



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111933** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00

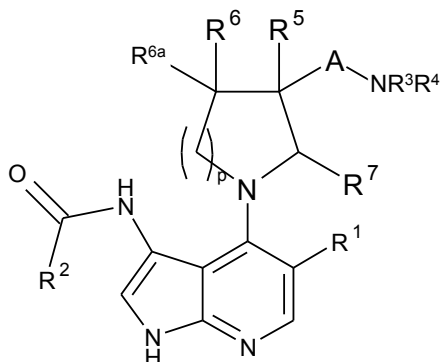
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 15012	(72) Винахідник(и): Ле Хюроу Івен (FR/US), Блейк Джеймс Ф. (US), Ганвордана Індрані У. (US), Мор Пітер Дж. (US), Уоллес Ілай М. (US), Ван Бін (CN/US), Чікареллі Марк (US), Лайон Майкл (JM/US)
(22) Дата подання заявки: 13.05.2009	(73) Власник(и): ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., Customer No. 64483, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.07.2016	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/052,926	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 03/028724 A1, 10.04.2003 WO 2005/063746 A1, 14.07.2005 WO 2008/012635 A2, 31.01.2008 WO 2007/125321 A2, 08.11.2007 WO 2004/058767 A1, 15.07.2007 WO 2006/001511 A1, 05.01.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.05.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2011, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.07.2016, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2009/043691, 13.05.2009	

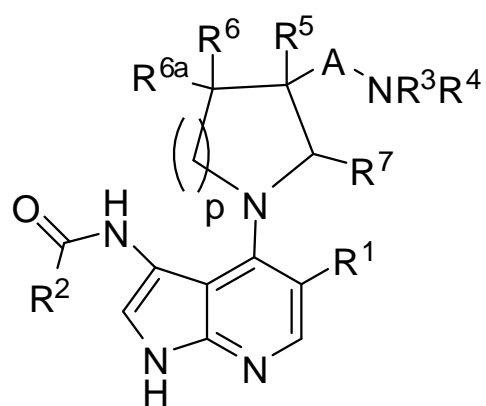
(54) ПІРОЛОПІРИДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Сполуки Формули I здатні інгібувати СНК1 та/або СНК2. Розкриті способи застосування сполук Формули I та їх стереоізомерів і фармацевтично прийнятних солей для діагностики, попередження або лікуванні таких розладів або супутніх патологічних станів у клітинах ссавців in vitro, in situ та in vivo.



(I)

UA 111933 C2



Рівень техніки

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до нових сполук, фармацевтичних композицій, які містять сполуки, способу одержання сполук і застосування сполук в терапії. Більш конкретно, він

5 відноситься до деяких заміщених похідних піроло[2,3-b]піридину, придатних для лікування і профілактики гіперпроліферативних захворювань.

Опис рівня техніки

Протеїнкінази — це кіназні ферменти, які фосфорилують інші білки. Фосфорилування таких білків звичайно веде до функціональної зміни білка. Більшість кіназ впливає на серин і треонін

10 або тирозин, і деякі кінази впливають на всі три амінокислоти. Через такі функціональні зміни, кінази можуть регулювати численні клітинні шляхи. Інгібітори протеїнкіназ — це сполуки, які інгібують такі протеїнкінази, і, таким чином, можуть застосовуватися для впливу на клітинні шляхи.

Кіназа контрольної точки 1 ("CHK1") — це серин/треонінкіназа. CHK1 регулює прогресування клітинного циклу і є основним фактором в реакції пошкодження ДНК в межах клітини. Показано, що інгібітори CHK1 роблять клітини пухлини чутливими до дії різноманітних генотоксичних агентів, таких як хіміотерапевтичні засоби та опромінення. (Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint Kinase 1 в Cancer Therapeutics." Clin. Cancer Res. 13(7) (2007) 1955-1960). У численних пухлинах спостерігався дефіцит шляху контрольної точки пошкодження G₁ ДНК, що

20 призводило до довіри в контрольних точках S і G₂ для відновлення пошкодження ДНК і виживання. (Janetka, James W., et al., "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic." Drug Discovery & Development Vol. 10, No. 4 (2007) 473-486). Контрольні точки S і G₂ регулюються CHK1. Показано, що інгібування CHK1 відміння контрольні точки S і G₂, таким чином порушуючи відновлення ДНК і приводячи до збільшення загибелі пухлинних клітин. Однак, нераків клітини містять функціонуючу контрольну точку G₁, що дозволяє відновлення ДНК і виживання.

Кіназа контрольної точки 2 (CHK2) — це також серин/треонінкіназа. Функції кіназ CHK2 є центральними з точки зору індукції зупинки клітинного циклу і апоптозу в результаті пошкодження ДНК (Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." DNA Repair 3 (2004) 1039-1047). CHK2 активується у відповідь на генотоксичні фактори і поширює сигнал контрольної точки

30 вздовж декількох шляхів, які кінець кінцем спричиняють зупинку клітинного циклу у фазах G₁, S і G₂/M, активацію відновлення ДНК та апоптотичну загибель клітини (Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase – A Busy Messenger." Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 2(12) (2001) 877-886). У ракових клітинах часто відсутня одна або більше контрольних точок цілісності генома, тобто інгібування CHK2 може зробити клітини пухлини вибірково більш чутливими до протиракових терапевтичних засобів, таких як γ-випромінювання або лікарські засоби, які пошкоджують ДНК. Нормальні клітини, як і раніше можуть активувати інші контрольні точки і відновитися, тоді як ракові клітини, позбавлені контрольних точок, загинуть з більшою ймовірністю. Було продемонстровано, що інгібітор CHK2 на основі пептиду відміння контрольну точку G₂ і робив

40 p53-дефектні ракові клітини чутливими до пошкоджуючих ДНК агентів (Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." Current Pharmaceutical Design. Vol. 11, No. 22 (2005) 2855-2872).

Відомими є інгібітори CHK1 та/або CHK2, див., наприклад, Міжнародну публікацію WO 2009/004329, Міжнародну публікацію WO 2008/075007, Міжнародну публікацію WO 2007/090493,

45 Міжнародну публікацію WO 2007/090494, Міжнародну публікацію WO 2006/106326, Міжнародну публікацію WO 2006/120573, Міжнародну публікацію WO 2005/103036 і Міжнародну публікацію WO 03/028724.

Відомими є інгібітори кіназ, див., наприклад, Міжнародну публікацію WO 2008/106692, Міжнародну публікацію WO 2008/012635, Міжнародну публікацію WO 2006/046023, Міжнародну

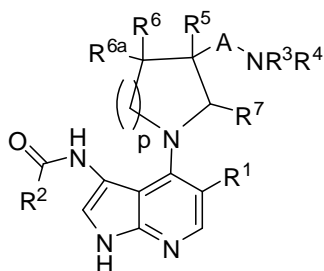
50 публікацію WO 2006/127587, Міжнародну публікацію WO 2007/070514, Міжнародну публікацію WO 2007/084667, Міжнародну публікацію WO 2007/125310, Міжнародну публікацію WO 2007/125315 і Міжнародну публікацію WO 2007/125321.

Короткий опис винаходу

В одному з аспектів, даний винахід відноситься до сполук, які є інгібіторами CHK1 та/або

55 CHK2. Відповідно, сполуки за даним винаходом придатні для лікування захворювань і станів, які можна лікувати інгібуванням CHK1 та/або CHK2 протеїнкіназ.

Більш конкретно, в одному з аспектів даного винаходу пропонуються сполуки Формули I:



I

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A і p є такими, як визначено в даному описі.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються способи профілактики або лікування захворювання або розладу, модульованого СНК1 та/або СНК2, які передбачають введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її стереоізомеру або фармацевтично прийнятної солі. Приклади таких захворювань і розладів включають, не обмежуються ними, гіперпроліферативні розлади (такі як рак), нейродегенерацію, гіпертрофію серця, біль, мігрень і нейротравматичне захворювання.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються способи профілактики або лікування раку, які передбачають введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, окремо або в комбінації з однією або більше додатковими сполуками, які мають протиракові властивості.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, який передбачає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються сполуки за даним винаходом для застосування в терапії.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються сполуки за даним винаходом для застосування в лікуванні гіперпроліферативного захворювання.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання. В іншому варіанті, гіперпроліферативне захворювання є раком.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом для виробництва лікарського засобу для застосування як інгібітора СНК1 та/або СНК2 при лікуванні пацієнта, який одержує протиракову терапію.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом для лікування гіперпроліферативного захворювання. У наступному аспекті, гіперпроліферативне захворювання є раком.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом, для застосування при лікуванні гіперпроліферативного захворювання.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом, для застосування при лікуванні раку.

В іншому аспекті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

В іншому аспекті даного винаходу пропонуються проміжні сполуки для одержання сполук Формули I. Деякі сполуки Формули I можуть застосовуватися як проміжні сполуки для одержання інших сполук Формули I.

Інший аспект даного винаходу включає способи одержання, способи виділення і способи очищення сполук за даним винаходом.

Детальний опис винаходу

Нижче буде зроблено посилання на детальний опис деяких варіантів винаходу, приклади яких проілюстровані доданими структурами і формулою винаходу. Хоча винахід буде описаний в поєднанні з наведеними варіантами, слід розуміти, що вони не покликані обмежувати винахід такими варіантами. Навпаки, передбачається, що винахід включає всі альтернативи, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені в межі контексту даного винаходу, який визначається формулою винаходу. Фахівець в даній галузі розпізнає численні способи і матеріали, подібні або рівноцінні до описаних в даному описі, які можуть використовуватися в

практиці даного винаходу. Даний винахід жодним чином не обмежується описаними способами і матеріалами. У випадку, якщо одне або більше включених літературних посилань і подібних матеріалів відрізнятиметься або суперечитиме даній заявці, зокрема, не обмежуючись цим, в певних термінах, застосуванні термінів, описаних методах і т. ін., дана заявка має перевагу.

5 Визначення

Термін "алкіл" включає лінійні або розгалужені радикали, які складаються з атомів вуглецю. Деякі алкільні фрагменти позначаються скороченнями, наприклад, метил ("Me"), етил ("Et"), пропіл ("Pr") і бутил ("Bu"), і додатково скорочення застосовуються для позначення конкретних ізомерів сполук, наприклад, 1-пропіл або н-пропіл ("н-Pr"), 2-пропіл або ізопропіл ("ізо-Pr"), 1-бутил або н-бутил ("н-Bu"), 2-метил-1-пропіл або ізобутил ("ізо-Bu"), 1-метилпропіл або втор-бутил ("втор-Bu"), 1,1-диметилетил або трет-бутил ("трет-Bu") і т. ін. Скорочення іноді застосовуються в поєднанні із скороченнями, які позначають елементи і хімічні структури, наприклад, метанол ("MeOH") або етанол ("EtOH").

Додаткові скорочення, які можуть застосовуватися в заявці, включають, наприклад, бензил ("Bn"), феніл ("Ph") і ацетат ("Ac").

Терміни "гетероцикл" і "гетероциклічний" включають 4–7-членні кільця, які містять 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки. В деяких випадках, ці терміни можуть бути конкретно додатково обмежені, наприклад, "5–6-членний гетероциклічний" включає тільки 5- і 6-членні кільця. Приклади гетероциклічних груп включають, не обмежуючись ними, оксираніл, тіараніл, азиридиніл, оксетаніл, тіатаніл, азетидиніл, 1,2-дитіетаніл, 1,3-дитіетаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, дитіоланіл, піролідиніл, піразолідиніл, імідазолідиніл, 1,3-діоксоланіл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, 1,4-оксатіаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, піперазиніл, 1,4-азатіаніл, тіоксаніл, оксепаніл, тіепаніл, азепаніл, 1,4-діоксепаніл, 1,4-оксатіепаніл, 1,4-оксаазепаніл, 1,4-дитіепаніл, 1,4-тієазепаніл і 1,4-діазепаніл.

Приклади частково ненасичених гетероциклічних груп включають, не обмежуючись ними, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідропіраніл, дигідрофураніл, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл і піразолініл.

