-Amino Cyclic Amines." Synthetic Communications. Vol.28, No.21 (1998): pp.3919-3926) прибавляют к N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамиду (200 мг, 0,671 ммоль) в н-BuOH (3 мл), и реакционную смесь нагревают до 160°C в закупоренной пробирке, выдерживая при  
15 этой температуре в течение 18 час. После упаривания, остаток очищают хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 100/0->0/100, 40 объемов колонки) с получением (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклогексанкарбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)азепан-3-илкарбамата (30 мг, выход 9%) в виде твердого вещества.

Стадия В: (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(циклогексанкарбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)азепан-3-илкарбамат (30 мг, 0,061 ммоль) перемешивают в ТФУ (5 мл)  
20 в течение 1 час. После упаривания, остаток растворяют в минимальном количестве метанола, и затем прибавляют по каплям к 2 н раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество собирают и сушат с получением (S)-N-(4-(3-аминоазепан-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (16 мг,  
25 выход 67%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  12,09 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 9,48 (ш с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 3,30-3,00 (м, 4H), 2,09-1,55 (м, 8H), 0,90-0,75 (м, 4H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 392,0 (M).

#### Пример 140



35 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксамид

Стадия А: Ди(1Н-имидацол-1-ил)метанон (3,2 г, 19 ммоль) прибавляют к (R)-трет-

40 бутил-1-(3-амино-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (2,0 г, 4,9 ммоль; Пример 98, стадия А) в ТГФ (100 мл), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Реакционный раствор используют в неочищенном виде. Азетидин (113 мг, 1,98 ммоль) прибавляют к (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1Н-имидацол-1-карбоксамило)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамату (200 мг, 0,397 ммоль) в ТГФ (20 мл), и реакционную смесь  
45 перемешивают в течение 18 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, и затем очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 90/10->0/100, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-(азетидин-1-карбоксамило)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (90 мг, выход 46,0%)

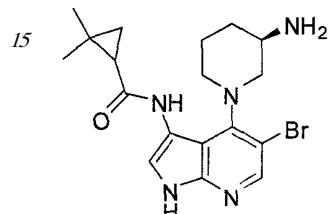
в виде твердого вещества.

Стадия В: (R)-трет-Бутил-1-(3-(азетидин-1-карбоксамидо)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (74 мг, 0,15 ммоль) растворяют в ТФУ (3 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. После упаривания, остаток

<sup>5</sup> растворяют в MeOH (1 мл) и прибавляют по каплям к 2 н раствору HCl в эфире.

Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксамида гидрохлорида (43 мг, выход 73%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,84 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 3,66 (дд, 2H), 3,54-3,42 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 5H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,90-1,72 (м, 4H), 1,52 (ш с, 1H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 394,4 (M+H).

#### Пример 141



N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-ил)-2,2-диметилцикlopантанкарбоксамид

Стадия А: 2,2-Диметилцикlopантанкарбоновую кислоту (0,992 г, 8,69 ммоль), бис (2-оксооксазолидин-3-ил)fosфиния хлорид (2,21 г, 8,69 ммоль) и триэтиламин (2,20 г, 21,7 ммоль) прибавляют к 5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-амину (1 г, 4,35 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час, и затем добавляют 2 н водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь фильтруют, и твердое вещество промывают водой и сушат с получением N-(5-бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-ил)-2,2-диметилцикlopантанкарбоксамида (672 мг, выход 47,4%) в виде твердого вещества.

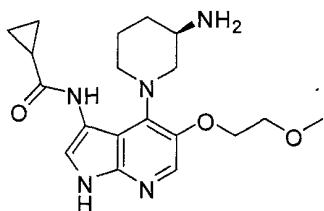
<sup>30</sup>

Стадия В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-ил)-2,2-диметилцикlopантанкарбоксамид (500 мг, 1,53 ммоль) и (R)-трет-бутил-пиперидин-3-илкарбамат (921 мг, 4,60 ммоль) во втор-BuOH (10 мл) перемешивают при 130°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 час. Реакционную смесь упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 90/10->0/100, 30 объемов колонки) с получением трет-бутил-(1R)-3-(5-бром-3-(2,2-диметилцикlopантанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-4-ил)циклогексилкарбамата (360 мг, выход 46,5%) в виде твердого вещества.

Стадия С: трет-Бутил-(1R)-3-(5-бром-3-(2,2-диметилцикlopантанкарбоксамида)-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-4-ил)циклогексилкарбамат (341 мг, 0,675 ммоль) растворяют в ТФУ (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 час. После <sup>40</sup> упаривания, остаток растворяют в MeOH (2 мл) и прибавляют по каплям к 2 н раствору HCl в эфире. Полученное твердое вещество отфильтровывают и сушат с получением N-(4-((3R)-3-аминоциклогексил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-<sup>b</sup>]пиридин-3-ил)-2,2-диметилцикlopантанкарбоксамида гидрохлорида (237 мг, выход 86,7%) в виде твердого вещества (смесь диастереоизомеров 1:1). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 11,78 (с, 0,5H), 11,73 (с, 0,5H), 9,48 (с, 0,5H), 9,41 (с, 0,5H), 8,36-8,26 (м, 3H), 8,18 (с, 0,5H), 8,17 (с, 0,5H), 7,48 (с, 0,5H), 7,44 (с, 0,5H), 3,55-3,0 (м, 6H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,84-1,40 (м, 4H), 1,14-1,08

(м, 6Н), 0,96 (м, 1Н), 0,90 (с, 1Н). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 406,4 (M+H).

Пример 142



10 (R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамид

Стадия А: 1-Бром-2-метоксиэтан (0,586 г, 4,21 ммоль) и калия карбонат (1,16 г, 8,43 ммоль) прибавляют к 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ол (1,3 г, 4,21 ммоль; Пример 119, стадия А) в ДМФА (13 мл). Реакционную смесь нагревают до 65°C, выдерживают при этой температуре в течение 18 час в закупоренной пробирке, охлаждают, и затем фильтруют. Фильтрат упаривают и очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 90/10->0/100, 30 объемов колонки) с получением 4-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (440 мг, выход 49,7%) в виде масла.

20 Стадия В: 4-Фтор-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (440 мг, 2,09 ммоль) прибавляют к дымящей HNO<sub>3</sub> (4 мл) при 0-5°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют лед, полученное твердого вещества фильтруют и сушат с получением 4-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (360 мг, выход 67%) в виде твердого вещества.

25 Стадия С: SnCl<sub>2</sub> (1337 мг, 7,05 ммоль) прибавляют к 4-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-3-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (360 мг, 1,41 ммоль) в 6 н HCl (10 мл) при 0-5°C, и реакционную смесь перемешивают при 0-5°C, выдерживают при этой температуре в течение 1 час. Раствор нейтрализуют добавлением 6 н раствора NaOH, и затем экстрагируют смесью CHCl<sub>3</sub>/ИПА (3:1). Объединенные органические фракции сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают с получением 4-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-амина (300 мг, выход 95%) в виде масла.

30 Стадия D: (R)-трет-Бутил-пиперидин-3-илкарбамат (307 мг, 1,53 ммоль) прибавляют к N-(4-фтор-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамиду (150 мг, 0,511 ммоль) во втор-ВиОН (3 мл), и реакционную смесь перемешивают при 150°C, выдерживают при этой температуре в течение 24 час в закупоренной пробирке. После охлаждения и упаривания, остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией (SP4, 25M, вода/ACN 90/10->0/100, 30 объемов колонки) с получением (R)-трет-бутил-1-(3-(циклогексанкарбоксамида)-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамата (113 мг, выход 46,7%) в виде твердого вещества.

40 Стадия Е: (R)-трет-Бутил-1-(3-(циклогексанкарбоксамида)-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)пиперидин-3-илкарбамат (0,110 г, 0,232 ммоль) растворяют в 5 н HCl (2,32 мл, 11,6 ммоль) в ИПА и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Реакционную смесь упаривают до сухого состояния, суспендируют в ацетонитриле (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный осадок отфильтровывают и сушат с получением (R)-N-(4-(3-аминопиперидин-1-ил)-5-(2-метоксиэтокси)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида (0,094 г, выход 90,7%) в виде твердого

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,13 (м, 2H), 3,75-3,81 (м, 3H), 3,47 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 2H), 0,88 (м, 2H), 0,93 (м, 2H). ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 374,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Соединения по Примерам 143-184, показанные в табл. 1, также могут быть получены в соответствии с вышеописанными способами.

Таблица 1

Пример №	Структура	Название	ЯМР/ЖХМС
143		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)-5-метилпиразин-2-карбоксамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,81 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,68-3,65 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,12-3,08 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 2H), 1,49-1,47 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 370 ( $\text{M}+\text{H}$ )+
144		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)-2-фтор-2-ме- тилпропанамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ 11,85 (ш с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,31 (ш с, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 3,70-3,45 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,10-3,0 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,92-1,72 (м, 2H), 1,67 (д, 3H), 1,61 (д, 3H), 1,56-1,40 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 400 ( $\text{M}+2\text{H}$ )+; время удерживания = 2,26 минут
145		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)-1-метил-1Н- пиразол-4-карбоксамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,85-3,83 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,50-3,43 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,38-1,35 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 418, 420 ( $\text{M}+\text{H}$ )+
146		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)-2-метилбута- намид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ 11,74 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,29-8,11 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 3,45-3,17 (м, 5H), 3,07-2,92 (м, 1H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,86-1,24 (м, 5H), 1,08 (м, 3H), 0,85 (м, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 394, 396 ( $\text{M}+\text{H}$ )+
147		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)-2-изопропок- сиацетамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ 11,81 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,28 (ш с, 3H), 8,26 (с, 1H), 7,95 (ш с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,05-2,99 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,24 (дд, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 410,412 ( $\text{M}+\text{H}$ )+
148		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-3-ил)никотинамид	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 9,15 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 3,34 (д, 1H), 3,24 (д, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,54 (т, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 1,08 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 428,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )+; время удерживания = 1,94 мин (Метод 3)

5	149		(R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,81 (с, 1H), 9,34 (ш с, 1H), 9,13-9,05 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,56 (ш с, 1H), 3,65 (т, 2H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,33-3,29 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 2H), 2,57 (т, 4H), 2,26-2,22 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H), 1,55-1,44 (м, 1H); ЖХМС химическая ионизация при атмосферном давлении с
10	150		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-3-метоксестан-3-карбоксамид	положительным зарядом) соотношение массы и заряда 410, 412 (M+H) <sup>+</sup> ; ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408, 410 (M+H) <sup>+</sup>
15	151		(R)-N-(5-бром-4-(3-метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,66 (ш с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,56-3,43 (м, 3H), 3,40-3,26 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,28-2,15 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 1H), 1,50-1,33 (м, 1H); ЖХМС химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 430,1, 432,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,11 минут
20	152		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-5-этилипиримидин-2-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,63 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 3,65-3,40 (м, 3H), 2,68-2,59 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,22-1,13 (м, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 444,1 (M <sup>+</sup> ); время удерживания = 2,30 минут
25	153		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-фтор-2-метилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,56 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 3,45-3,31 (м, 2H), 3,15-2,98 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,94-1,76 (м, 2H), 1,70 (3, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,60-1,45 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 388,1, 389,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,25 минут
30	154		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)изобутирамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 12,24 (ш с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29 (ш с, 2H), 7,61 (д, 1H), 6,20-5,76 (м, 2H), 3,05-2,80 (м, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 1H), 1,16 (дд, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 370,1, 371,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,02 минут
35	155		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-циклоглопропилацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 12,06 (ш с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (ш с, 2H), 7,36 (д, 1H), 3,05-3,00 (м, 3H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,26-2,10 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,48-1,35 (м, 1H), 1,34-1,20 (м, 1H), 0,94-0,84 (м, 1H), 0,34-0,25 (м, 2H), 0,05-0,01 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 382,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,13 минут