Термін "гетероарил" включає 5–6-членні ароматичні кільця, які містять 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з кисню, азоту і сірки. В деяких випадках, ці терміни можуть бути конкретно додатково обмежені, наприклад, 5–6-членний гетероарил, де гетероарил містить 1 або 2 гетероатоми азоту. Приклади гетероарильних груп включають, не обмежуючись ними, піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл імідазоліл ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1-окса-2,3-діазоліл, 1-окса-2,4-діазоліл, 1-окса-2,5-діазоліл, 1-окса-3,4-діазоліл, 1-тіа-2,3-діазоліл, 1-тіа-2,4-діазоліл, 1-тіа-2,5-діазоліл, 1-тіа-3,4-діазоліл, тетразоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, фуразаніл і триазиніл.

Термін "C₂-C₆ алканолалкіл" в даному описі представляє алканолільну групу, приєднану через алкільну групу (тобто, (алканоліл)-(алкіл)-сполука), де алканолільна та алкільна групи разом містять 2–6 атомів вуглецю. Приклади C₂-C₆ алканолалкільних груп включають етанолілметил, етанолілетил, етанолілпропіл, етанолілбутил, пропанолілметил, пропанолілетил, пропанолілпропіл, бутанолілметил, бутанолілетил і пентанолілметил.

Терміни "лікувати" або "лікування" позначають терапевтичні, профілактичні, паліативні або превентивні заходи. Для цілей даного винаходу, позитивні або бажані клінічні результати включають, не обмежуючись ними, полегшення симптомів, зменшення ступеня тяжкості захворювання, стабілізацію (тобто відсутність погіршення) патологічного стану, затримувannya або уповільнення прогресу захворювання, полегшення або тимчасове полегшення патологічного стану і ремісію (часткову або повну), які піддаються або не піддаються виявленню. "Лікування" також може позначати збільшення тривалості життя в порівнянні з очікуваною тривалістю життя за відсутності лікування. Потребують лікування ті, у кого вже присутній стан або розлад, а також ті, хто є схильним до розвитку стану або розладу, або ті, у кого необхідно попередити розвиток стану або розладу.

Терміни "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" позначають кількість сполуки за даним винаходом, яка, при введенні ссавцю, який потребує такого лікування, є достатньою (i) для лікування або профілактики конкретного захворювання, стану або розладу, (ii) пом'якшення, покращення або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, або (iii) попереджає або затримує розвиток одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаного в даному описі. Кількість сполуки, яка відповідатиме такій кількості, буде коливатися залежно від таких факторів, як конкретна сполука, захворювання, стан і його тяжкість, параметри (наприклад,

маса тіла) ссавця, який потребує лікування, але в будь-якому випадку, може бути шаблоном визначена фахівцем в даній галузі.

Терміни "рак" і "раковий" позначають або описують фізіологічний стан у ссавців, який звичайно характеризується аномальним або нерегульованим ростом клітин. "Пухлина" включає одну або більше ракових клітин. Приклади раку включають, не обмежуючись ними, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкоз або лімфоїдні злоякісні новоутворення. Більш конкретні приклади таких видів раку включають плоскоклітинний рак (наприклад, плоскоклітинний рак епітеліальних клітин), рак легені (зокрема, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарцинома легені і сквамозна карцинома легені), рак очеревини, печінково-клітинний рак, рак шлунково-кишкового тракту, зокрема, рак шлунку, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак ободової кишки, рак прямої кишки, рак ободової і прямої кишки, карциному ендометрію або матки, карциному слинної залози, рак нирки, рак передміхурової залози, рак вульви, рак щитоподібної залози, карциному печінки, анальну карциному, карциному пеніса, рак шкіри, зокрема, меланому, а також рак голови та шиї.

Вираз "фармацевтично прийнятний" вказує на те, що субстанція або композиція хімічно та/або токсикологічно сумісна з іншими інгредієнтами рецептури та/або організмом ссавця, якого нею лікують.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" в даному описі позначає фармацевтично прийнятні органічні або неорганічні солі сполук за винаходом.

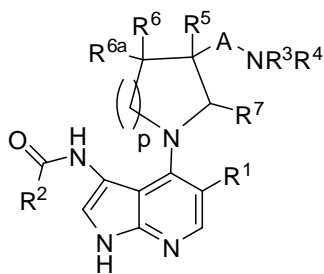
Сполуки за даним винаходом також включають інші солі таких сполук, які не обов'язково є фармацевтично прийнятними солями, і які можуть бути придатними як проміжні сполуки для одержання та/або очищення сполук за даним винаходом та/або для розділення енантіомерів сполук за даним винаходом.

Термін "ссавець" позначає теплокровну тварину, у якій присутній або яка піддається ризику розвитку захворювання, описаного в даному описі, і включає, не обмежуючись ними, морських свинок, собак, котів, щурів, мишей, хом'яків і приматів, зокрема, людину.

Інгібітори СНК1/2

У даному винаході пропонуються деякі заміщені похідні пірол[2,3-b]піридинів та їх фармацевтичні композиції, які інгібують СНК1 та/або СНК2. Ці сполуки потенційно придатні для лікування захворювань, станів та/або розладів, які модулюються СНК1 та/або СНК2.

В одному з варіантів даного винаходу пропонуються сполуки Формули I:



I

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:

A вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з поміж водню, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкенілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), C_3-C_6 циклоалкілу, 4–6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарила, де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з галогену, CN, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) і NR^cR^d ;

R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл), насиченого або частково ненасиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарила, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу і 8–10-членного біциклічного гетероарила, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили і арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарила), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^1$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f і фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) і NR^gR^h ;

R^3 і R^4 незалежно вибрані з водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом, або

- R^3 і R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або
 А являє собою CR^aR^b , R^a і R^b являють собою водень, і R^3 і R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
- 5 R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 алкілу і циклопропілу, або
 А являє собою одинарний зв'язок, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH і CH_3 ;
 R^7 являє собою водень, або
- 10 А являє собою CR^aR^b , і R^3 і R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^a являє собою водень, або
 R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце;
- 15 R^b являє собою водень або відсутній;
 R^c та R^d незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу, або
 R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^e та R^f незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу;
 R^g та R^h незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу;
- 20 R^i являє собою C_1-C_3 алкіл; і
 р дорівнює 0, 1, 2 або 3.
 Сполуки Формули I включають сполуки, де:
 А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;
 R^1 вибраний з галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкенілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), C_3-
- 25 C_6 циклоалкілу, 4–6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) і NR^eR^d ;
 R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл), насиченого або частково ненасиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили і арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f і
- 30 фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) і NR^gR^h ;
 R^3 та R^4 незалежно вибрані з водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом, або
- 35 R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або
 А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 алкілу і циклопропілу, або
 А являє собою одинарний зв'язок, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до
- 40 яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH і CH_3 ;
 R^7 являє собою водень, або
 А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
- 45 R^a являє собою водень, або
 R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце;
 R^b являє собою водень або відсутній;
 R^c та R^d незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу, або
- 50 R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^e та R^f незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу;
 R^g та R^h незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу;
 R^i являє собою C_1-C_3 алкіл; і
 р дорівнює 0, 1, 2 або 3.
- 55 Сполуки Формули I включають сполуки, де:
- 60

А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з поміж водню, галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкенілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, алкеніл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами,

5 вибраними з поміж галогену, C_1-C_3 алкілу і $-O(C_1-C_3$ алкіл);

R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл), насиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикл і гетероарили необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл) і фенілу;

R^3 та R^4 незалежно вибрані з водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом;

R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або

15 А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^6 вибраний з поміж водню, F, $-OCH_3$, C_1-C_3 алкілу і циклопропілу, або

А являє собою одинарний зв'язок, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

20 R^{6a} являє собою водень;

R^7 являє собою водень, або

А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^a являє собою водень, або

25 R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце;

R^b являє собою водень або відсутній;

R^i являє собою C_1-C_3 алкіл; і

р дорівнює 0, 1, 2 або 3.

30 Сполуки Формули I включають сполуки, де:

А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з галогену, CN, C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкенілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, алкеніл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену і C_1-C_3 алкілу;

35 R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл), насиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикл і гетероарили необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком замісників у фенілі або гетероарил і), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл) і фенілу;

R^3 та R^4 незалежно вибрані з водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом;

R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або

45 А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, та R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^6 вибраний з поміж водню, F, $-OCH_3$, C_1-C_3 алкілу і циклопропілу, або

А являє собою одинарний зв'язок, R^{6a} являє собою водень, та R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

50 R^{6a} являє собою водень;

R^7 являє собою водень, або

А являє собою CR^aR^b та R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^a являє собою водень, або

55 R^4 та R^b відсутні, та R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце;

R^b являє собою водень або відсутній;

R^i являє собою C_1-C_3 алкілом; і

р дорівнює 0, 1, 2 або 3.

60 Сполуки Формули I включають сполуки, де:

А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з поміж водню, галогену, C_1-C_6 алкілу, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, C_3-C_6 циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами,

5 вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d ;

R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, насиченого або частково ненасиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикл, гетероарили і арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними

10 з поміж OH , CN , галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ і NR^eR^f ;

R^3 та R^4 незалежно вибрані з водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH , F або C_3-C_6 циклоалкілом, або

15 R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або

А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являє собою водень, та R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^6 вибраний з поміж водню, F , OH , $-OCH_3$ і C_1-C_3 алкілу, або

20 А являє собою одинарний зв'язок, R^{6a} являє собою водень, та R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^{6a} вибраний з поміж водню, F , OH і $-OCH_3$;

R^7 являє собою водень, або

А являє собою CR^aR^b , та R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

25 R^a являє собою водень, або

R^4 та R^b відсутні, та R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце;

R^b являє собою водень або відсутній;

30 R^c та R^d незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу, або

R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^e та R^f незалежно вибрані з водню і C_1-C_3 алкілу; і

р дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Сполуки Формули I включають сполуки, де:

35 А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з галогену, C_3-C_6 циклоалкілу і C_1-C_6 алкілу, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену;

R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, насиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикл і гетероарили необов'язково заміщені галогеном, оксо (за винятком замісників у фенілі або гетероарили), CF_3 , C_1-C_6 алкілом, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ або C_3-C_6 циклоалкілом;

R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3-C_6 циклоалкілом;

45 R^4 вибраний з поміж водню і C_1-C_4 алкілу;

R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або

А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^6 являє собою водень, або

50 А являє собою одинарний зв'язок, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^{6a} являє собою водень;

R^7 вибраний з поміж водню, або

А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

55 R^a та R^b являє собою водень, або

R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; і

р дорівнює 0, 1, 2 або 3.

60 Сполуки Формули I включають сполуки, де:

А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^1 вибраний з галогену, C_3-C_6 циклоалкілу і C_1-C_6 алкілу, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену;

R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, насиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу і 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикл і гетероарили необов'язково заміщені галогеном, оксо (за винятком фенілу або гетероарилу), CF_3 , C_1-C_6 алкілом, $-O(C_1-C_6$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом;

R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3-C_6 циклоалкілом;

R^4 вибраний з поміж водню і C_1-C_4 алкілу;

R^5 вибраний з поміж водню і CH_3 , або

А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^6 являє собою водень, або

А являє собою одинарний зв'язок, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^{6a} являє собою водень;

R^7 вибраний з поміж водню, або

А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^a та R^b являють собою водень, або

R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; і

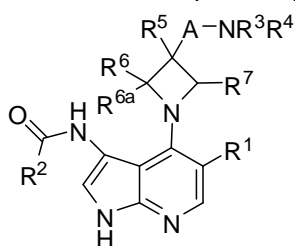
р дорівнює 1 або 2.

В деяких варіантах р дорівнює 0, 1, 2 або 3.

В деяких варіантах р дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких варіантах р дорівнює 1 або 2.

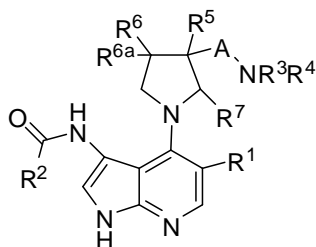
В деяких варіантах р дорівнює 0, як показано у Формулі IIa:



IIa

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 і А є такими, як визначено в даному описі.

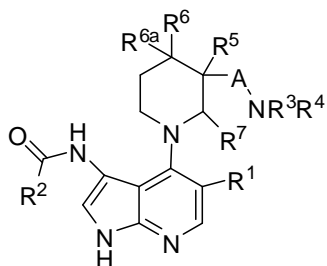
В деяких варіантах р дорівнює 1, як показано у Формулі IIb:



IIb

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 і А є такими, як визначено в даному описі.

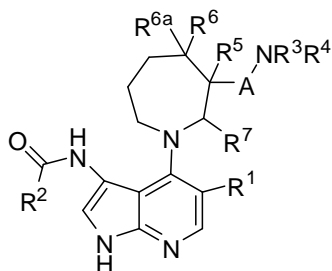
В деяких варіантах р дорівнює 2, як показано у Формулі IIc:



IIc

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 і A є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах р дорівнює 3, як показано у Формулі IId:



IId

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 і A є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах R^1 вибраний з поміж водню, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкенілу, -O(C_1 - C_6 алкіл), -S(C_1 - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, -O(C_1 - C_3 алкіл) і NR^cR^d .

В деяких варіантах R^1 вибраний з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкенілу, -O(C_1 - C_6 алкіл), -S(C_1 - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, -O(C_1 - C_3 алкіл) і NR^cR^d .

В деяких варіантах R^1 вибраний з поміж водню, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкенілу, -O(C_1 - C_6 алкіл), -S(C_1 - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, C_1 - C_3 алкілу і -O(C_1 - C_3 алкіл).

В деяких варіантах R^1 вибраний з галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкенілу, -O(C_1 - C_6 алкіл), -S(C_1 - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, C_1 - C_3 алкілу і -O(C_1 - C_3 алкіл).

В деяких варіантах R^1 вибраний з поміж водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, -S(C_1 - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероциклу, фенілу і 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, -O(C_1 - C_3 алкіл) і NR^cR^d .

В деяких варіантах R^1 вибраний з галогену, C_3 - C_6 циклоалкілу і C_1 - C_6 алкілу, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену. В деяких варіантах R^1 вибраний з галогену, C_3 - C_6 циклоалкілу і C_1 - C_6 алкілу, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів F.

В деяких варіантах R^1 вибраний з поміж водню, Br, Cl, F, CN, CF_3 , метилу, етилу, ізопропілу, проп-1-ен-2-ілу, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, циклопропілу, фенілу і 6-метилпіридин-3-ілу.

В деяких варіантах R^1 вибраний з Br, Cl, F, CN, CF_3 , метилу, етилу, ізопропілу, проп-1-ен-2-ілу, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, циклопропілу, фенілу і 6-метилпіридин-3-ілу.

В деяких варіантах R^1 вибраний з Br, Cl, F, циклопропілу і CF_3 .

В деяких варіантах R^1 являє собою водень.

В деяких варіантах R^1 являє собою галоген. В деяких варіантах R^1 вибраний з Br, Cl і F.

В деяких варіантах R^1 являє собою CN.

В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл. В деяких варіантах R^1 являє собою метил, етил або ізопропіл.

5 В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкеніл, де алкеніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкеніл. В деяких варіантах R^1 являє собою проп-1-ен-2-іл.

10 В деяких варіантах R^1 являє собою $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де алкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, необов'язково заміщений $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$. В деяких варіантах R^1 являє собою $-OCH_2CH_3$ і $-OCH_2CH_2OCH_3$.

15 В деяких варіантах R^1 являє собою $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де алкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$. В деяких варіантах R^1 являє собою $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$ або $-SCH(CH_3)_2$.

20 В деяких варіантах R^1 являє собою C_3-C_6 циклоалкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою C_3-C_6 циклоалкіл. В деяких варіантах R^1 являє собою циклопропіл.

В деяких варіантах R^1 являє собою C_3-C_6 циклоалкіл. В деяких варіантах R^1 являє собою циклопропіл.

25 В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену. В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений трьома атомами F . В деяких варіантах R^1 являє собою CF_3 .

30 В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомів галогену. В деяких варіантах R^1 являє собою C_1-C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщений трьома атомами F . В деяких варіантах R^1 являє собою CF_3 .

В деяких варіантах R^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою феніл.

35 В деяких варіантах R^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN , CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^cR^d . В деяких варіантах R^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_3 алкілом. В деяких варіантах R^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_3 алкілом, де гетероарил містить 1 або 2 гетероатома, вибраних з поміж азоту, кисню і сірки. В деяких варіантах R^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_3 алкілом, де гетероарил містить 1 або 2 гетероатоми азоту. В деяких варіантах R^1 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_3 алкілом, де гетероарил являє собою піридиніл. В деяких варіантах R^1 являє собою 6-метилпіридин-3-іл.

45 В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, насиченого або частково ненасиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарила, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу і 8–10-членного біциклічного гетероарила, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили і арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж OH , CN , галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарила), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f і фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH , CN , галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і NR^gR^h .

50 В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, насиченого або частково ненасиченого C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарила, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу і 8–10-членного біциклічного гетероарила, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили і арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з поміж OH , CN , галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарила), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f і фенілу.

5

10

25

35

40

50

60

CH₂(феніл), -OCH₂CH₃, -NH(CH₂CH₃), циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, 1-(трифторметил)циклопропілу, 1-(метокси)циклопропілу, 2,2-дифторциклопропілу, 1-метилциклопропілу, 2-фенілциклопропілу, 2,2-диметилциклопропілу, фенілу, 3-метилфенілу, 4-фторфенілу, 3-метоксифенілу, 3-фторфенілу, 3-хлор-4-фторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-фтор-5-метилфенілу, 3-метилоксетан-3-ілу, азетидин-1-ілу, тетрагідрофуран-2-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-(циклопропілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, морфолін-2-ілу, піролідін-1-ілу, 5-оксопіролідін-2-ілу, піразол-4-ілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 1-метил-1Н-піразол-4-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метокси-піридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу, 5-трифторметилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, 5-етилпіримідин-2-ілу, піразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу та хіноксалін-2-ілу.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж ізопропілу, трет-бутилу, ізобутилу, циклопропілметилу, -CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH(циклопропіл)CF₃, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, фенілу, 3-метилфенілу, 4-фторфенілу, 3-метоксифенілу, 3-фторфенілу, 3-хлор-4-фторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-фтор-5-метилфенілу, тетрагідрофуран-2-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, морфолін-2-ілу, піразол-4-ілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метокси-піридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, піразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу та хіноксалін-2-ілу.

В даному винаході R² може являти собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений оксо. Оскільки замісник R² розташований безпосередньо біля карбонільної групи амідів в положенні 3 1Н-пірол[2,3-*b*]піридину Формули I, якщо R² являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений оксо, то перший атом вуглецю (безпосередньо суміжний з карбонільною групою амідів) не може бути заміщений оксогрупою.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, алканолі, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком алкілу, фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF₃, C₁-C₃ алкілу, -O(C₁-C₃ алкіл) та NR^gR^h.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, алканолі, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком алкілу, фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та фенілу.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, алканолі, циклоалкіл, феніл, гетероцикл та гетероарили необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком алкілу, фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл) та фенілу.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де: (1) -O(алкіл), -NH(алкіл), циклоалкіл та гетероцикли необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF₃,

циклопропілу, циклопропілметилу, $-\text{SO}_2\text{R}^i$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH , CN , галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкіл})$ та NR^gR^h ; та (2) алкіл, феніл, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH , CN , галогену, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-\text{SO}_2\text{R}^i$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH , CN , галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ алкіл})$ та NR^gR^h .

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де: (1) -O(алкіл), -NH(алкіл), циклоалкіл та гетероцикли необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та феніл; та (2) алкіл, феніл, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та фенілу.

В деяких варіантах R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), C₂-C₆ алканолалкілу, насиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де: (1) -O(алкіл), -NH(алкіл), циклоалкіл та гетероцикли необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо, CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл) та феніл; та (2) алкіл, феніл, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл) та фенілу.

В даному винаході R^2 може являти собою необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), насичений або частково ненасичений C_3 - C_6 циклоалкіл, феніл, насичений або частково ненасичений 4–6-членний гетероцикл, 5- або 6-членний гетероарил, 8–10-членний біциклічний арил, 8–10-членний біциклічний гетероцикл або 8–10 членний біциклічний гетероарил. Такі необов'язкові заміщення включають замісник у вигляді оксогрупи. Така оксогрупа не може бути замісником, якщо R^2 є фенілом, арилом або гетероарилом. Таким чином, "оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу)" означає, що оксогрупа не є необов'язковим замісником для фенілу, арилу або гетероарилу.

В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^{eR^f} та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $O(C_1-C_3$ алкіл) та NR^{gR^h} . В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^{eR^f} та фенілу. В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF_3 , $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл) та NR^{eR^f} та фенілу. В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , циклопропілу, $-SO_2R^i$, $-O(C_1-C_6$ алкіл) та фенілу. В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-O(C_1-C_6$ алкіл), де $-O(C_1-C_6$ алкіл) являє собою метокси ($-OCH_3$), етокси ($-OCH_2CH_3$) або ізопропокси ($-OCH(CH_3)_2$). В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений циклопропілом. В деяких варіантах R^2 являє собою C_1-C_6 алкіл, необов'язково заміщений $-SO_2R^i$, де R^i являє собою C_1-C_3 алкіл. В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трет-бутилу, ізобутил ($-CH_2CH(CH_3)_2$), циклопропілметилу, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$ фенілу та $-CH_2$ (феніл).

В деяких варіантах R² являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF₃, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл) та NR^oRⁱ. В деяких варіантах R² являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж оксо, CF₃, -O(C₁-C₆ алкіл) або C₃-C₆ циклоалкілу. В деяких варіантах R² являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений оксо. В деяких варіантах R² являє собою C₁-C₆ алкіл, необов'язково заміщений -O(C₁-C₆ алкіл), де -O(C₁-C₆

один або два гетероатоми, вибрані з поміж азоту та кисню. В деяких варіантах R^2 являє собою насичений 6-членний гетероцикл, який містить два гетероатоми, вибрані з поміж азоту та кисню. В деяких варіантах R^2 являє собою насичений 6-членний гетероцикл, де гетероцикл являє собою морфолініл. В деяких варіантах R^2 являє собою тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл або морфолін-2-іл.

В деяких варіантах R^2 являє собою частково ненасичений 5- або 6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, оксо, CF_3 , C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ та NR^eR^f . В деяких варіантах R^2 являє собою частково ненасичений 5- або 6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений оксо або C_1-C_6 алкілом. В деяких варіантах R^2 являє собою частково ненасичений 5- або 6-членний гетероцикл, який містить один або два гетероатоми азоту, де гетероцикл, необов'язково заміщений оксо або C_1-C_6 алкілом. В деяких варіантах R^2 являє собою частково ненасичений 6-членний гетероцикл, який містить один або два гетероатоми азоту, де гетероцикл, необов'язково заміщений оксо або C_1-C_6 алкілом. В деяких варіантах R^2 являє собою частково ненасичений 6-членний гетероцикл, необов'язково заміщений оксо або C_1-C_6 алкілом, де гетероцикл вибраний з поміж 1,2-дигідропіридину та 1,6-дигідропіридазину. В деяких варіантах R^2 є 1,2-дигідропіридином або 1,6-дигідропіридазином, необов'язково заміщеним галогеном, оксо або C_1-C_3 алкілом. В деяких варіантах R^2 є 1,2-дигідропіридином або 1,6-дигідропіридазином, заміщеним оксо та C_1-C_3 алкілом. В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-ілу та 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу.

В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ та NR^eR^h . В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, NR^eR^f та фенілу. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, CF_3 , C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, CF_3 , C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де гетероарил містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з поміж азоту, кисню та сірки. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, CF_3 , C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де гетероарил вибраний з поміж піразолу, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, піридину, піримідину та піразину. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, де галоген являє собою Cl або F. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_6 алкілом, де C_1-C_6 алкіл являє собою метил або етил. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де C_1-C_6 алкіл являє собою метокси. В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж піразол-4-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 1-метил-1H-піразол-4-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метокси-піридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу, 5-трифторметилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, 5-етилпіримідин-2-ілу, піразин-2-ілу та 5-метилпіразин-2-ілу.