		(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)изобутирамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,10 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,43 (д, 1H), 3,16 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,10 (м, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 348,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 1,99 мин (Метод 3)
5		(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-гидроксиацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,14 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 2H) 1,56-1,52 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 324 (M+H) <sup>+</sup>
10		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-этоксиацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,80 (д, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,36 (ш с, 3H), 8,26 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 4,12 (д, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,25 (т, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 396, 398 (M+H) <sup>+</sup>
15		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-изопропоксиацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,81 (д, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,34 (ш с, 3H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (ш с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,81 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 3H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,23 (дд, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366,1 (M+H) <sup>+</sup>
20		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-этоксиацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,79 (д, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,35 (ш с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 4,16-4,07 (м, 2H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,40-3,32 (м, 3H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,19-2,13 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,25 (т, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 352,1 (M+H) <sup>+</sup>
25		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-изопропоксиацетамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,81 (с, 1H), 9,33 (ш с, 1H), 8,93-8,83 (м, 1H), 8,61 (ш с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,63-3,40 (м, 3H), 3,33-3,23 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,61 (т, 3H), 2,28-2,20 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 1H), 1,23 (дд, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 424,1, 426,1 (M+H) <sup>+</sup>
30		N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)-2-изопропоксипропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,80 (с, 1H), 9,36-9,31 (м, 1H), 9,13 (ш с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,93 (ш с, 1H), 4,73-4,57 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,387-3,19 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 3H), 2,31-2,23 (м, 1H), 2,01-1,84 (м, 2H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,37 (дд, 3H), 1,20 (дд, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 440,2 (M+H) <sup>+</sup>
35			давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 424,1, 426,1 (M+H) <sup>+</sup>
40			
45			

5	163		(R)-N-(5-Бром-4-(3-метиламино)пиридин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-этоксиacetамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,79 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,33 (ш с, 1H), 9,16-9,06 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,54-3,43 (м, 2H), 3,32-3,22 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,57-1,45 (м, 1H), 1,24 (т, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 410,1, 412,1 (M+H) <sup>+</sup>
10	164		(R)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-метокципропанамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,18 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,00 (к, 1H), 3,53 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,24 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,83-1,64 (м, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,35 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 398,0 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,26 мин (Метод 3)
15	165		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 12,04 (ш с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (ш с, 2H), 8,11 (д, 1H), 3,81-3,49 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 3,16-3,0 (м, 3H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,45-1,38 (м, 7H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 386,1, 387,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,14 минут
20	166		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-изопропоксиacetамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 12,19 (ш с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,25 (ш с, 2H), 7,89 (с, 1H), 4,25-4,10 (м, 2H), 3,84-3,75 (м, 1H), 3,44-3,26 (м, 2H), 3,13-2,96 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,58-1,40 (м, 1H), 1,23 (д, 3H), 1,21 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 400,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,32 минут
25	167		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламино)пиридин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,22 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,27 (м, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,41 (м, 1H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 460 (M+H) <sup>+</sup>
30	168		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,27 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 5,15 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 2H), 1,90 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,32 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 474 (M+H) <sup>+</sup>
35	169A		(S)-N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-метокципропанамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,12 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,04 (к, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,11 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,72-1,50 (м, 2H), 1,34 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 398,0 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,08 мин (Метод 3)
40				
45				

5	169B		(R)-N-(4-((R)-3-Aминопиперидин-1-ил)-5-(метилтио)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-метоксипропанамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,13 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,01 (к, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,39 (м, 4H), 3,21 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,37 (д, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 364,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,26 мин (Метод 3)
10	170		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1-(циклогексипропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропириазин-3-карбоксамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 7,94 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,75 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,93 (м, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,11 (м, 1H), 0,94 (м, 1H), 0,14 (м, 2H), 0,01 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 486 (M+H) <sup>+</sup>
15	171		(R)-N-(5-Бром-4-(3-этиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)цикло-пропанкарбоксамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,25 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,21-2,14 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,14 (т, 3H), 0,91-0,82 (м, 4H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 406,1, 408 (M+H) <sup>+</sup>
20	172		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(этиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изобутирамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,25 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,57-3,51 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 2H), 3,02 (к, 2H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,82-1,77 (м, 1H), 1,70-1,46 (м, 2H), 1,16-1,09 (м, 9H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 408,1, 410,1 (M+H) <sup>+</sup>
25	173		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(этиламино)пиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-циклогексипропилакетамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 11,82 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,06 (ш с, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,55 (ш с, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 3,35-3,25 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,33 (д, 2H), 2,29-2,24 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,22 (т, 3H), 1,13-1,06 (м, 1H), 0,57-0,50 (м, 2H), 0,25-0,21 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 420,1, 422 (M+H) <sup>+</sup>
30	174		N-(4-((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-оксопирролидине-2-карбоксамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,24 (дд, 1H), 7,39 (дд, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 2H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 421 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,38 минут
35	175		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3,3,3-трифторметилпропанамид	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ 11,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,31 (ш с, 2H), 8,21 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,06 (ш с, 2H), 3,65-3,00 (м, 5H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,90-1,29 (м, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 420 (M) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,47 минут
40				
45				

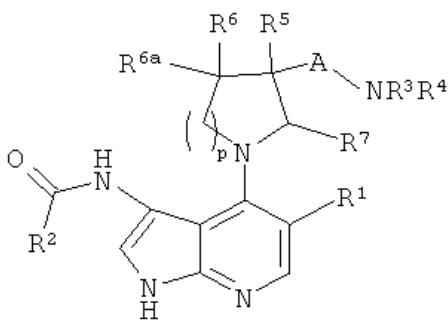
5	176		(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-изопропил-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)пропионамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,08 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,42 (к, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H), 1,51 (м, 1H), 1,16 (дд, 6H), 1,09 (т, 3H); ЖХМС химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом соотношение массы и заряда 330,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,25 мин (Метод 3)
10	177		(R)-N-(4-(3-Aминопиперидин-1-ил)-5-(этилтио)-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)циклоопро-панкарбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,17 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 2,74 (к, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,04 (т, 3H), 0,93-0,80 (м, 4H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 360,0 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,21 мин (Метод 3)
15	178		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)изобутирамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,08 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,11-1,06 (м, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 320,1, 321,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,11 минут
20	179		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)циклоопро-панкарбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,07 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,83-1,54 (м, 4H), 0,92-0,80 (м, 4H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 318 M+H <sup>+</sup> ; время удерживания = 1,99 минут
25	180		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)пропионамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,07 (д, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 2H), 1,10-1,03 (м, 3H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 306, 307,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 1,95 минут
30	181		(R)-N-(4-(3-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,07 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 2H), 3,33-3,17 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,81-1,50 (м, 3H), 1,37 (м, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366,1 (M+H) <sup>+</sup> ; время удерживания = 2,06 минут
35	182		N-(5-Бром-4-(гексагидропир-роло[3,4-Ь]пиррол-5(1Н)-ил)-1Н-пирроло[2,3-Ь]пирдин-3-ил)никотинамид	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 9,15 (с, 1H), 8,84-8,83 (м, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 427, 429 (M+H) <sup>+</sup>
40				
45				

5	 183A	<p>(S)-N-(4-(3-Aминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пирдин-3-ил)изобутирамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,15 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,72-3,67 (м, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,38-2,32 (м, 1H), 2,02-2,00 (м, 1H), 1,08-1,06 (д, 6H); ЖХМС химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом соотношение массы и заряда 366, 368 (M+H)+
10	 183B	<p>(R)-N-(4-(3-Aминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пирдин-3-ил)изобутирамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,16 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,69-3,60 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,83-2,33 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,08-1,06 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 366, 368 (M+H)+
15	 184	<p>(R)-N-(4-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пирдин-3-ил)-2-изопропоксиацетамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> O) δ 8,17 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,97-3,95 (м, 2H), 3,81-3,62 (м, 4H), 2,37-2,35 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,11-1,10 (д, 6H); ЖХМС (химическая ионизация при атмосферном давлении с положительным зарядом) соотношение массы и заряда 396, 398 (M+H)+
20			

Хотя описание изобретения сопровождается перечисленными вариантами, следует понимать, что они не предназначены для ограничения изобретения. Наоборот, предусматривается, что изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в пределы контекста данного изобретения, определенного формулой изобретения. Таким образом, приведенное выше описание рассматривается только как иллюстрация принципов изобретения. Слова «содержит», «содержащий», «включают» и «включает» при использовании в описании и последующей формуле изобретения, предназначены указывать на присутствие указанных признаков, целых чисел, компонентов или стадий, но не исключают присутствия или добавления одного или больше других признаков, целых чисел, компонентов, стадий или групп.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение формулы I:



45 и его стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, где:

А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил),

-S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбраны из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub>, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или

А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>a</sup> представляет собой водород, или

R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует;

$R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила, или

$R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>5</sup>  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила;

$R^g$   $R^h$  независимо выбраны из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила;

$R^i$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил; и

<sup>10</sup> р равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1, в котором:

А выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;

$R^1$  выбран из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ , алкила,  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил),  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,

<sup>15</sup> 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена,

<sup>20</sup>  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $-O(C_1$ - $C_3$ алкил) и  $NR^cR^d$ ;

$R^2$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила, насыщенного или частично насыщенного  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, фенила, насыщенного или частично насыщенного 5-или 6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкил, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из  $OH$ ,  $CN$ , галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле),  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-O(C_1$

$-C_6$ алкил),  $-S(C_1$ - $C_6$ алкил) и  $NR^eR^f$ ;

<sup>35</sup>  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбраны из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила, необязательно замещенного  $OH$ ,  $F$  или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом, или

$R^3$  и  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>40</sup>  $R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или

А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

<sup>45</sup>  $R^6$  выбран из водорода,  $F$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$  и  $C_1$ - $C_3$ алкила, или

А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$  представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$R^{6a}$  выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>;

$R^7$  представляет собой водород, или

А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они

5 присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

R<sup>a</sup> представляет собой водород, или

R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;

10 R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует;

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

15 R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; и

р равно 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п.1, в котором р равно 0.

4. Соединение по п.1, в котором р равно 1.

20 5. Соединение по п.1, в котором р равно 2.

6. Соединение по п.1, в котором р равно 3.

7. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -

S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один,

25 два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

30 8. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбран из галогена, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где алкил необязательно замещен одним или больше атомов F.

9. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из Br, Cl, F, циклопропила и CF<sub>3</sub>.

35 10. Соединение по п.1, в котором R<sup>1</sup> выбран из водорода, Br, Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, метила, этила, изопропила, проп-1-ен-2-ила, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, циклопропила, фенила и 6-метилпиридин-3-ила.

40 11. Соединение по п.1, в котором R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 45 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкил, циклоалкил, фенил,

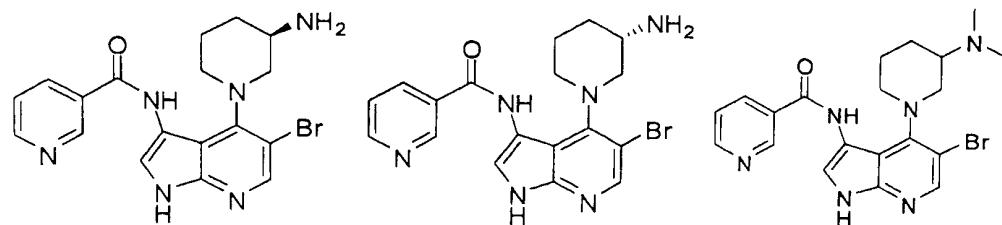
гетероцикл, гетероарил и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) и NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>.