В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ та NR^eR^f . В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де гетероарил містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з поміж азоту, кисню та сірки. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де гетероарил вибраний з поміж піразолу, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, піридину, піримідину та піразину. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, де галоген являє собою Cl або F. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений галогеном, де галоген являє собою Cl. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений C_1-C_6 алкілом, де C_1-C_6 алкіл являє собою метил. В деяких варіантах R^2 являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де C_1-C_6 алкіл являє собою метокси. В деяких варіантах R^2 вибраний з поміж піразол-4-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-

метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метокси-піридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, піразин-2-ілу та 5-метилпіразин-2-ілу.

- 5 В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^1$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) та NR^gR^h . В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^1$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f та фенілу. В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил. В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил, який містить один або два гетероатоми азоту. В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10-членний біциклічний гетероарил, де гетероарил являє собою хіноксалін. В деяких варіантах R^2 являє собою хіноксалін-2-іл.

- В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл) та NR^eR^f . В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил. В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10 членний біциклічний гетероарил, який містить два гетероатоми азоту. В деяких варіантах R^2 являє собою 8–10-членний біциклічний гетероарил, де гетероарил являє собою хіноксалін. В деяких варіантах R^2 являє собою хіноксалін-2-іл.

- В деяких варіантах R^3 та R^4 незалежно вибрані з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом.

В деяких варіантах R^3 та R^4 незалежно вибрані з поміж водню, метилу, етилу, ізопропілу, ізобутилу, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F та циклопропілметилу.

- В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню, метилу, етилу, ізопропілу, ізобутилу, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F і циклопропілметилу, та R^4 вибраний з поміж водню та метилу.

- В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом. В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3-C_6 циклоалкілом, де циклоалкіл являє собою циклопропіл. В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню, метилу, етилу, ізопропілу, ізобутилу, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F і циклопропілметилу.

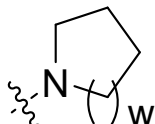
В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C_3-C_6 циклоалкілом. В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, CH_2CH_2OH та циклопропілметилу.

- В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3-C_6 циклоалкілом. В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3-C_6 циклоалкілом, де циклоалкіл являє собою циклопропіл. В деяких варіантах R^3 вибраний з поміж водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, CH_2CH_2OH та циклопропілметилу ($-CH_2$ -циклопропіл).

- В деяких варіантах R^4 вибраний з поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C_3-C_6 циклоалкілом. В деяких варіантах R^4 вибраний з поміж водню та метилу.

В деяких варіантах R^4 вибраний з поміж водню та C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3-C_6 циклоалкілом. В деяких варіантах R^4 вибраний з поміж водню та C_1-C_4 алкілу. В деяких варіантах R^4 вибраний з поміж водню та метилу.

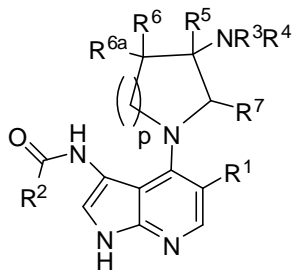
- В деяких варіантах R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, як показано в структурі:



де хвиляста лінія позначає положення, в якому азот приєднаний до А, та w дорівнює 1 або 2. Оскільки R^3 та R^4 обидва приєднані до атома азоту, дане 5- або 6-членне кільце є гетероциклічним кільцем.

- В деяких варіантах А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b . В деяких варіантах R^a являє собою водень. В деяких варіантах R^b являє собою водень або відсутній.

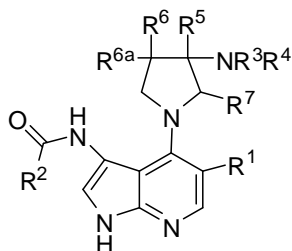
В деяких варіантах А представлено прямим зв'язком, як показано у Формулі IIIa:



IIIa

де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7$ та p є такими, як визначено в даному описі.

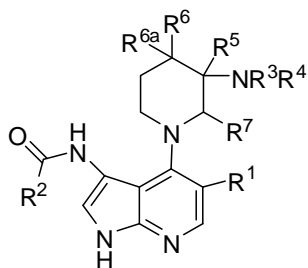
5 В деяких варіантах А представлено прямим зв'язком та p дорівнює 1, як показано у Формулі IIIb:



IIIb

де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}$ та R^7 є такими, як визначено в даному описі.

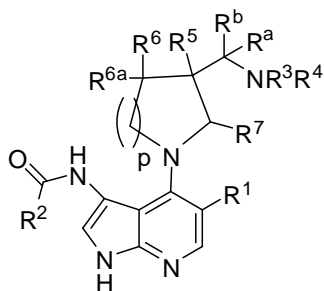
10 В деяких варіантах А представлено прямим зв'язком та p дорівнює 2, як показано у Формулі IIIc:



IIIc

де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}$ та R^7 є такими, як визначено в даному описі.

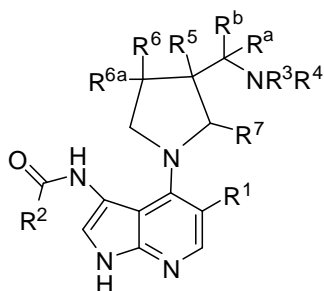
15 В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b , як показано у Формулі IVa:



IVa

де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^7, R^a, R^b$ та p є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b та p дорівнює 1, як показано у Формулі IVb:



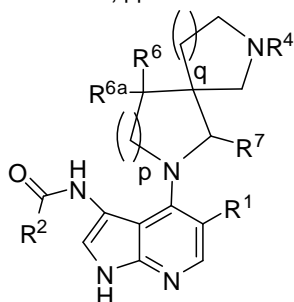
IVb

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^a та R^b є такими, як визначено в даному описі.

- В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце. Оскільки R^3 приєднаний до атома азоту, дане ароматичне 5- або 6-членне кільце являє собою гетероарил. В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, де ароматичне кільце являє собою гетероарил та містить 1 атом азоту. В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце, де ароматичне кільце вибрано з поміж піролілу та піридинілу. В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 6-членне кільце, де ароматичне 6-членне кільце являє собою піридиніл. В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють піридинільне кільце. В деяких варіантах R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a разом утворюють піридин-2-іл.

В деяких варіантах R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 . В деяких варіантах R^5 являє собою водень. В деяких варіантах R^5 являє собою CH_3 .

В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, як показано у Формулі Va:



Va

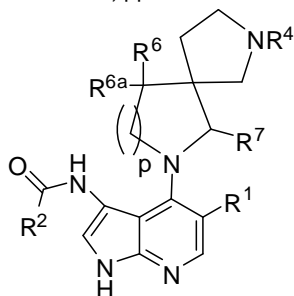
де R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{6a} , R^7 та p є такими, як визначено в даному описі, та q дорівнює 1 або 2. Оскільки R^3 приєднаний до атома азоту, дане 5- або 6-членне кільце являє собою гетероцикл. Оскільки R^3 та R^5 утворюють кільце при одному і тому ж атомі іншого кільця, сполуки Формули I та Va містять спіроциклічне кільце.

В деяких варіантах Формули Va p дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули Va q дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули Va R^4 , R^6 , R^{6a} та R^7 являють собою водень.

- В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце, як показано у Формулі Vb:



Vb

де R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{6a} , R^7 та p є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах Формули Vb р дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули Vb R^4 , R^6 , R^{6a} та R^7 являють собою водень.

В деяких варіантах R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу та циклопропілу.

В деяких варіантах R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-\text{OCH}_3$ та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу. В деяких варіантах R^6 являє собою водень.

В деяких варіантах R^6 вибраний з поміж водню, F, $-\text{OCH}_3$, метилу та циклопропілу.

В деяких варіантах R^6 являє собою водень.

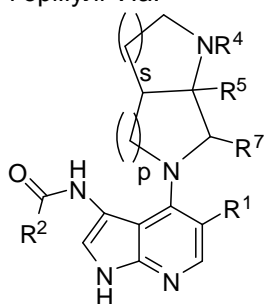
В деяких варіантах R^6 являє собою галоген. В деяких варіантах R^6 являє собою F.

В деяких варіантах R^6 являє собою $-\text{OCH}_3$.

В деяких варіантах R^6 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл. В деяких варіантах R^6 являє собою метил.

В деяких варіантах R^6 являє собою циклопропіл.

В деяких варіантах А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, як показано у Формулі VIa:



VIa

де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 та р є такими, як визначено в даному описі, та s дорівнює 1 або 2.

Оскільки R^3 приєднаний до атома азоту, дане 5- або 6-членне кільце являє собою гетероцикл.

Оскільки R^3 та R^6 утворюють кільце при двох з'єднаних між собою атомах іншого кільця, сполуки

Формули I та VIa містять біциклічне кільце.

В деяких варіантах Формули VIa р дорівнює 1 або 2.

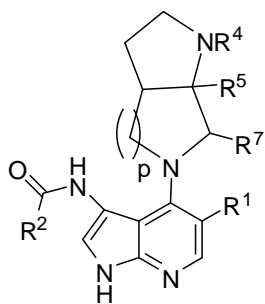
В деяких варіантах Формули VIa р дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIa р дорівнює 2.

В деяких варіантах Формули VIa s дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIa R^4 , R^5 та R^7 являють собою водень.

В деяких варіантах А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень та R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце, як показано у Формулі VIb:



VIb

де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 та р є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах Формули VIb р дорівнює 1 або 2.

В деяких варіантах Формули VIb р дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIb р дорівнює 2.

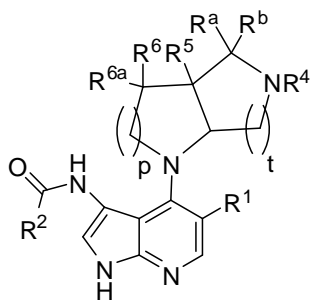
В деяких варіантах Формули VIb R^4 , R^5 та R^7 являють собою водень.

В деяких варіантах R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 . В деяких варіантах R^{6a} являє собою водень.

В деяких варіантах R^{6a} являє собою водень.

В деяких варіантах R^7 являє собою водень.

В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, як показано у Формулі VIIa:



VIIa

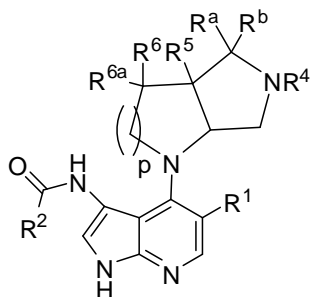
де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a , R^b та p є такими, як визначено в даному описі та t дорівнює 1 або 2. Оскільки R^3 приєднаний до атома азоту, дане 5- або 6-членне кільце являє собою гетероцикл. Оскільки R^3 та R^7 утворюють кільце при двох з'єднаних між собою атомах іншого кільця, сполуки Формули I та VIIa містять біциклічне кільце.

В деяких варіантах Формули VIIa p дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIIa t дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIIa R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a та R^b являють собою водень.

В деяких варіантах А являє собою CR^aR^b та R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце, як показано у Формулі VIIb:



VIIb

де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a , R^b та p є такими, як визначено в даному описі.

В деяких варіантах Формули VIIb p дорівнює 1.

В деяких варіантах Формули VIIb R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a та R^b являють собою водень.

В деяких варіантах R^c та R^d незалежно вибрані з поміж водню та C_1 - C_3 алкілу.

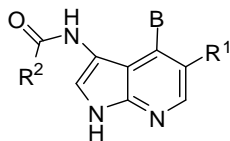
В деяких варіантах R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце. Оскільки R^c та R^d приєднані до атома азоту, дане 5- або 6-членне кільце являє собою гетероцикл.

В деяких варіантах R^e та R^f незалежно вибрані з поміж водню та C_1 - C_3 алкілу.

В деяких варіантах R^g та R^h незалежно вибрані з поміж водню та C_1 - C_3 алкілу.

В деяких варіантах R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл. В деяких варіантах R^i являє собою метил.