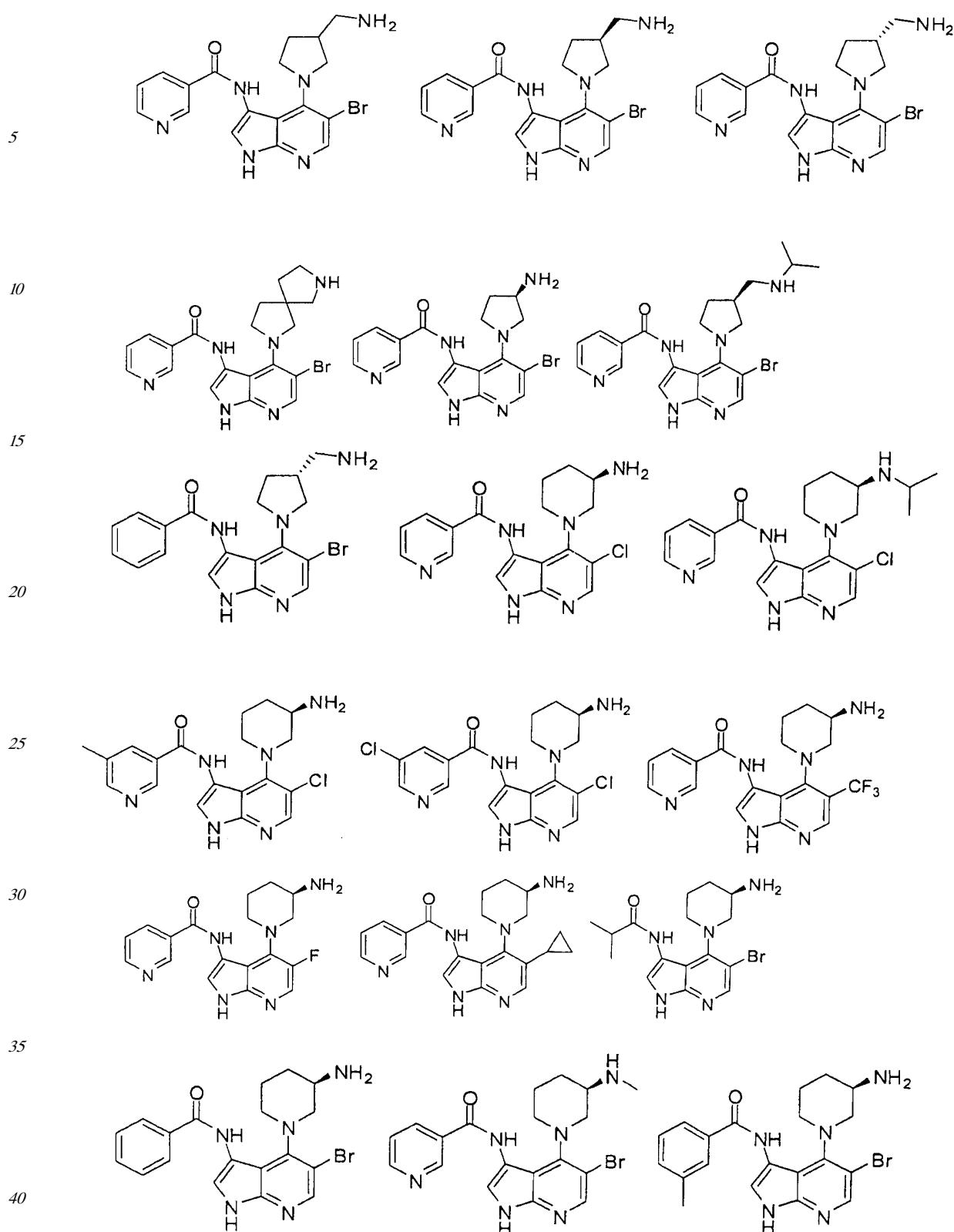
5 12. Соединение по п.1, в котором R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, насыщенного  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 5- или 6-членного  
гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы,  
10 состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего  
один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота  
и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три  
гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкил,  
циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещены галогеном, оксо  
(за исключением заместителей в фениле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, -  
15 O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом.

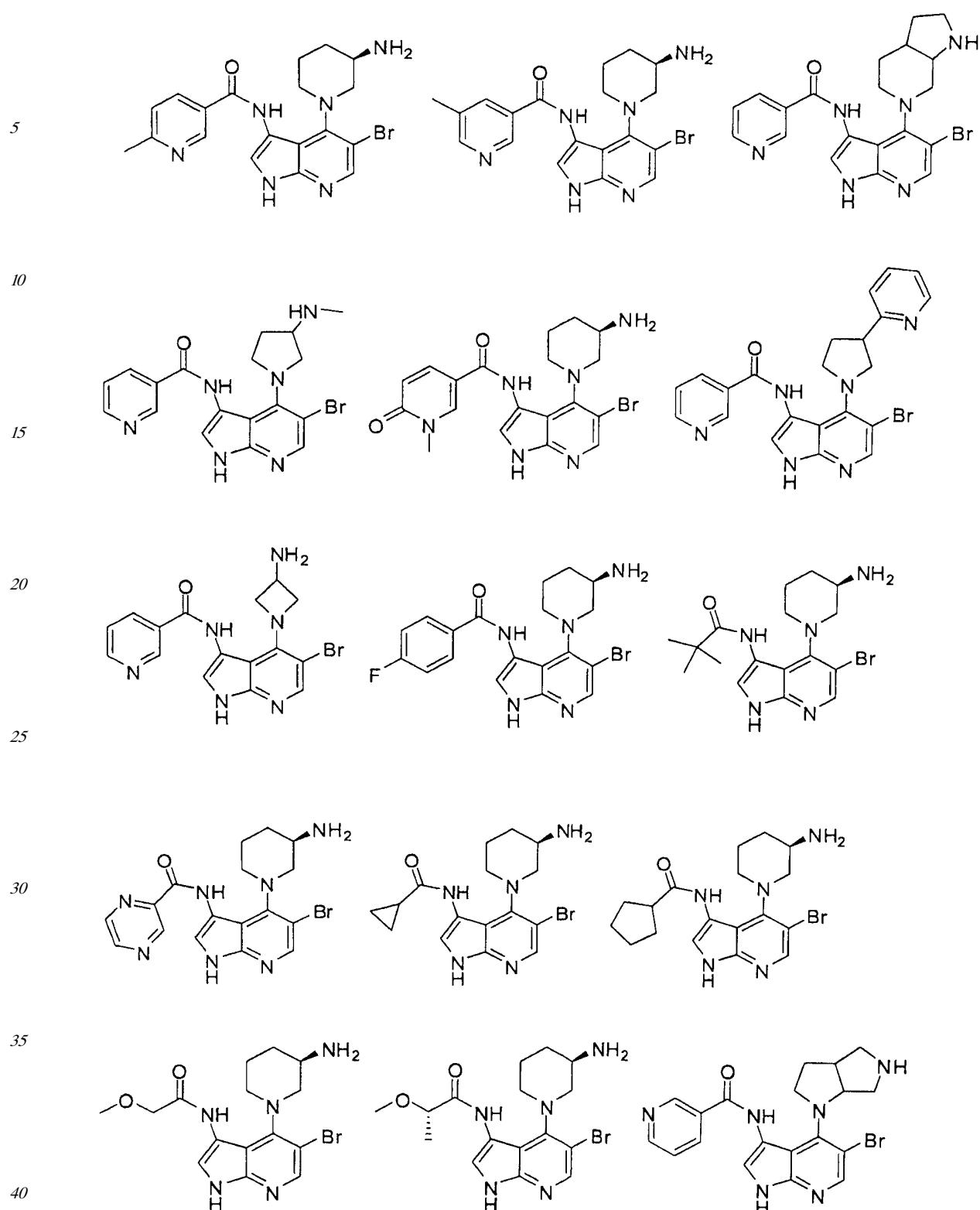
13. Соединение по п.1, в котором R<sup>2</sup> выбран из изопропила, трет-бутила, изобутила,  
циклогексилметила, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C  
(циклогексил)CF<sub>3</sub>, циклогексила, циклобутила, циклопентила, фенила, 3-метилфенила,  
20 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-  
метоксифенила, 3-трифторметилфенила, 2-фтор-5-метилфенила, тетрагидрофуран-2-  
иля, тетрагидрофуран-3-иля, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иля, 1-метил-6-оксо-  
25 1,6-дигидропиридин-3-иля, морфолин-2-иля, пиразол-4-иля, 1-метил-1Н-пиразол-3-  
иля, 2-метилоксазол-4-иля, 5-метилизоксазол-3-иля, 2-метилтиазол-4-иля, пиридин-2-  
иля, пиридин-3-иля, 6-метокси-пиридин-2-иля, 3-метилпиридин-2-иля, 5-хлор-пиридин-  
2-иля, 5-метилпиридин-2-иля, 2-метилпиридин-3-иля, 5-метилпиридин-3-иля, 5-  
хлорпиридин-3-иля, 6-метилпиридин-3-иля, пиримидин-2-иля, пиразин-2-иля, 5-  
метилпиразин-2-иля и хиноксалин-2-иля.

14. Соединение по п.1, в котором R<sup>2</sup> выбран из метила, этила, пропила, изопропила,  
30 трет-бутила, изобутила, циклогексилметила, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>  
OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>  
CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>  
SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)фенила, -CH<sub>2</sub>(фенил), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), циклогексила,  
35 циклобутила, циклопентила, 1-(трифторметил)циклогексила, 1-(метокси)циклогексила,  
2,2-дифторциклогексила, 1-метилциклогексила, 2-фенилциклогексила, 2,2-  
диметилциклогексила, фенила, 3-метилфенила, 4-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-  
фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-трифторметилфенила,  
2-фтор-5-метилфенила, 3-метилоксетан-3-иля, азетидин-1-иля, тетрагидрофуран-2-иля,  
40 тетрагидрофуран-3-иля, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иля, 1-метил-6-оксо-1,6-  
дигидропиридин-3-иля, 1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иля, 1-  
(циклогексилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-иля, морфолин-2-иля, пирролидин-  
1-иля, 5-оксопирролидин-2-иля, пиразол-4-иля, 1-метил-1Н-пиразол-3-иля, 1-метил-1Н-  
пиразол-4-иля, 2-метилоксазол-4-иля, 5-метилизоксазол-3-иля, 2-метилтиазол-4-иля,  
45 пиридин-2-иля, пиридин-3-иля, 6-метокси-пиридин-2-иля, 3-метилпиридин-2-иля, 5-хлор-  
пиридин-2-иля, 5-трифторметилпиридин-2-иля, 2-метилпиридин-3-иля, 5-метилпиридин-  
3-иля, 5-хлорпиридин-3-иля, 6-метилпиридин-3-иля, пиримидин-2-иля, 5-этилпиримидин-  
2-иля, пиразин-2-иля, 5-метилпиразин-2-иля и хиноксалин-2-иля.

15. Соединение по п.1, в котором А представляет собой одинарную связь.
16. Соединение по п.1, в котором А представляет собой  $CR^aR^b$ .
17. Соединение по п.1, в котором  $R^3$  выбран из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила,  
необязательно замещенного OH, F или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом.
- 5 18. Соединение по п.1, в котором  $R^3$  выбран из водорода, метила, изопропила,  
изобутила,  $CH_2CH_2OH$  и циклопропилметила.
- 10 19. Соединение по п.1, в котором  $R^3$  выбран из водорода, метила, этила, изопропила,  
изобутила,  $CH_2CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OCH_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и циклопропилметила.
- 20 20. Соединение по п.1, в котором  $R^4$  выбран из водорода или  $C_1$ - $C_4$ алкила,  
необязательно замещенного OH, F или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилом.
- 15 21. Соединение по п.1, в котором  $R^4$  выбран из водорода и метила.
22. Соединение по п.1, в котором  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами,  
к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо.
23. Соединение по п.1, в котором  $R^4$  и  $R^b$  отсутствуют, и  $R^3$  и  $R^a$ , вместе с атомами,  
к которым они присоединены, образуют ароматическое 6-членное кольцо.
- 20 24. Соединение по п.1, в котором  $R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ .
25. Соединение по п.1, в котором А представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют  
собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  
5- или 6-членное кольцо.
- 25 26. Соединение по п.1, в котором  $R^6$  выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub> и  $C_1$ - $C_3$ алкила.
27. Соединение по п.1, в котором  $R^6$  представляет собой водород.
28. Соединение по п.1, в котором А представляет собой одинарную связь,  $R^{6a}$   
представляет собой водород, и  $R^3$  и  $R^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены,  
образуют 5- или 6-членное кольцо.
- 30 29. Соединение по п.1, в котором  $R^6$  выбран из водорода, F, -OCH<sub>3</sub>, метила и  
циклогексида.
- 35 30. Соединение по п.1, в котором  $R^7$  представляет собой водород.
31. Соединение по п.1, в котором А представляет собой  $CR^aR^b$ , и  $R^3$ , и  $R^7$ , вместе с  
атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо.
32. Соединение формулы I по п.1, имеющее структуру:

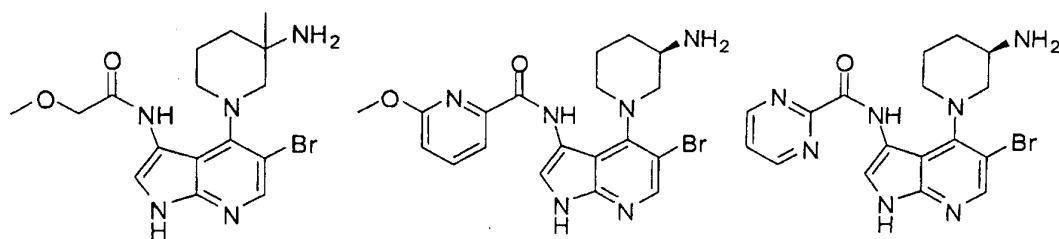






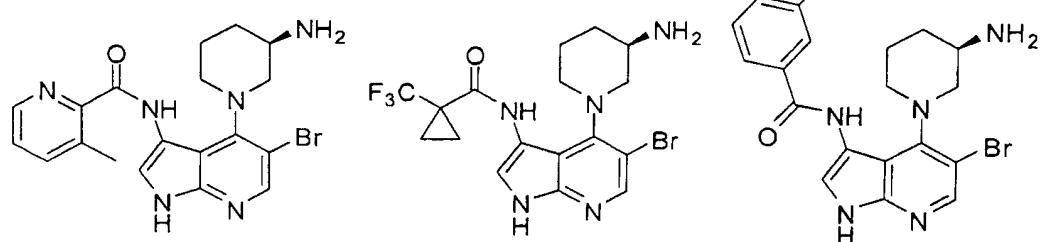
45

5



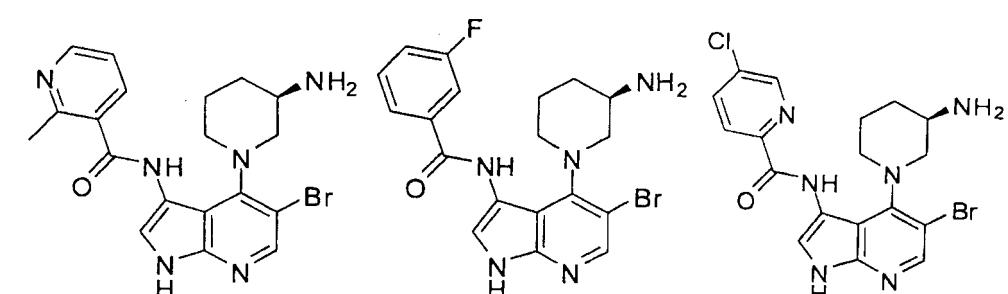
10

15



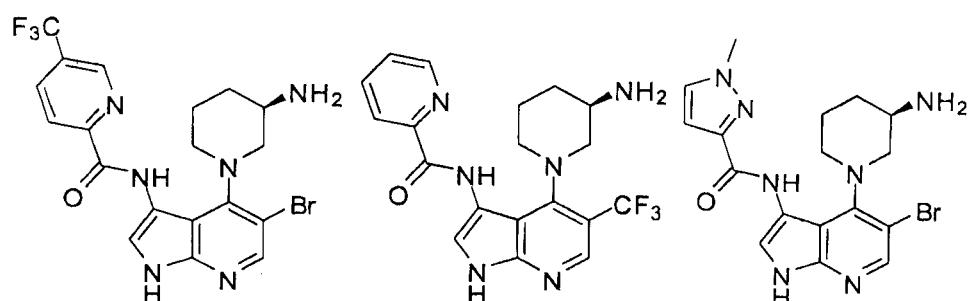
20

25



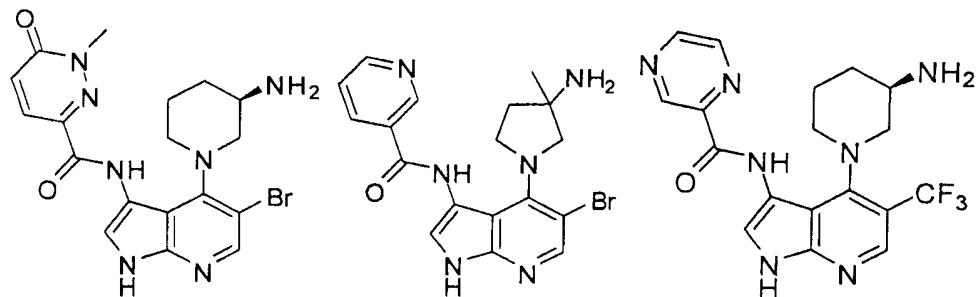
30

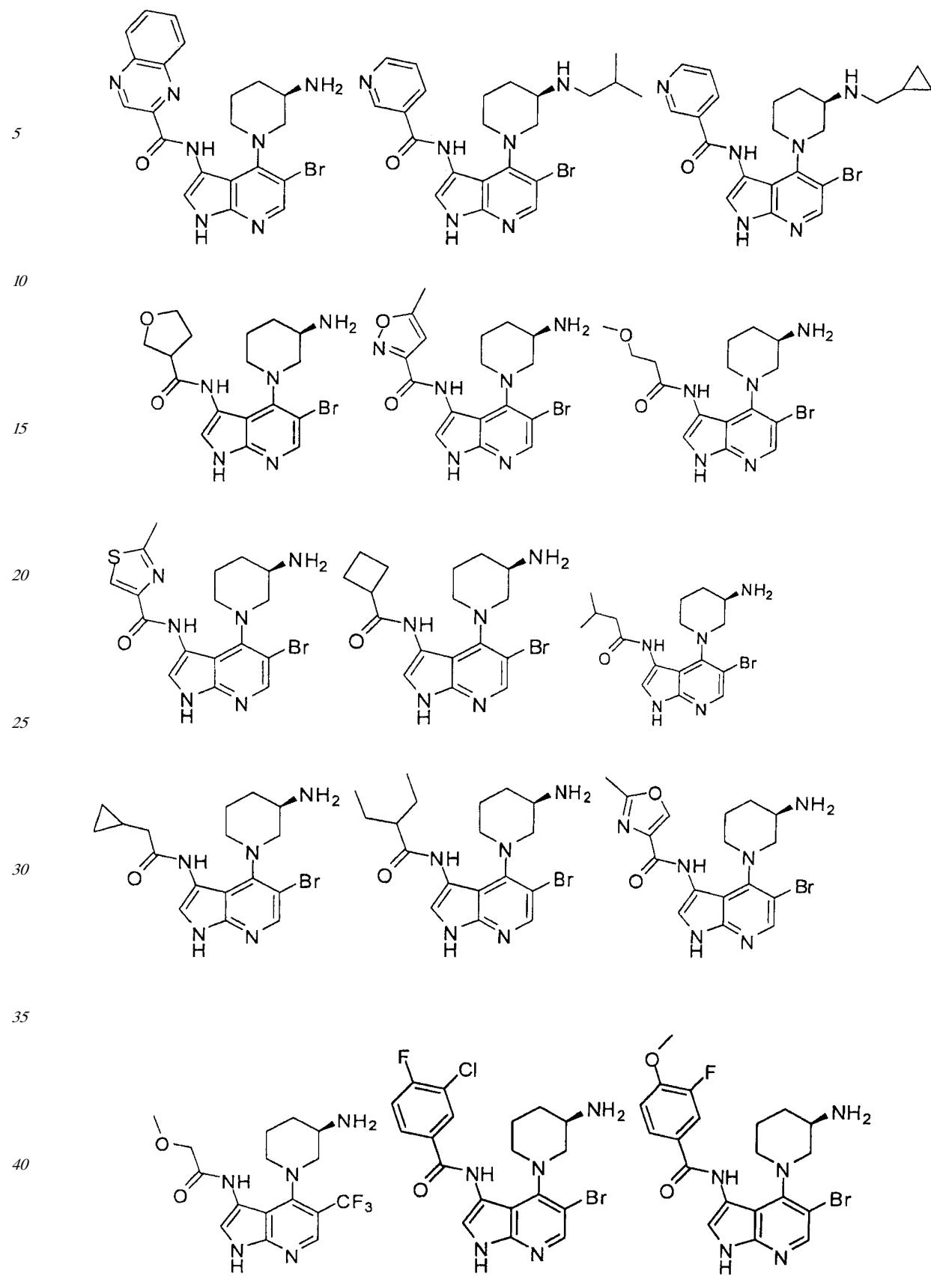
35

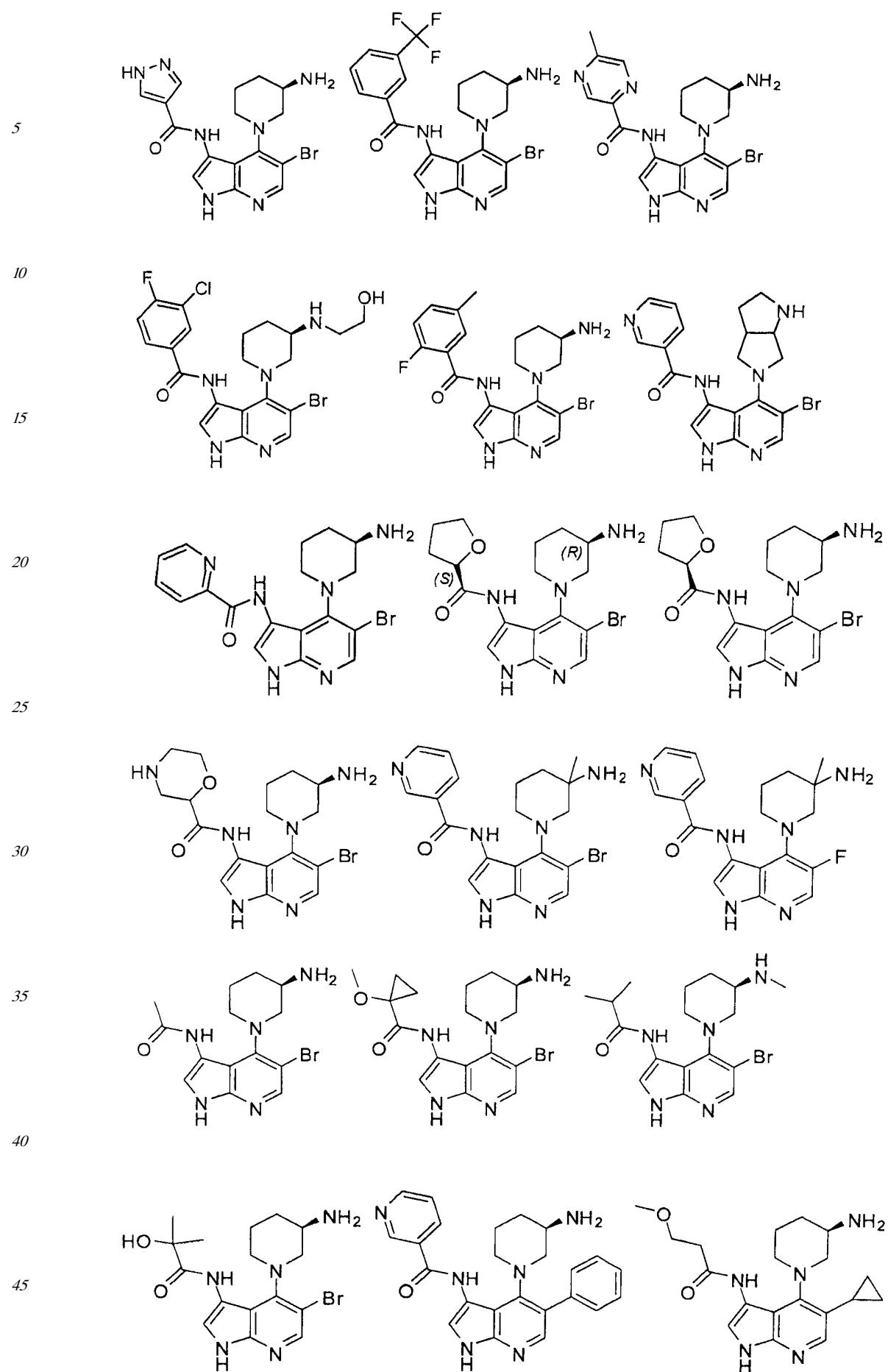


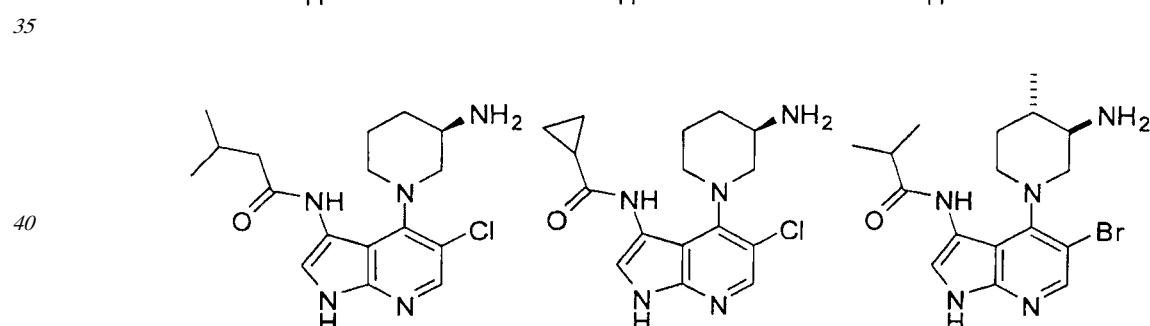
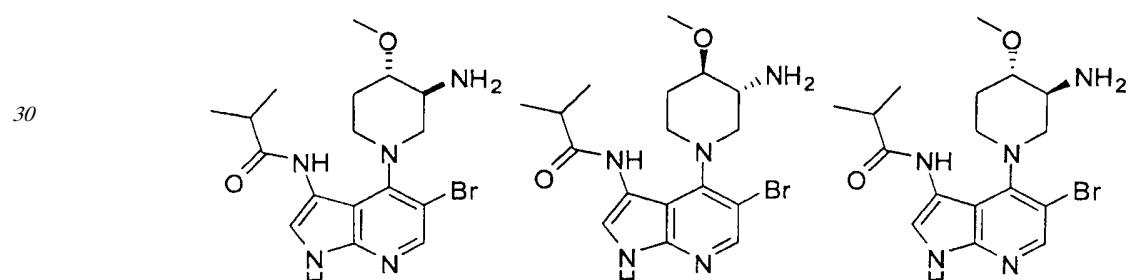
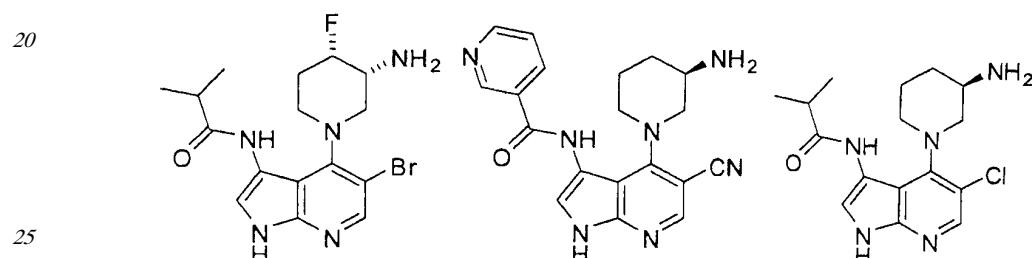
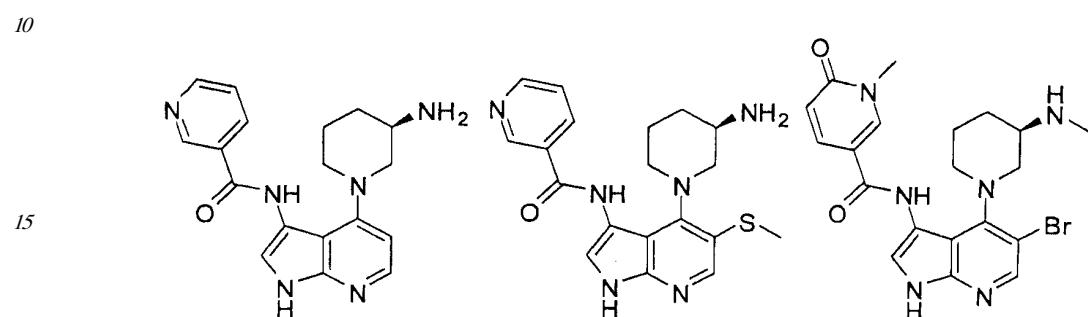
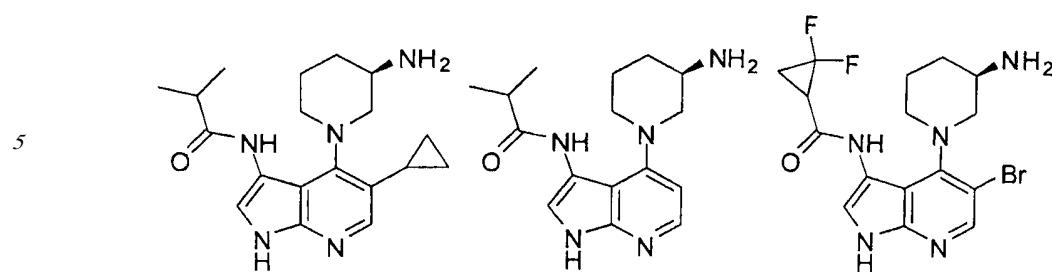
40

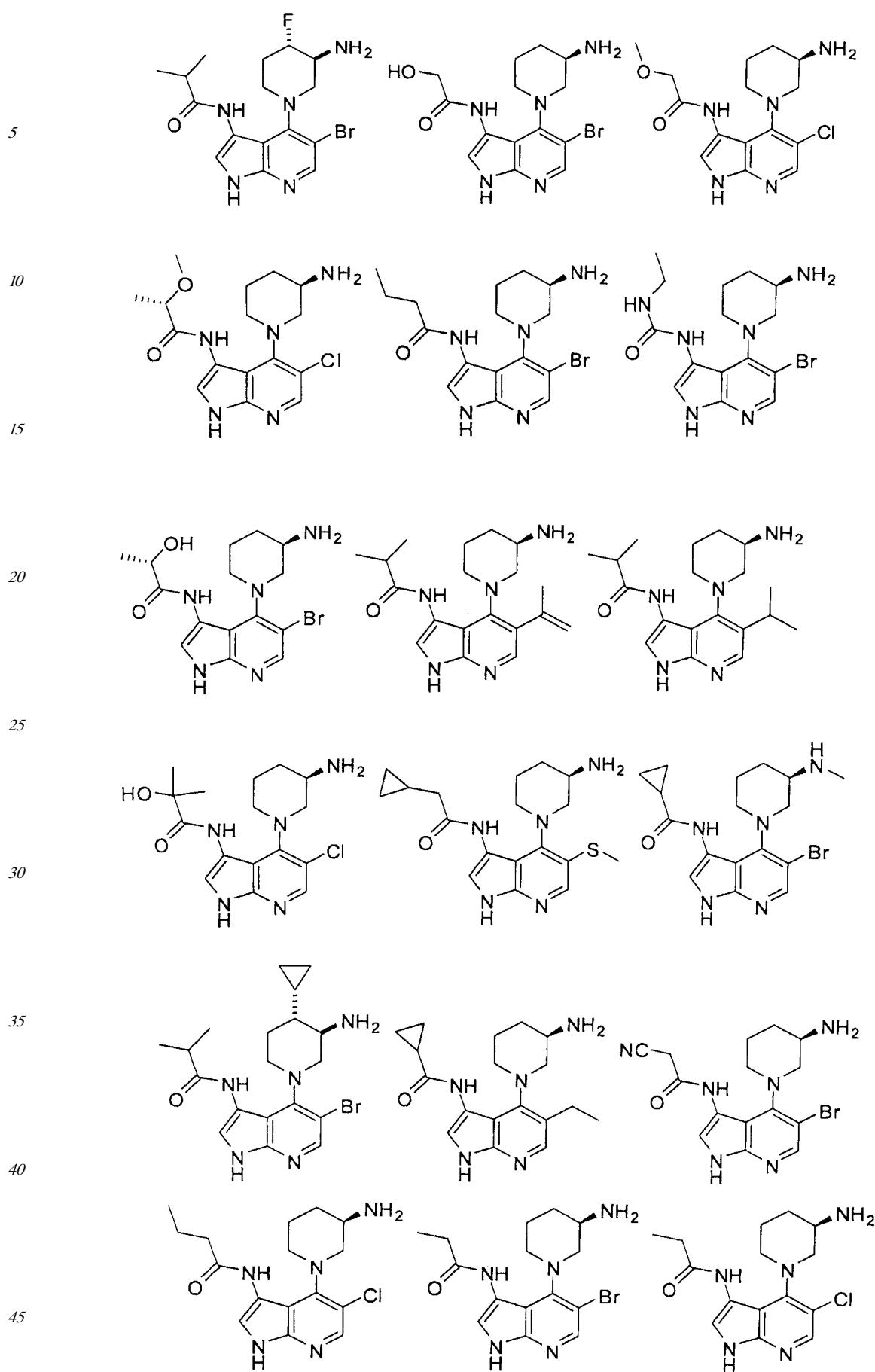
45

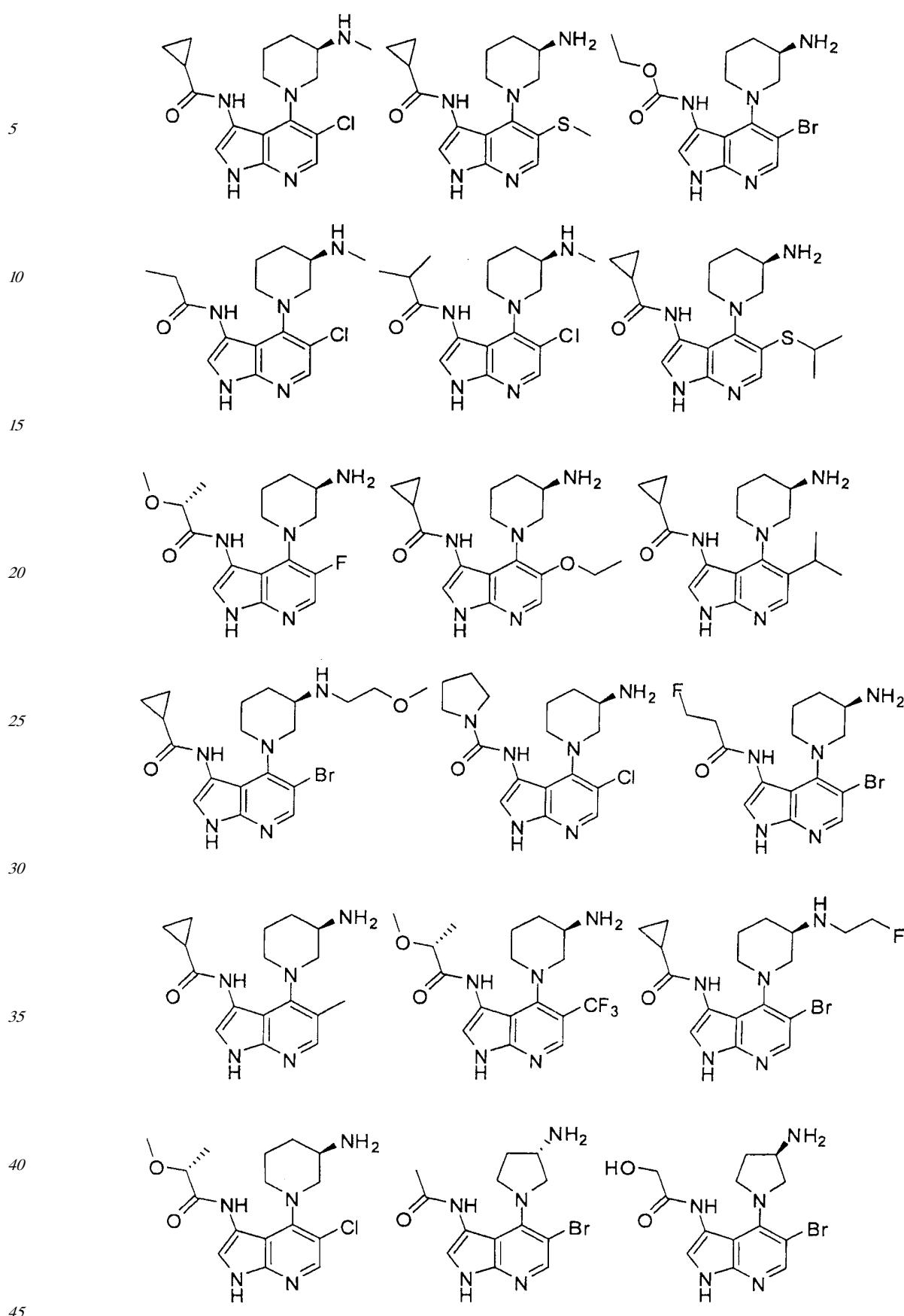


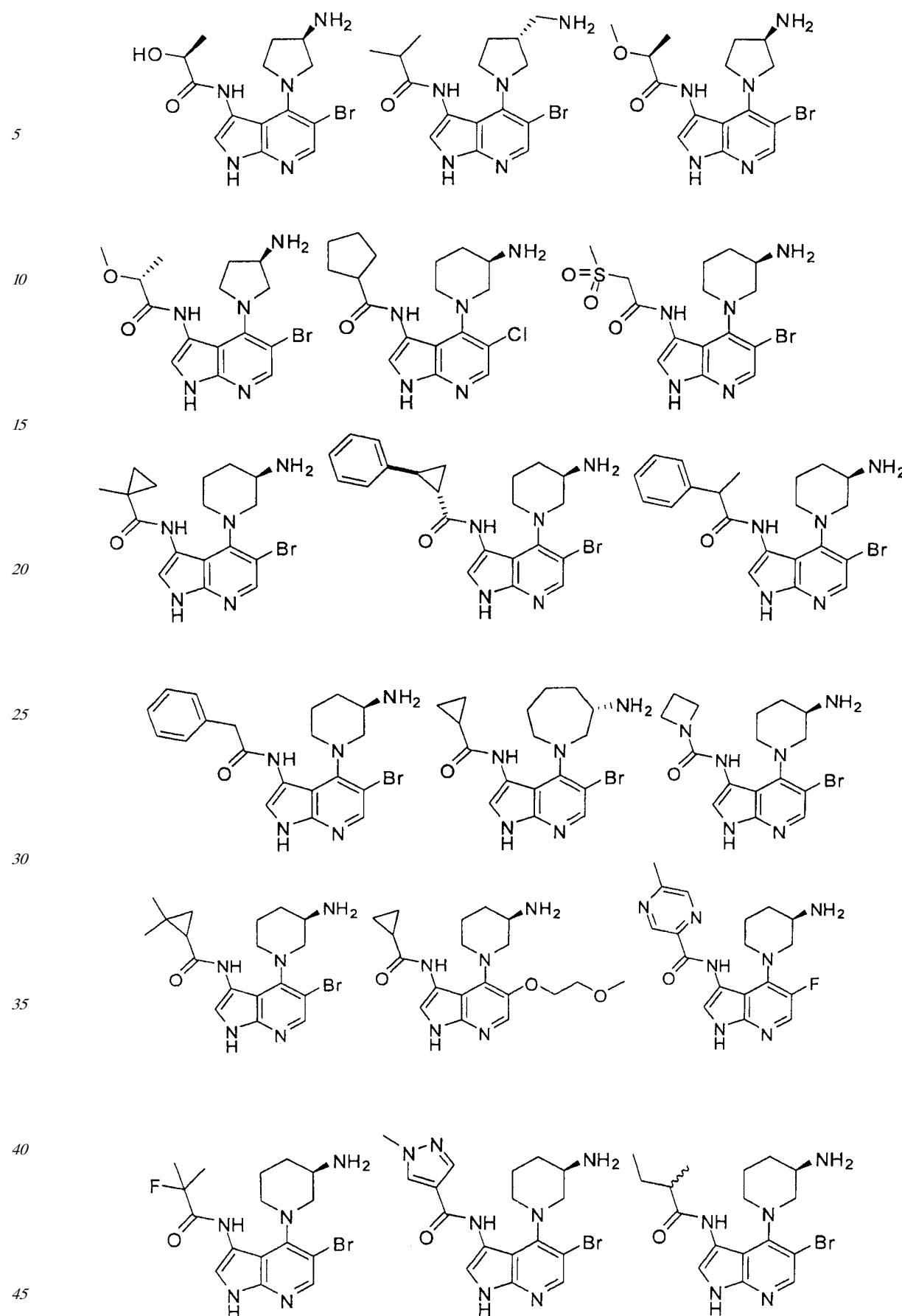


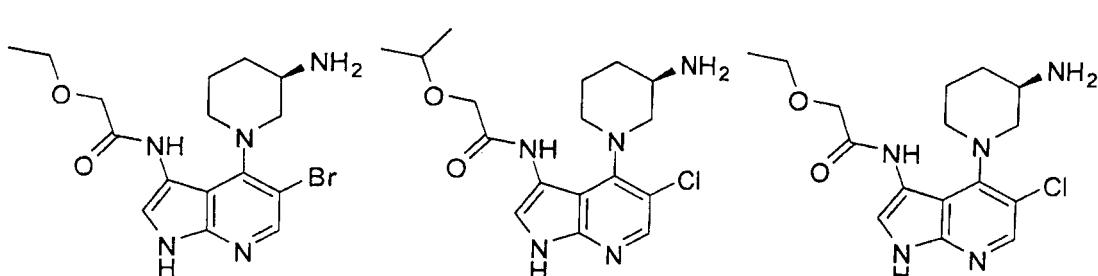
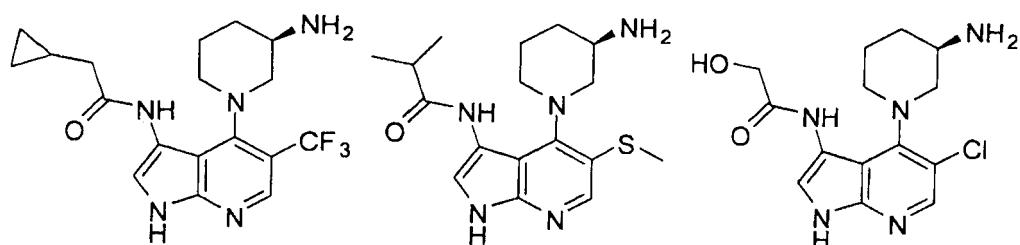
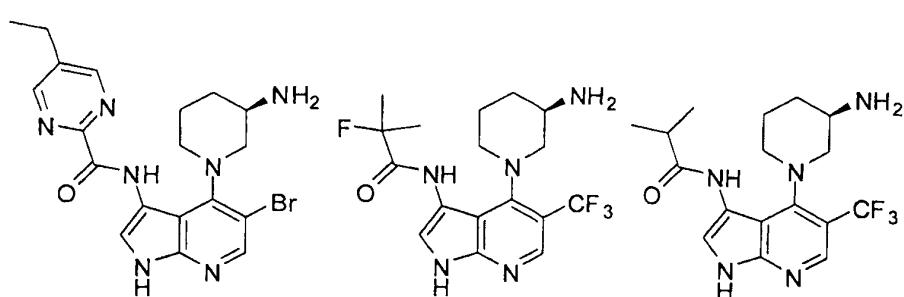