В іншому варіанті даного винаходу пропонуються сполуки Формули IXa:



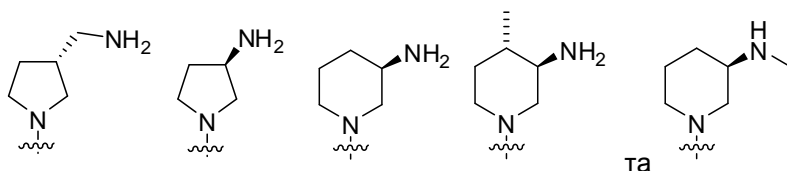
IXa

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:

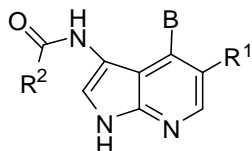
R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, CF_3 , етилу, ізопропілу, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, циклопропілу, фенілу та 6-метилпіридин-3-ілу;

R^2 вибраний з поміж етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(циклопропіл)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-(циклопропілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, морфолін-2-ілу, піримідин-2-ілу та 5-етилпіримідин-2-ілу; і

В вибраний із структур:



де хвиляста лінія позначає положення приєднання В до піролпіридину Формули IXa.
В деяких варіантах Формули IXa R^1 вибраний з Br, Cl, F, етилу, ізопропілу та $-SCH_3$.
В іншому варіанті даного винаходу пропонуються сполуки Формули IXb:



5

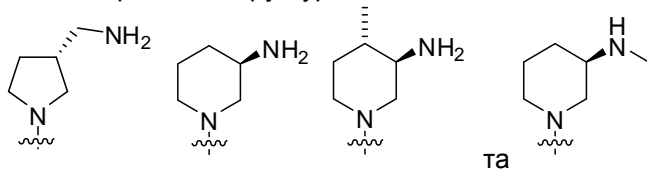
IXb

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:

R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, CF_3 , етилу, ізопропілу, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, циклопропілу, фенілу та 6-метилпіридин-3-ілу;

R^2 вибраний з поміж етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(циклопропіл)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу та 1-(циклопропілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу; і

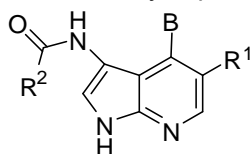
В вибраний із структур:



де хвиляста лінія позначає положення приєднання В до піролпіридину Формули IXb.

В деяких варіантах Формули IXb R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, етилу, ізопропілу та $-SCH_3$.

В іншому варіанті даного винаходу пропонуються сполуки Формули IXc:



20

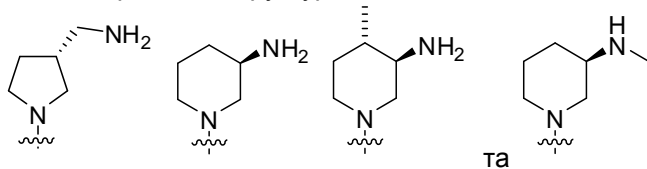
IXc

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:

R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, CF_3 , етилу, ізопропілу, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, циклопропілу, фенілу та 6-метилпіридин-3-ілу;

R^2 вибраний з поміж етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілметилу, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(циклопропіл)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, циклопропілу, циклобутилу, цикlopентилу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу; і

В вибраний із структур:

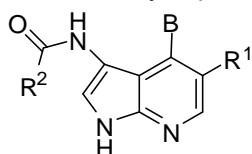


30

де хвиляста лінія позначає положення приєднання В до піролпіридину Формули IXc.

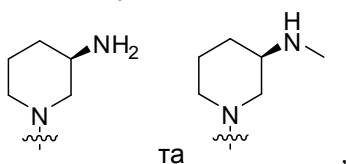
В деяких варіантах Формули IXc R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, етилу, ізопропілу та $-SCH_3$.

В іншому варіанті даного винаходу пропонуються сполуки Формули IXd:



IXd

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:
 R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, CF_3 , етилу, ізопропілу, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, циклопропілу, фенілу та 6-метилпіридин-3-ілу;
 R^2 вибраний з поміж етилу, ізопропілу та циклопропілу; і
 5 В вибраний із структур:

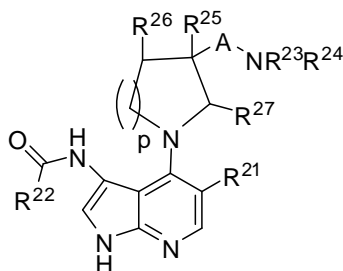


та

де хвиляста лінія позначає положення приєднання В до піролпіридину Формули IXd.

В деяких варіантах Формули IXd R^1 вибраний з поміж Br, Cl, F, етилу, ізопропілу та $-SCH_3$.

В іншому варіанті даного винаходу пропонуються сполуки Формули X:



X

та їх стереоізомери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:

A вибраний з поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ;

R^{21} вибраний з поміж галоген, C_3 - C_6 циклоалкілу та C_1 - C_6 алкілу, де алкіл необов'язково
 15 заміщений одним або більше атомів галогену;

R^{22} вибраний з поміж C_1 - C_6 алкілу, насиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або
 частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу та 8-10-
 членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикл та гетероарил
 необов'язково містять як замісники галоген, оксо (за винятком фенілу або гетероарилу), CF_3 , C_1 -
 20 C_6 алкіл, $-O(C_1$ - C_6 алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкіл;

R^{23} вибраний з поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH або C_3 - C_6
 циклоалкілом;

R^{24} вибраний з поміж водню та C_1 - C_4 алкілу;

R^{25} вибраний з поміж водню та CH_3 або

A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^{23} та R^{25} , разом з атомами, до яких
 25 вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^{26} вибраний з поміж водню або

A представлено прямим зв'язком, і R^{23} і R^{26} , разом з атомами, до яких вони приєднані,
 утворюють 5- або 6-членне кільце;

R^{27} вибраний з поміж водню або

A являє собою CR^aR^b , і R^{23} та R^{27} , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-
 або 6-членне кільце;

R^a та R^b являють собою водень або

R^{24} та R^b відсутні, і R^{23} та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють
 35 ароматичне 5- або 6-членне кільце; та

p дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Передбачається, що деякі сполуки за винаходом можуть містити асиметричні або хіральні
 центри, і, таким чином, існувати в різних стереоізомерних формах. Передбачається, що всі
 стереоізомерні форми сполук за винаходом, зокрема, не обмежуючись ними, діастереомери,
 40 енантіомери і атропізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, утворюють частину
 даного винаходу.

У структурах, показаних в даному описі, де стереохімія будь-якого конкретного хіального
 атома не вказана, всі стереоізомери охоплюються і включені як сполуки запропоновані даним
 винаходом. Якщо стереохімія вказана за допомогою суцільної або пунктирної лінії, яка
 45 представляє конкретну конфігурацію, відповідний стереоізомер позначений і визначений.

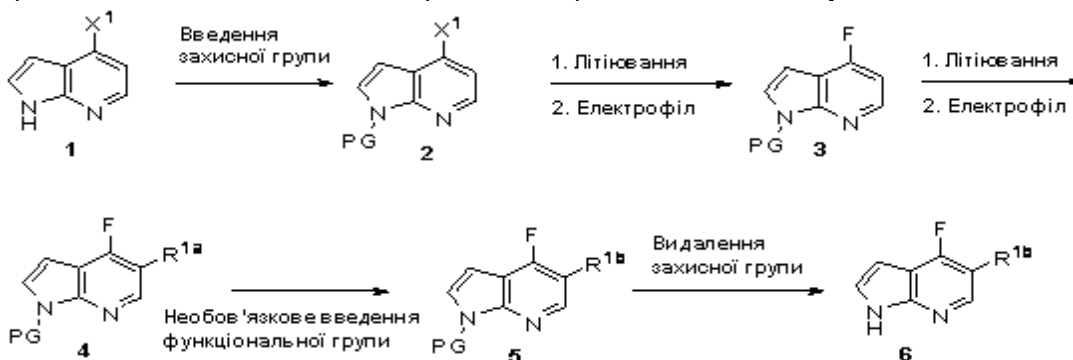
Також передбачається, що деякі сполуки Формули I можуть застосовуватися як проміжні
 сполуки для одержання інших сполук Формули I.

Додатково передбачається, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і та ін., і передбачається, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми.

5 Синтез сполук

Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані за допомогою методів синтезу, які включають способи, аналогічні до добре відомих з рівня техніки в галузі хімії, конкретно у світлі вказівок, які містяться в даному описі. Початкові матеріали в цілому є доступними з комерційних джерел, таких як Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) або TCI (Portland, OR) або можуть бути легко одержані за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній галузі (наприклад, одержані за допомогою способів, загалом описаних в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (також доступна на веб-сайті Wiley InterScience®) або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, з доповненнями (також доступна в онлайнній базі даних Beilstein)).

З метою ілюстрації, на Схемах 1–5 показаний загальний спосіб одержання сполук за даним винаходом, а також ключових проміжних сполук. Докладніший опис окремих стадій реакції див. в розділі "Приклади" нижче. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що інші шляхи синтезу можуть використовуватися для синтезу сполук за винаходом. Хоча конкретні початкові матеріали і реагенти показані на Схемах і обговорюються нижче, вони легко можуть бути замінені на інші початкові матеріали і реагенти, заміщеними з одержанням різноманітних похідних та/або умов реакції. Крім того, численні сполуки, одержані за допомогою описаних нижче способів, можуть бути додатково модифіковані у світлі даного опису з використанням традиційних хімічних методів, добре відомих фахівцям в даній галузі.



25 Схема 1

На Схемі 1 показана загальна схема синтезу сполуки 6, де R^{1b} являє собою галоген або CF_3 . Сполуки 3, де PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил, фенілсульфонамід або силіл, і X^1 являє собою Cl, можуть бути одержані, як описано в L'Heureux, Alexandre, et al., "Synthesis functionalized 7-azaindols via directed ortho-metalations." Tetrahedron Lett. 45 (2004): 2317-2319 і Thibault, Carl, et al., "Concise and efficient synthesis of 4-fluor-1H-pyrrolo [2,3-b]pyridine." Organic Lett. 5 (2003): 5023-5025. У сполуку 3 може бути введена функціональна група для отримання R^{1a} шляхом літіювання за стандартних умов (наприклад, втор-BuLi у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ)) із захопленням придатним електрофілом (CBR_4 , I_2 , пербромметан, N-фтор-N-(фенілсульфоніл)-бензолсульфонамід і т. д.) з одержанням сполуки 4, де R^{1a} являє собою галоген. У сполуку 4 необов'язково може бути додатково введена функціональна група шляхом опосередкованого міддю сполучення, з одержанням сполуки 5. Захисна група може бути видалена за стандартних умов (наприклад, тетра-N-бутиламонію фторид (ТБАФ) для видалення силільної групи) з одержанням сполуки 6.

На Схемі 1 R^{1a} також може являти собою OH, і R^{1b} також може являти собою $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де алкіл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і $NR^c R^d$. У сполуку 3 може бути введена функціональна група для одержання R^{1a} шляхом літіювання за стандартних умов і захоплення з допомогою (1S)-(+)-(10-камфорсульфоніл)оксазиридину, що дає сполуку 4, де R^{1a} являє собою OH. Сполука 4 необов'язково може бути алкільована з одержанням сполуки 5, де R^{1b} являє собою $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, і алкіл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ і $NR^c R^d$.

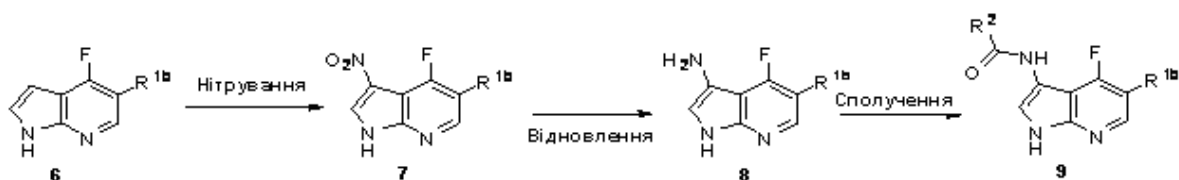


Схема 2

На Схемі 2 показана загальна схема синтезу сполуки 9, де R^{1b} і R^2 є такими, як визначено в даному описі. Нітрування сполуки 6 повинно бути здійснене з одержанням сполуки 7, яка далі може бути відновлена до аміну 8. Сполучення аміну 8 з використанням відповідної кислоти в присутності реагенту сполучення (такого як 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (ГБТУ), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид ("BOP-Cl") або хлорангідрид, в присутності основи (такої як піридин, триетиламін, N, N-діізопропілетиламін ("основа Ханіга" або "DIEA")) дає сполуку 9.