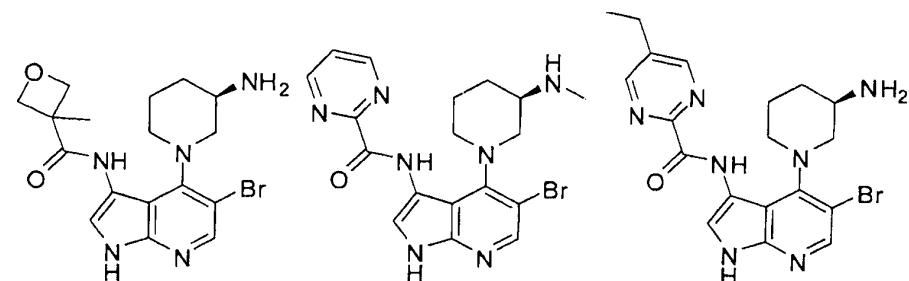
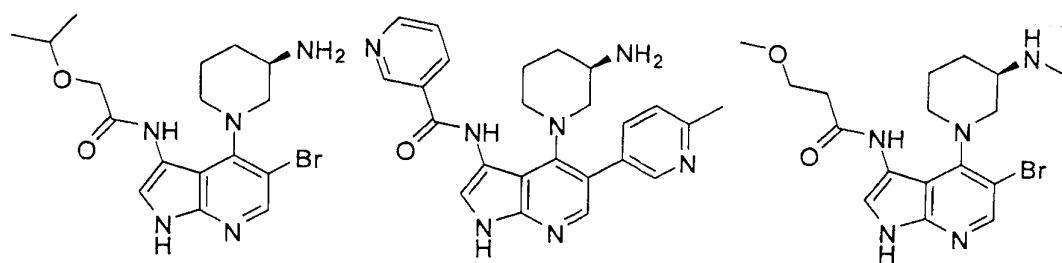




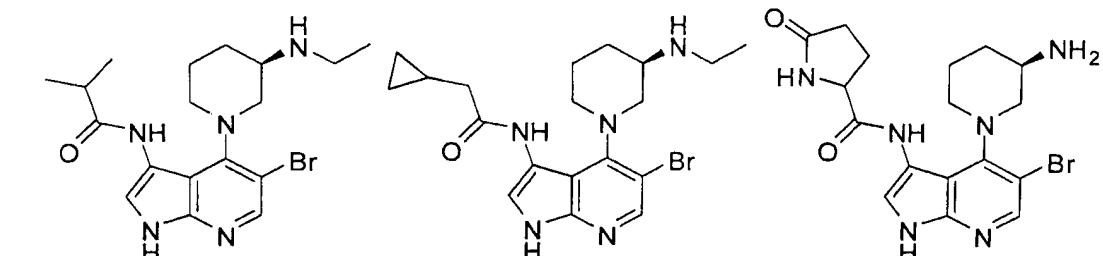
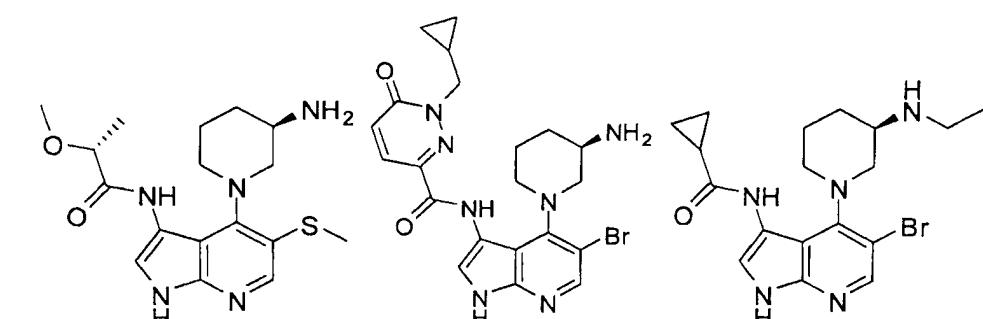
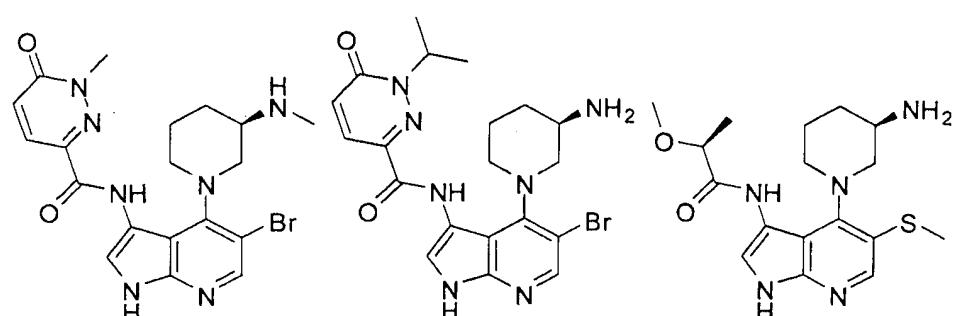
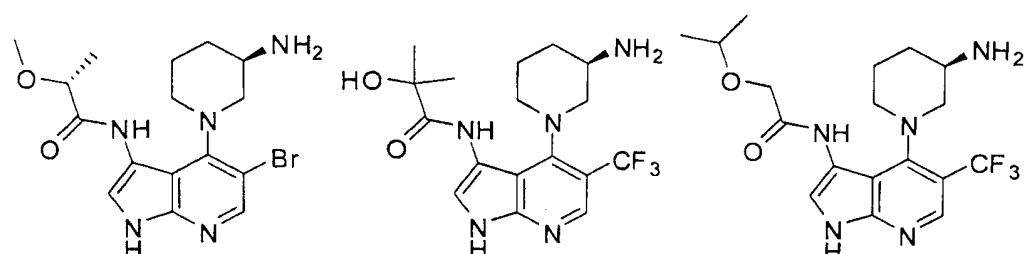
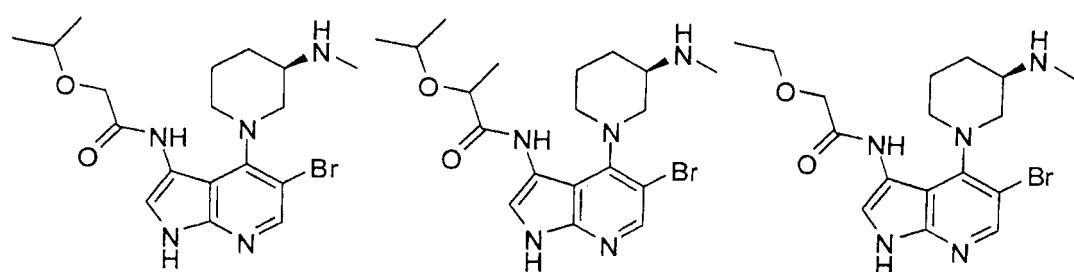