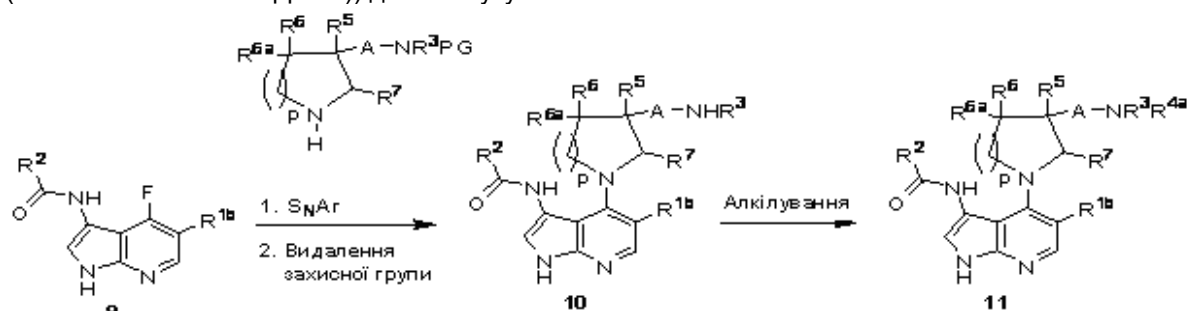


Схема 3

На Схемі 3 показана загальна схема синтезу сполук 10 і 11 (обидві є підмножинами Формули I), де R^{1b} , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A і p є такими, як визначено в даному описі, і R^{4a} являє собою C_1 - C_4 алкіл. Сполука 9 може бути перетворена на сполуку 10 реакцією з використанням відповідного заміщеного аміну, де PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , як визначено в даному описі (якщо PG являє собою R^4 , захисну групу не видаляють), за стандартних умов реакції S_NAr . Видалення захисної групи із сполуки 10 з використанням безводної кислоти (наприклад, HCl в діоксані, ТФО) дає вільний амін. За бажанням, відновлювальне амінування аміну (з використанням альдегіду і відновлювального агента (наприклад, $NaBH(OAc)_3$) або алкілювання за стандартних умов дозволяє одержати сполуки 11.

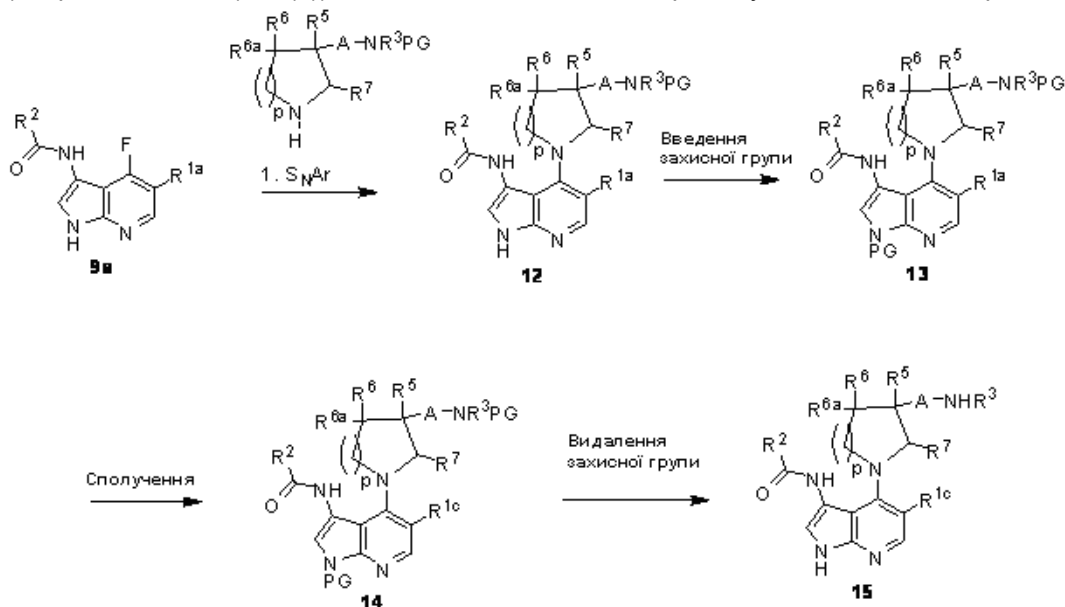


Схема 4

На Схемі 4 показана загальна схема синтезу сполук 14, де R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A і p є такими, як визначено в даному описі, R^{1c} являє собою алкіл, циклоалкіл, арил або гетероарил, і PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , як визначено в даному описі. Сполука 9a, де R^{1a} є таким, як визначено в даному описі, може бути перетворена на сполуку 12

реакцією з використанням відповідним чином заміщеного аміну за стандартних умов реакції S_NAr . У сполуку 12 може бути введена стандартна N-захисна група (така як трет-бутоксикарбоніл, п-метоксибензил та ін.) з утворенням сполуки 13, де PG являє собою захисну групу. Далі сполука 14 може бути одержана з використанням відповідної реакції сполучення (наприклад, не обмежуючись ними, реакції сполучення Сузукі, Ульмана або Негіші). Далі захисна група може бути видалена із сполуки 14 з використанням сильної кислоти (наприклад, HCl, трифтороцтова кислота (ТФО) та ін.) з одержанням сполуки 15.

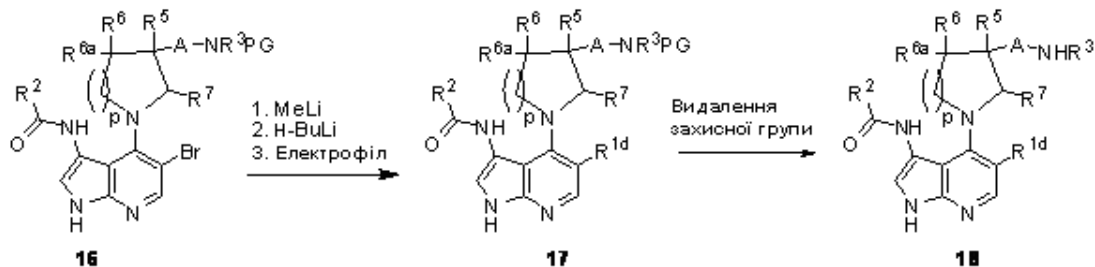
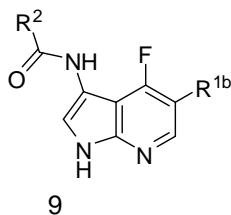


Схема 5

На Схемі 5 показана загальна схема синтезу сполуки 18, де R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A і p є такими, як визначено в даному описі, і R^{1d} являє собою водень або тіоефір (наприклад, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$). У сполуку 16, де PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , як визначено в даному описі, може бути введена функціональна група для одержання R^{1d} шляхом видалення захисної групи за стандартних умов (наприклад, MeLi у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран), з подальшим літіюванням за стандартних умов (наприклад, n-BuLi у придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран) і захопленням за допомогою відповідного електрофіла, такого як, не обмежуючись ними, дисульфід або амонію хлорид, з одержанням сполуки 17. Далі захисна група може бути видалена із сполуки 17 за допомогою сильної кислоти (наприклад, HCl, ТФО і т. д.) з одержанням сполуки 18.

В іншому варіанті даного винаходу запропонований спосіб одержання сполук Формули I (або 10, 11, 15 або 18), який включає:

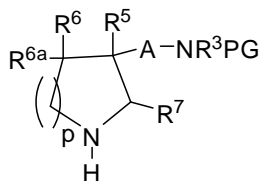
(а) реакцію сполуки Формули 9:



9

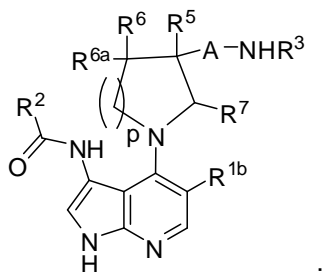
де R^{1b} являє собою галоген або CF_3 ; та R^2 вибраний з поміж $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, насиченого або частково ненасиченого $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})$ та NR^eR^f ; і R^e та R^f незалежно вибрані з поміж водню та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу;

з відповідним чином заміщеним аміном формули:



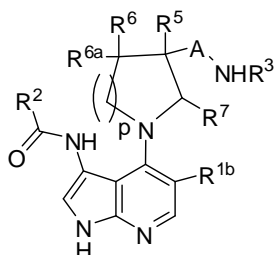
де A вибраний з поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з поміж водню або $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом; R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 або A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-\text{OCH}_3$ та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень, або A являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень

- або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; p дорівнює 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , де R^4 вибраний з поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C_3 - C_6 циклоалкілу, або R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце);
- 5 за стандартних умов реакції S_NAr з одержанням сполуки Формули 10:



10

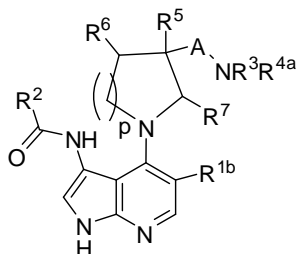
(б) алкілювання сполуки Формули 10:



10

де R^{1b} являє собою галоген або CF_3 ; R^2 вибраний з поміж C_1 - C_6 алкілу, насиченого або частково ненасиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл) та NR^eR^f ; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C_1 - C_3 алкілу; A вибраний з поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 , або A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-OCH_3$ та C_1 - C_3 алкілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень або A являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; та p дорівнює 0, 1, 2 або 3;

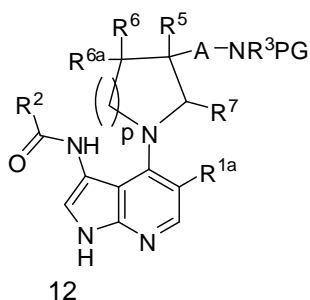
з одержанням сполуки Формули 11:



11

де R^{4a} являє собою C_1 - C_4 алкіл;

(в) введення захисної групи в сполуку Формули 12:

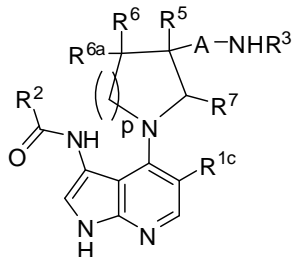


12

- де R^{1a} являє собою галоген; R^2 вибраний з поміж C_1 - C_6 алкілу, насиченого або частково ненасиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл) та NR^eR^f ; R^e та R^f незалежно вибрані з поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; А вибраний з поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 або А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-OCH_3$ та C_1 - C_3 алкілу, або А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень або А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; p дорівнює 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як трет-бутоксикарбоніл або п-метоксибензил);

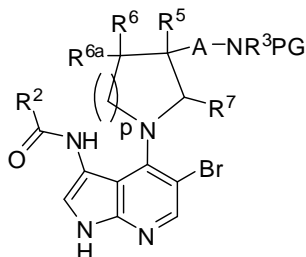
здійснення реакції сполучення; та

видалення захисної групи з одержанням сполуки Формули 15:



15

- де R^{1c} являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, де алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d ; та (г) введення функціональної групи в сполуку Формули 16:

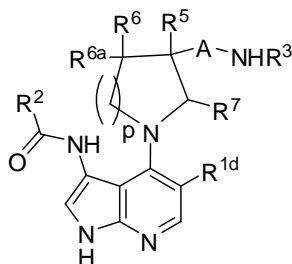


16

- де R^2 вибраний з поміж C_1 - C_6 алкілу, насиченого або частково ненасиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп,

вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл) та NR^eR^f; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу; A вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b; R³ вибраний з поміж водню або C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C₃-C₆ циклоалкілу; R⁵ вибраний з поміж водню та CH₃, або A являє собою CR^aR^b, R^a та R^b являють собою водень, і R³ та R⁵, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R⁶ вибраний з поміж водню, F, OH, -OCH₃ та C₁-C₃ алкілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R³ та R⁶, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH₃; R⁷ являє собою водень, або A являє собою CR^aR^b, і R³ та R⁷, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R⁴ та R^b відсутні, і R³ та R^a, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; р дорівнює 0, 1, 2 або 3; PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R⁴; та R⁴ вибраний з поміж водню або C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F або C₃-C₆ циклоалкілом, або R³ та R⁴, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

з наступним видаленням захисної групи з одержанням сполуки Формули 18:

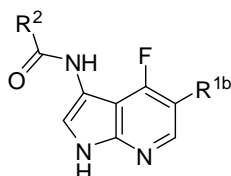


18

де R^{1d} являє собою водень або -S(C₁-C₆ алкіл).