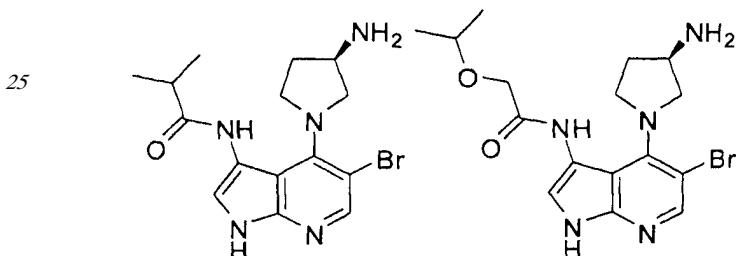
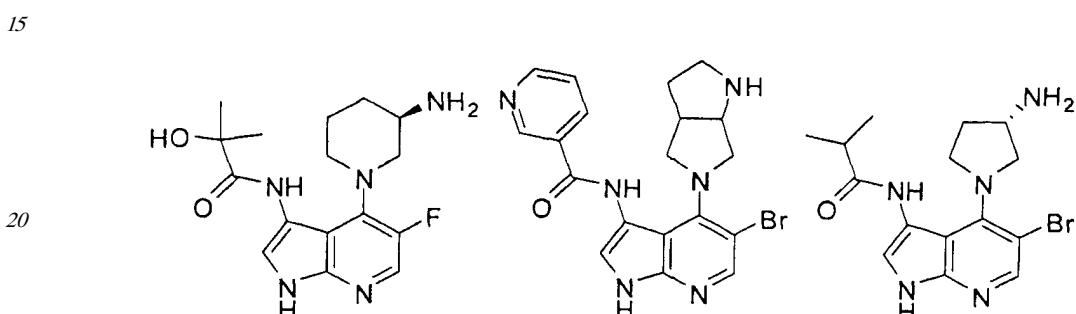
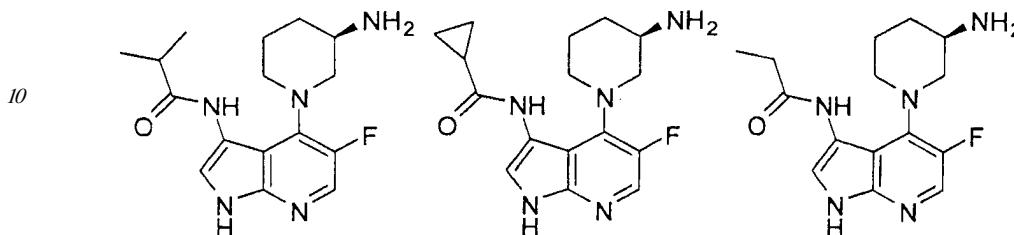
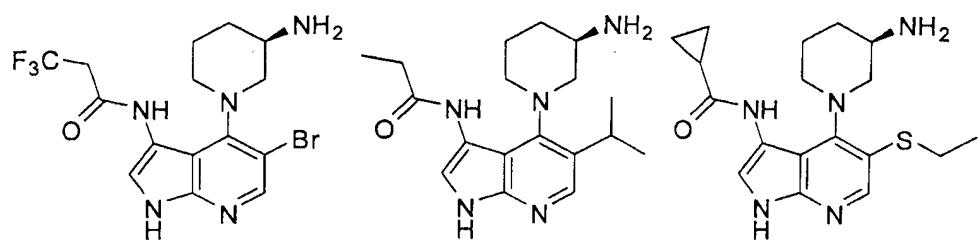




45



45



30 или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципIENT, обладающая ингибирующей активностью в отношении СНК1 и/или СНК2.

34. Способ предупреждения или лечения заболевания или расстройства, модулируемого СНК1, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1.

35. Способ по п.34, где заболевание представляет собой рак.

36. Способ по п.35, где также вводят повреждающий ДНК агент.

37. Способ по п.36, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

38. Способ предупреждения или лечения рака, где включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1, отдельно или в комбинации с одним или больше дополнительных соединений, обладающих противораковыми свойствами.

39. Способ по п.38, где дополнительное соединение представляет собой повреждающий ДНК агент.

40. Способ по п.39, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из

гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

41. Способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, где включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества

<sup>5</sup> соединения по п.1.

42. Способ по п.41, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

43. Способ по п.42, где также вводят повреждающий ДНК агент.

44. Способ по п.43, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

45. Соединение по п.1 для применения в терапии заболевания или расстройства, модулируемого СНК1 и/или СНК2.

46. Соединение по п.45, где терапия также включает введение повреждающего ДНК агента.

<sup>15</sup> 47. Соединение по п.46, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

48. Соединение по п.1 для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

<sup>20</sup> 49. Соединение по п.48, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

50. Соединение по п.49, где лечение также включает введение повреждающего ДНК агента.

<sup>25</sup> 51. Соединение по п.50, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

52. Применение соединения по п.1 в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.

53. Применение по п.52, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

<sup>30</sup> 54. Применение по п.53, где лечение также включает использование повреждающего ДНК агента.

55. Применение по п.54, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

<sup>35</sup> 56. Применение соединения по п.1 в производстве лекарственного средства для использования в качестве ингибитора СНК1 в лечении пациента, получающего противораковую терапию.

57. Применение по п.56, где лечение также включает использование повреждающего ДНК агента.

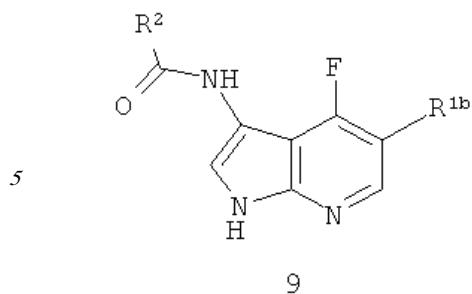
<sup>40</sup> 58. Применение по п.57, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

59. Фармацевтическая композиция по п.33 для лечения гиперпролиферативного заболевания.

<sup>45</sup> 60. Фармацевтическая композиция по п.33 для применения в лечении рака.

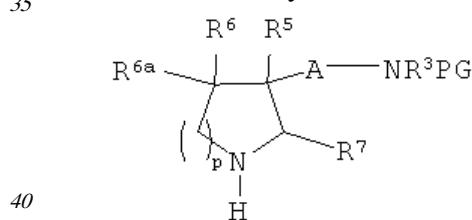
61. Способ получения соединения формулы I (или 10, 11, 15 или 18), включающий:

(а) реакцию соединения формулы 9:



где  $R^{1b}$  представляет собой галоген,  $CF_3$  и  $-O(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ , где алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$ ,  $-O(C_1\text{-}C_3\text{алкил})$  и  $NR^cR^d$ ;  $R^2$  выбран из  $C_1\text{-}C_6\text{алкила}$ ,  $-O(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ ,  $-NH(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ , насыщенного или частично ненасыщенного  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкила}$ , фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из  $OH$ ,  $CN$ , галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле),  $CF_3$ , циклопропила, циклопропилметила,  $-SO_2R^i$ ,  $C_1\text{-}C_6\text{алкила}$ ,  $-O(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ ,  $-S(C_1\text{-}C_6\text{алкил})$ ,  $NR^eR^f$  фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из  $OH$ ,  $CN$ , галогена,  $CF_3$ ,  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$ ,  $-O(C_1\text{-}C_3\text{алкил})$  и  $NR^gR^h$ ;  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбраны из водорода и  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$  или  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;  $R^e$  и  $R^f$  независимо выбраны из водорода и  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$ ;  $R^g$  и  $R^h$  независимо выбраны из водорода и  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$ ; и  $R^i$  представляет собой  $C_1\text{-}C_3\text{алкил}$ ;

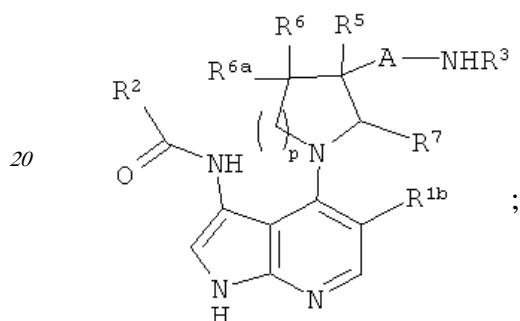
35 с соответствующим замещенным амином формулы:



где  $A$  выбран из одинарной связи или  $CR^aR^b$ ;  $R^3$  выбран из водорода или  $C_1\text{-}C_4\text{алкила}$ , необязательно замещенного  $OH$ ,  $F$ ,  $-O(C_1\text{-}C_3\text{алкил})$ , или  $C_3\text{-}C_6\text{циклоалкила}$ ;  $R^5$  выбран из водорода и  $CH_3$ , или  $A$  представляет собой  $CR^aR^b$ ,  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород, и  $R^3$  и  $R^5$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;  $R^6$  выбран из водорода,  $F$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $C_1\text{-}C_3\text{алкила}$  и циклопропила,

или A представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или A

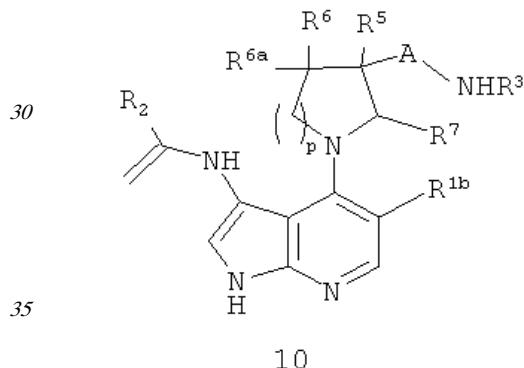
- <sup>5</sup> представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует;
- <sup>10</sup> равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как Bos, CBz, бензил или R<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо);
- <sup>15</sup> в стандартных условиях реакции S<sub>N</sub>Ar с получением соединения формулы 10:



25

10

(б) алкилирование соединения формулы 10:



- где R<sup>1b</sup> представляет собой галоген, CF<sub>3</sub>, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), где алкил может быть необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 810-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы,

и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше, групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей

<sup>5</sup> в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>

-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила,

<sup>10</sup> -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; А выбран из

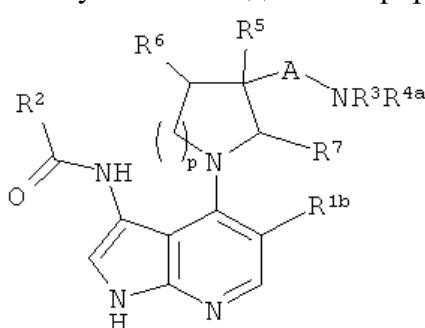
<sup>15</sup> одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub> или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>,

<sup>20</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из

<sup>25</sup> водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup> представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup> R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород, или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное

<sup>30</sup> кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; и р равно 0, 1, 2 или 3;

с получением соединения формулы 11:

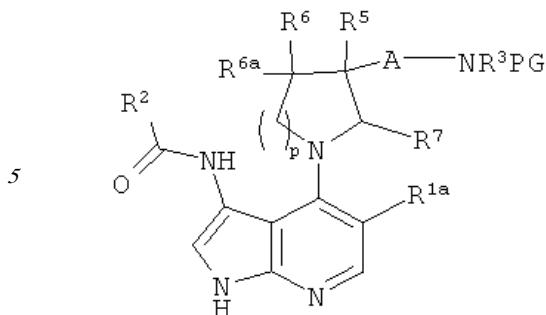


11

где R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил;

(в) введение защитной группы в соединение формулы 12:

45



где R<sup>1a</sup> представляет собой галоген или OH; R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила,

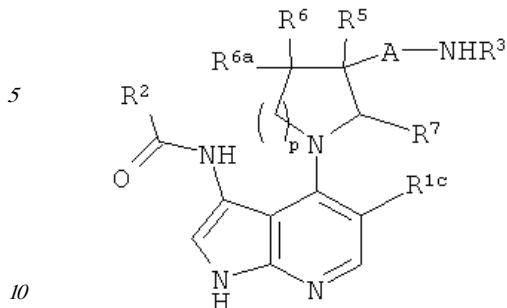
25 циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>; R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила; R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

30 R<sup>i</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; А выбран из одинарной связи или CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

35 R<sup>3</sup> выбран из водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, необязательно замещенного OH, F, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; R<sup>5</sup> выбран из водорода и CH<sub>3</sub> или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>6</sup> выбран из водорода, F, OH, -OCH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и циклопропила, или А представляет собой одинарную связь, R<sup>6a</sup> представляет собой водород, и R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо; R<sup>6a</sup> выбран из водорода, F, OH и CH<sub>3</sub>; R<sup>7</sup>

40 представляет собой водород, или А представляет собой CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо; R<sup>a</sup> представляет собой водород или R<sup>4</sup> и R<sup>b</sup> отсутствуют, и R<sup>3</sup> и R<sup>a</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо; R<sup>b</sup> представляет собой водород или отсутствует; р равно 0, 1, 2 или 3; и PG представляет собой защитную группу (такую как трет-бутоксикарбонил или n-метоксибензил);

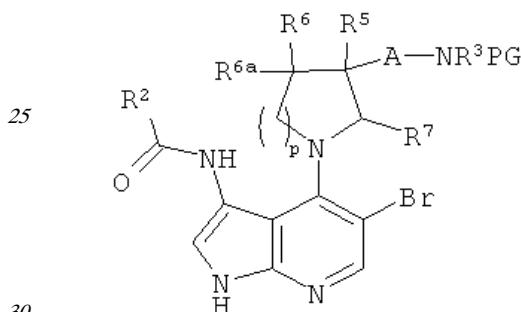
проведение реакции сочетания; и  
удаление защитной группы с получением соединения формулы 15:



15

где R<sup>1c</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкил, циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из галогена, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил) и NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; и R<sup>6</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-или 6-членное кольцо; и

(г) функционализация соединения формулы 16:



16

где R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), насыщенного или частично ненасыщенного C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, фенила, насыщенного или частично ненасыщенного 4-6-членного гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, 8-10-членного бициклического арила, 8-10-членного бициклического гетероцикла, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, где алкилы, циклоалкил, фенил, гетероциклы, гетероарилы и арил необязательно замещены одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, оксо (за исключением заместителей в фениле, ариле или гетероариле), CF<sub>3</sub>, циклопропила, циклопропилметила, -SO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> и фенила, где фенил необязательно замещен одной или больше групп, выбранных из OH, CN, галогена, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)

и  $\text{NR}^g\text{R}^h$ ;  $\text{R}^e$  и  $\text{R}^f$  независимо выбраны из водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;  $\text{R}^g$   $\text{R}^h$  независимо выбраны из водорода и  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;  $\text{R}^i$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил; А выбран из одинарной связи или  $\text{CR}^a\text{R}^b$ ;  $\text{R}^3$  выбран из водорода или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$  или  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкилом;  $\text{R}^5$  выбран из водорода и  $\text{CH}_3$ , или А представляет собой  $\text{CR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  представляют собой водород, и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^5$ ,

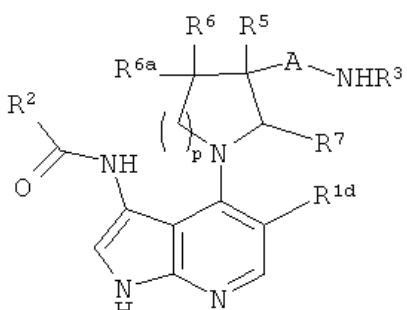
вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$\text{R}^6$  выбран из водорода,  $\text{F}$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и циклопропила, или А представляет собой одинарную связь,  $\text{R}^{6a}$  представляет собой водород, и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^6$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо;  $\text{R}^{6a}$  выбран из водорода,  $\text{F}$ ,  $\text{OH}$  и  $\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^7$  представляет собой водород, или А представляет собой  $\text{CR}^a\text{R}^b$  и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^7$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

$\text{R}^3$  представляет собой водород или  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^b$  отсутствуют, и  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^a$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ароматическое 5- или 6-членное кольцо;  $\text{R}^b$  представляет собой водород или отсутствует;  $p$  равно 0, 1, 2 или 3; PG представляет собой защитную группу, такую как  $\text{Boc}$ ,  $\text{CBz}$ , бензил или  $\text{R}^4$ ; и  $\text{R}^4$  выбран из водорода или  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, необязательно замещенного  $\text{OH}$ ,  $\text{F}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{алкил})$  или  $\text{C}_3\text{-C}_6$

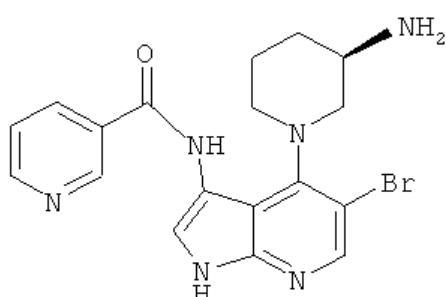
циклоалкила, или  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо;

с последующим удалением защитной группы с получением соединения формулы 18:



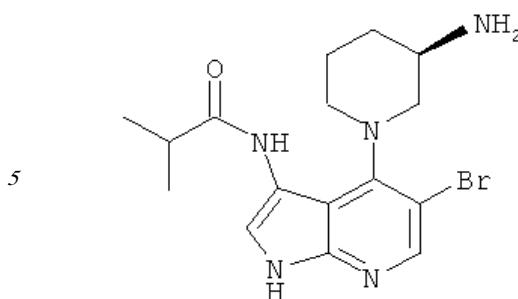
где  $\text{R}^{1d}$  представляет собой водород или  $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ .

62. Соединение по п.32, имеющее структуру:



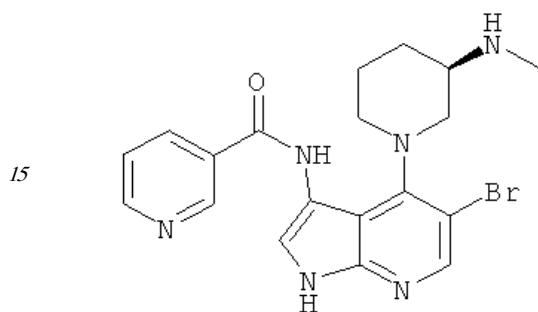
или его фармацевтически приемлемая соль.

63. Соединение по п.32, имеющее структуру:



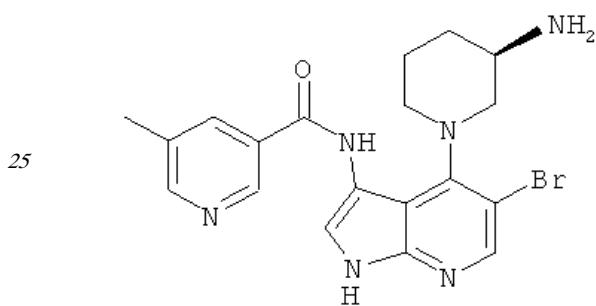
или его фармацевтически приемлемая соль.

10 64. Соединение по п.32, имеющее структуру:



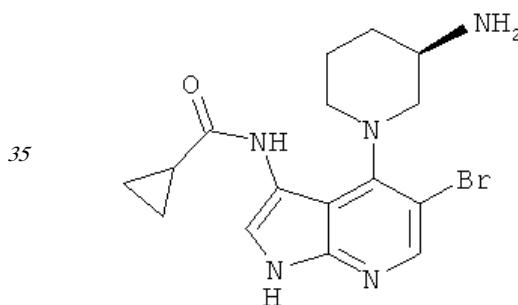
или его фармацевтически приемлемая соль.

20 65. Соединение по п.32, имеющее структуру:



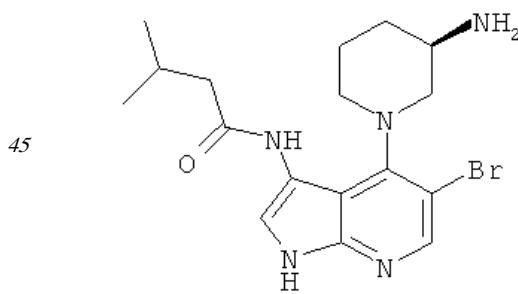
или его фармацевтически приемлемая соль.

30 66. Соединение по п.32, имеющее структуру:



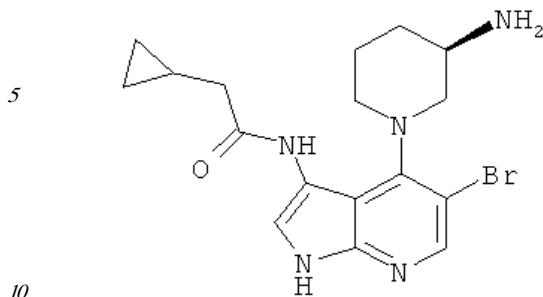
40 или его фармацевтически приемлемая соль.

67. Соединение по п.32, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

68. Соединение по п.32, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.32 или пп.62-68 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципIENT, обладающая ингибирующей активностью в отношении СНК1 и/или СНК2.

15 70. Способ предупреждения или лечения заболевания или расстройства, модулируемого СНК1, который включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.32 или пп.62-68.

71. Способ по п.70, где заболевание представляет собой рак.

72. Способ по п.71, где также вводят повреждающий ДНК агент.

20 73. Способ по п.72, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

74. Способ предупреждения или лечения рака, где включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения 25 по п.32 или пп.62-68, отдельно или в комбинации с одним или больше дополнительных соединений, обладающих противораковыми свойствами.

75. Способ по п.74, где дополнительное соединение представляет собой повреждающий ДНК агент.

76. Способ по п.75, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

77. Способ лечения гиперпролиферативного заболевания у млекопитающего, где включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по п.32 или пп.62-68.

78. Способ по п.77, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.

79. Способ по п.78, где также вводят повреждающий ДНК агент.

80. Способ по п.79, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

40 81. Соединение по п.32 или пп.62-68 для применения в терапии заболевания или расстройства, модулируемого СНК1 и/или СНК2.

82. Соединение по п.81, где терапия также включает введение повреждающего ДНК агента.

83. Соединение по п.82, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптотецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.

84. Соединение по п.32 или пп.62-68 для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания.

85. Соединение по п.84, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.
86. Соединение по п.85, где лечение также включает введение повреждающего ДНК агента.
- <sup>5</sup> 87. Соединение по п.86, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.
88. Применение соединения по п.32 или пп.62-68 в производстве лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного заболевания.
- <sup>10</sup> 89. Применение по п.88, где гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак.
90. Применение по п.89, где лечение также включает использование повреждающего ДНК агента.
- <sup>15</sup> 91. Применение по п.90, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.
92. Применение соединения по п.32 или пп.62-68 в производстве лекарственного средства для использования в качестве ингибитора СНК1 в лечении пациента, получающего противораковую терапию.
- <sup>20</sup> 93. Применение по п.92, где лечение также включает использование повреждающего ДНК агента.
94. Применение по п.93, где повреждающий ДНК агент выбран из группы, состоящей из гемцитабина, иринотекана, темозоломида, капецитабина, камптоцецина, цисплатина, Ara-C и 5-фторурацила.
- <sup>25</sup> 95. Фармацевтическая композиция по п.69 для лечения гиперпролиферативного заболевания.
96. Фармацевтическая композиция по п.69 для применения в лечении рака.

30

35

40

45