В іншому варіанті даного винаходу запропонований спосіб одержання сполук Формули I (або 10, 11, 15 або 18), який включає:

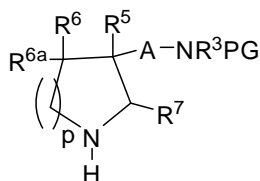
(а) реакцію сполуки Формули 9:



9

де R^{1b} являє собою галоген, CF₃ та -O(C₁-C₆ алкіл), де алкіл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF₃, C₁-C₃ алкілу, -O(C₁-C₃ алкіл) та NR^cR^d; R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF₃, C₁-C₃ алкілу, -O(C₁-C₃ алкіл) та NR^gR^h; R^c та R^d незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу, або R^c та R^d, разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу; і Rⁱ являє собою C₁-C₃ алкіл;

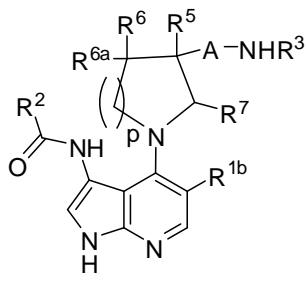
з відповідним чином заміщеним аміном формули:



де A вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b; R³ вибраний з поміж водню або C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, -O(C₁-C₃ алкіл) або C₃-C₆ циклоалкілу; R⁵ вибраний з поміж

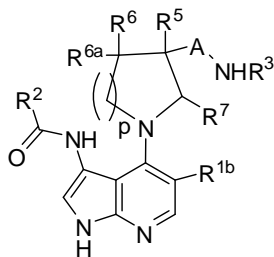
водню та CH_3 , або А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу та циклопропілу, або А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень, або А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; p дорівнює 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , де R^4 вибраний з поміж водню або $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл) або $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, або R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце);

за стандартних умов реакції $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ з одержанням сполуки Формули 10:



10

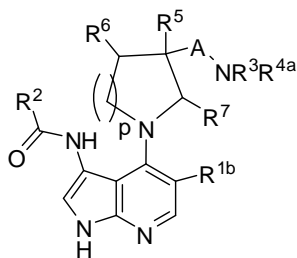
(б) алкілювання сполуки Формули 10:



10

де R^{1b} являє собою галоген, CF_3 , $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), де алкіл може являти собою необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж галогену, CN, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл) та NR^cR^d ; R^2 вибраний з поміж $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), насиченого або частково ненасиченого $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-\text{SO}_2\text{R}^i$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл) та NR^gR^h ; R^c та R^d незалежно вибрані з водню та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, або R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з водню та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу; R^i являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл; А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з поміж водню або $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл) або $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом; R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 , або А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-\text{OCH}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу та циклопропілу, або А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень, або А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; та p дорівнює 0, 1, 2 або 3;

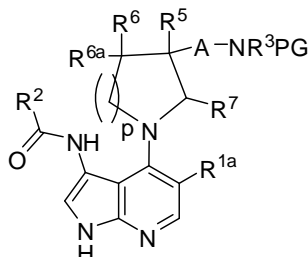
з одержанням сполуки Формули 11:



11

де R^{4a} являє собою C_1 - C_4 алкіл;

(в) введення захисної групи в сполуку Формули 12:



5

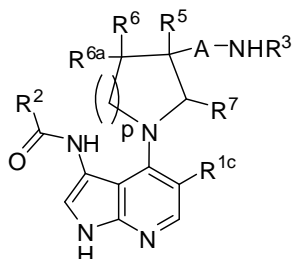
12

де R^{1a} являє собою галоген або OH; R^2 вибраний з поміж C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), насиченого або частково ненасиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^gR^h ; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C_1 - C_3 алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з водню та C_1 - C_3 алкілу; R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл; A вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з поміж водню та CH_3 , або A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1 - C_3 алкілу та циклопропілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 являє собою водень, або A являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; p дорівнює 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як трет-бутоксикарбоніл або п-метоксибензил);

30

здійснення реакції сполучення; та

видалення захисної групи з одержанням сполуки Формули 15:



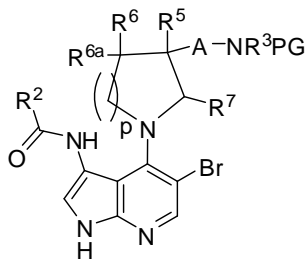
15

де R^{1c} являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, де алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d ; і R^c та R^d незалежно

35

вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу, або R^c та R^d, разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; та

(г) введення функціональної групи в сполуку Формули 16:

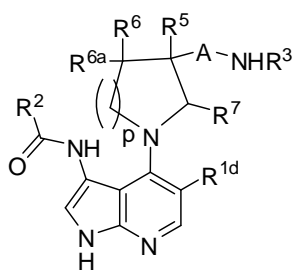


5

16

де R² вибраний з поміж C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -NH(C₁-C₆ алкіл), насиченого або частково ненасиченого C₃-C₆ циклоалкілу, фенілу, насиченого або частково ненасиченого 4–6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8–10-членного біциклічного арилу, 8–10-членного біциклічного гетероциклу та 8–10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково містять як замісники одну або більше груп, вибраних з OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF₃, циклопропілу, циклопропілметилу, -SO₂Rⁱ, C₁-C₆ алкілу, -O(C₁-C₆ алкіл), -S(C₁-C₆ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з поміж OH, CN, галогену, CF₃, C₁-C₃ алкілу, -O(C₁-C₃ алкіл) та NR^gR^h; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з водню та C₁-C₃ алкілу; Rⁱ являє собою C₁-C₃ алкіл; А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b; R³ вибраний з поміж водню або C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, -O(C₁-C₃ алкіл) або C₃-C₆ циклоалкілом; R⁵ вибраний з поміж водню та CH₃, або А являє собою CR^aR^b, R^a та R^b являють собою водень, і R³ та R⁵, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R⁶ вибраний з поміж водню, F, OH, -OCH₃, C₁-C₃ алкілу та циклопропілу, або А представлено прямим зв'язком, R^{6a} являє собою водень, і R³ та R⁶, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з поміж водню, F, OH та CH₃; R⁷ являє собою водень, або А являє собою CR^aR^b, і R³ та R⁷, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a являє собою водень, або R⁴ та R^b відсутні, і R³ та R^a, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b являє собою водень або відсутній; р дорівнює 0, 1, 2 або 3; PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R⁴; та R⁴ вибраний з поміж водню або C₁-C₄ алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, -O(C₁-C₃ алкіл) або C₃-C₆ циклоалкілом, або R³ та R⁴, разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;

з наступним видаленням захисної групи з одержанням сполуки Формули 18:



18

де R^{1d} являє собою водень або -S(C₁-C₆ алкіл).

При одержанні сполук Формули I може виникнути необхідність в захисті віддалених функціональних груп (наприклад, первинні або вторинні аміни і т. п.) проміжних сполук. Потреба в такому захисті буде варіювати в залежності від природи віддаленої функціональної групи та від умов способів одержання. Відповідні захисні групи для аміногрупи (NH-Pg) включають ацетил, трифторацетил, трет-бутилоксикарбоніл ("Boc"), бензилоксикарбоніл ("CBz") і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл ("Fmoc"). Необхідність такого захисту легко визначає фахівець в даній галузі. Загальний опис захисних груп та їх застосування див. у T. W. Greene, et al. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Способи розділення

Може бути бажаним відокремити продукти реакції один від одного та/або від початкових матеріалів. Цільові продукти кожної стадії або серії стадій виділяють та/або очищують (далі

виділяють) до бажаного ступеня однорідності методами, традиційними для рівня техніки. Звичайно таке виділення включає багатофазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яку кількість способів, зокрема, наприклад: обернено-фазова і нормально-фазова; ексклюзійна; іонообмінна; методи і апаратура для рідинної хроматографії з високим, середнім і низьким тиском; аналітична для невеликих кількостей; імітація рухомого шару (IPX) і препаративна тонкошарова або товстошарова хроматографія, а також методи тонкошарової і флеш-хроматографії для невеликих кількостей. Фахівець в даній галузі буде застосовувати методи, які з найбільшою ймовірністю приведуть до бажаного розділення.

Діастереомерні суміші можуть бути розділені на індивідуальні діастереомери виходячи з їх фізичних/хімічних відмінностей за способами, добре відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, хроматографією та/або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш реакцією з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральна допоміжна речовина, така як хіральний спирт або хлорангідрид кислоти Мошера), з розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереомерів на відповідні чисті енантіомери. Енантіомери можуть також бути розділені із застосуванням хіральної колонки для ВЕРХ.

Одинарний стереоізомер, наприклад, енантіомер, істотною мірою вільний від іншого стереоізомера, може бути одержаний розділенням рацемічної суміші із застосуванням такого способу, як утворення діастереомерів за допомогою оптично активних розділяючих агентів (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, Z. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук за винаходом можуть бути розділені і виділені за будь-яким відповідним способом, зокрема: (1) утворенням іонних, діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділенням фракційною кристалізацією або іншими способами, (2) утворенням діастереомерних сполук з хіральними дериватизувальними реагентами, розділення діастереомерів і перетворення на чисті стереоізомери, і (3) розділенням істотною мірою чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо в хіральних умовах. Див. Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

У способі (1) діастереомерні солі можуть бути утворені за реакцією діастереомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін) та ін., з асиметричними сполуками, що містять кислотну функціональну групу, такими як карбонова кислота і сульфонова кислота. Діастереомерні солі можуть бути одержані для розділення фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для розділення оптичних ізомерів аміних сполук, додавання хіральних карбонових або сульфонових кислот, таких як камфорульфонова кислота, винна кислота, манделова кислота або молочна кислота, може приводити до утворення діастереомерних солей.

Альтернативно в способі (2) субстрат, який підлягає розділенню, реагує з одним енантіомером хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути утворені реакцією асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизувальними реагентами, такими як ментиллові похідні, з подальшим розділенням діастереомерів і гідролізом, з одержанням чистого або збагаченого енантіомера. Спосіб визначення оптичної чистоти включає утворення хіральних ефірів, таких як ментилловий ефір, наприклад, (-) ментилхлорформіат, в присутності основи, або ефір Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)ацетат (Jacob III, Peyton. "Resolution of (\pm)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity." J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), рацемічної суміші, і аналіз ^1H ЯМР спектру щодо присутності двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути розділені і виділені нормально- та обернено-фазовою хроматографією із застосуванням способів розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111).

У способі (3) рацемічна суміш двох енантіомерів може бути розділена хроматографією із застосуванням хіральної стаціонарної фази (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). Збагачені або очищені енантіомери можуть бути розділені за способами, які застосовуються для розділення інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, такими як оптичне обертання і дугувий дихроїзм.

Введення і фармацевтичні композиції

Сполуки запропоновані винаходом можна вводити будь-яким придатним способом, відповідно до стану, який підлягає лікуванню. Відповідні способи включають пероральний, парентеральний (зокрема підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньошкірний, інтратекальний і епідуральний), трансдермальний, ректальний, назальний, місцеве застосування (зокрема букально і сублінгвальне), вагінальний, інтраперитонеальний, внутрішньолегеневий та інтраназальний.

Сполуки можна вводити в будь-якій придатній лікарській формі, наприклад, пігулки, порошки, капсули, розчини, дисперсії, суспензії, сиропи, спреї, суппозиторії, гелі, емульсії, пластирі та ін. Такі композиції можуть містити компоненти, звичайні для фармацевтичних препаратів, наприклад, розбавлювачі, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, наповнювачі та інші активні інгредієнти. Якщо бажаним є парентеральне введення, композиції будуть стерильними і набуватимуть форми розчину або суспензії, придатних для ін'єкції або інфузії.

Типовий препарат одержують, змішуючи сполуку за даним винаходом і носій або допоміжну речовину. Відповідні носії і допоміжні речовини добре відомі фахівцям в даній галузі і детально описані, наприклад, в Ansel, Howard 3., 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 3. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Препарати також можуть містити одну або більше буферних речовин, стабілізаторів, поверхнево-активних речовин, зволожувачів, змащувальних речовин, емульгаторів, суспендувальних речовин, консервантів, антиоксидантів, засобів для забезпечення світлонепроникності, покращуючих ковзання речовин, засобів для полегшення обробки, барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів, смакових добавок, розбавлювачів та інших відомих добавок, з метою забезпечення елегантної лікарської форми (тобто, сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або сприяти виробництву фармацевтичного продукту (тобто, лікарського засобу).

Один з варіантів даного винаходу включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули I або її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль. У подальшому варіанті даного винаходу пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I або її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, разом з фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною.

Способи лікування сполуками за винаходом

Винахід включає способи лікування або попередження захворювання або стану шляхом введення однієї або більше сполук за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі. В одному з варіантів, пацієнт-людина одержує лікування сполукою за даним винаходом або її стереоізомером або фармацевтично прийнятною сіллю, і фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або носієм в кількості, яка детектованим чином інгібує активність СНК1.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується спосіб профілактики або лікування захворювання або розладу, модульованого СНК1 та/або СНК2, який передбачає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки за даним винаходом.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, який передбачає введення ссавцю терапевтично ефективною кількістю сполуки за даним винаходом, або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті пропонується спосіб лікування або профілактики раку, зокрема, наведених нижче станів, у ссавця, який потребує такого лікування, де спосіб передбачає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективною кількістю сполуки за даним винаходом, або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах, інгібітор СНК1 за даним винаходом (тобто, сполуку Формули I) вводять в комбінації з агентом, який пошкоджує ДНК. В цілому, агент, який пошкоджує ДНК буде вводитися перед інгібітором СНК1 за даним винаходом. Агенти, які пошкоджують ДНК включають Gemzar® (гемцитабін), Camptosar® (іринотекан або CPT-11), Temodar® (темозоломід), Xeloda® (капецитабін), Hycamtin® (топотекан), цисплатин, Eloxatin® (оксалиплатин), Paraplatin® (карбоплатин), камптотецин, Ara-C (цитарабін), 5-FU (фторурацил), Cytosan® (циклофосфамід), Etopophos® або Vepesid® (етопозиду фосфат), Vumon® (теніпозид), Adriamycin PFS® або Adriamycin RDF® (доксорубіцин), даунорубіцин, Alimta® (пеметрексел) і випромінювання. В деяких варіантах, агент, який пошкоджує ДНК вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, Ara-C і 5-фторурацилу. В деяких варіантах, агент, який пошкоджує ДНК вибраний з

гемцитабіну, іринотекану, темозоломіді і капецитабіну. В деяких варіантах, агент, який пошкоджує ДНК вибраний з гемцитабіну, іринотекану, цисплатину, оксаліплатину, карбоплатину і цитарабіну. В деяких варіантах, агент, який пошкоджує ДНК вибраний з гемцитабіну та іринотекану. Агент, який пошкоджує ДНК вводять в зареєстрованій або рекомендованій дозі.

5 Через здатність інгібітору СНК1 потенціювати активність багатьох протиракових засобів, очікується, що широкий ряд типів пухлин можна лікувати композиціями і способами за винаходом. Ці стани включають, не обмежуючись ними: з боку серця: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдоміосаркома, ліпосаркома), міксوما, рабдоміома, фіброма, ліпома і тератома; з боку легені: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна, недиференційована

10 дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома), альвеолярна (бронхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондороматозна гамартома, мезотеліома; з боку шлунково-кишкового тракту: стравохід (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунок (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункова залоза (аденокарцинома протоки, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноідні пухлини, віпома), тонка кишка (аденокарцинома, лімфома, карциноідні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товста кишка (аденокарцинома, трубчаста аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома); сечостатева система: нирка (аденокарцинома, пухлина Вільмса [нефробластома], лімфома, лейкоз), сечовий міхур і сечовипускний канал (плоскоклітинна карцинома, перехідноклітинна

20 карцинома, аденокарцинома), передміхурова залоза (аденокарцинома, саркома), яєчко (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцинома, хоріоканцинома, саркома, інтерстиціально-клітинна карцинома, фіброма, фіброаденома, аденоматозні пухлини, ліпома); печінка: гепатома (печінково-клітинна карцинома), холангіоканцинома, гепатобластома, ангіосаркома, печінково-клітинна аденома, гемангіома; кісткова тканина: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркома, злоякісна волокниста гістіоцитома, хондросаркома, саркома Юїнга, злоякісна лімфома (ретикілоклітинна саркома), множинна мієлома, злоякісна гігантсько-клітинна пухлина, хордома, остеохрондрома (остеохрящеві екхостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеоїдна остеома і гігантсько-клітинні пухлини; нервова система: череп (остеома, гемангіома, гранулема, ксантома, деформуючий остеоїт), менінгеальні

30 оболонки (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозок (астроцитиома, медулобластома, гліома, епендиміома, гермінома [пінеалома], мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини), спинний мозок (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома); репродуктивні органи: матка (карцинома ендометрію), шийка матки карцинома шийки матки, передпухлинний стан, дисплазія шийки матки, яєчники (карцинома яєчника [серозна цистаденокарцинома, слизова цистаденокарцинома, некласифікована карцинома], пухлини гранулоза-текальних клітин, пухлини клітин Сертолі-Лейдіга, дисгермінома, злоякісна тератома), вульва (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхва (прозоро-клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, ботриоїдна саркома [ембріональна рабдоміосаркома], фалопієві труби (карцинома);

40 кровотворна система: кров (мієлоїдний лейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; шкіра: злоякісна меланома, базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, саркома Капоші, диспластичні невоїдні пухлини, ліпома, ангіома, дерматофіброма, келоїдні рубці, псоріаз; молочна залоза: інвазійні карциноми молочної залози (інвазійна карцинома протоки та інвазійна лобулярна карцинома) та ін.; і надниркові залози: нейробластома. Термін "гіперпроліферативне захворювання" включає наведені вище стани. Термін "ракова клітина" в даному описі включає клітину, уражену будь-яким з наведених вище станів.

У деяких варіантах даного винаходу рак вибраний з поміж раку ободової і прямої кишки (зокрема, мутації Ras), дрібноклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, гліоми, раку яєчника, метастатичного раку молочної залози, раку підшлункової залози, гепатобіліарного раку (зокрема печінково-клітинного раку, раку жовчної протоки і холангіоканциноми), раку шлунку, раку яєчника, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, лейкозу (зокрема, гострого мієлоїдного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу і

55 хронічного лімфоїдного лейкозу), лімфоми (зокрема, лімфома клітин мантийної тканини, лімфома Ходжкіна і неходжкінська лімфома) і раку передміхурової залози.

У деяких варіантах даного винаходу, рак являє собою солідні злоякісні пухлини.

У деяких варіантах даного винаходу, рак вибраний з поміж раку підшлункової залози, раку яєчника та раку ободової і прямої кишки.

В деяких варіантах даного винаходу, рак вибраний з поміж раку ободової і прямої кишки (зокрема, мутації Ras), дрібноклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені і гліоми. В деяких варіантах інгібітор СНК1 вводять в комбінації з агентом, який пошкоджує ДНК. У подальшому варіанті агент, який пошкоджує ДНК являє собою іринотекан.

5 У деяких варіантах даного винаходу, рак вибраний з поміж недрібноклітинного раку легені, раку яєчника, метастатичного раку молочної залози, раку підшлункової залози, печінково-клітинного раку (зокрема печінково-клітинний рак, рак жовчної протоки і холангіокарцинома) і раку шлунку. В деяких варіантах інгібітор СНК1 вводять в комбінації з агентом, який пошкоджує ДНК. У подальшому варіанті агент, який пошкоджує ДНК є гемцитабіном.

10 В деяких варіантах даного винаходу, рак вибраний з поміж раку ободової і прямої кишки (зокрема, мутації Ras), дрібноклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку яєчника, печінково-клітинного раку (зокрема печінково-клітинний рак, рак жовчної протоки і холангіокарцинома), раку шлунку, раку яєчка, і плоскоклітинної карциноми голови та шиї. В деяких варіантах інгібітор СНК1 вводять в комбінації з агентом, який пошкоджує ДНК. У подальшому варіанті агент, який пошкоджує ДНК вибраний з групи, яка складається з

15 цисплатину, оксаліплатину і карбоплатину.
У деяких варіантах даного винаходу, рак вибраний з поміж лейкозу (зокрема, гострого мієлоїдного лейкозу, гострого лімфобластного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу і хронічного лімфоїдного лейкозу), лімфоми (зокрема, лімфома клітин мантийної тканини, лімфоми Ходжкіна і неходжкінської лімфоми) і раку передміхурової залози. В деяких варіантах інгібітор СНК1 вводять в комбінації з агентом, який пошкоджує ДНК. У подальшому варіанті агент, який пошкоджує ДНК являє собою цитарабін.

20 В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування раку.

25 В іншому варіанті, спосіб лікування або профілактики захворювання або розладу, модульованого СНК1 та/або СНК2, включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за даним винаходом, або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі.

30 В іншому варіанті, спосіб профілактики або лікування раку передбачає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за даним винаходом, окремо або в комбінації з однією або більше додатковими сполуками, які мають протиракові властивості.

Очікується, що інгібітори СНК1 будуть потенціювати активність широкого спектру протиракових засобів (або пошкоджуючих ДНК агентів), якщо такий засіб(оби) запускають

35 СНК1-залежну контрольну точку клітинного циклу.
Винахід стосується композиції для лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним з поміж інгібіторів мітозу, алкілювальних засобів, антиметаболітів, антисмислової ДНК або РНК, вставкових антибіотиків, інгібіторів фактору росту, інгібіторів перетворення сигналу, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів ферментів, модуляторів рецептора ретиноїдів, інгібіторів протеасом, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, анти-гормонів, інгібіторів ангіогенезу, анти-андрогенів, націлених антитіл, інгібіторів ГМГ-КоА редуктази та інгібіторів преніл-протеїнтрансферази.

45 Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавця, який передбачає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з протипухлинним засобом, вибраним з поміж інгібіторів мітозу, алкілювальних засобів, антиметаболітів, антисмислової ДНК або РНК, вставкових антибіотиків, інгібіторів фактору

50 росту, інгібіторів перетворення сигналу, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів ферменту, модуляторів рецептора ретиноїдів, інгібіторів протеасом, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, анти-гормонів, інгібіторів ангіогенезу, анти-андрогенів, націлених антитіл, інгібіторів ГМГ-КоА редуктази та інгібіторів преніл-протеїнтрансферази.

В іншому варіанті пропонуються сполуки за даним винаходом для застосування в терапії. У

55 подальшому варіанті, застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.
В іншому варіанті пропонуються сполуки за даним винаходом для застосування при лікуванні гіперпроліферативного захворювання. У подальшому варіанті гіперпроліферативне захворювання є раком, включаючи зокрема, наведені вище стани. У подальшому варіанті застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для пригнічення аномального росту клітин у ссавця, яка містить кількість сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з кількістю хіміотерапевтичного засобу, де кількості сполуки, стереоізомера або солі і хіміотерапевтичного засобу разом ефективні з точки зору пригнічення аномального росту клітин. Численні хіміотерапевтичні засоби відомі з рівня техніки. В деяких варіантах, хіміотерапевтичний засіб вибраний з інгібіторів мітозу, алкілювальних засобів, антиметаболітів, антисмислової ДНК або РНК, вставкових антибіотиків, інгібіторів фактору росту, інгібіторів перетворення сигналу, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів ферментів, модуляторів рецептора ретиноїдів, інгібіторів протеасом, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, анти-гормонів, інгібіторів ангиогенезу, анти-андрогенів, націлених антитіл, інгібіторів ГМГ-КоА редуктази та/або інгібіторів преніл-протеїнтрансферази.

Даний винахід стосується способу пригнічення аномального росту клітин у ссавця або лікування гіперпроліферативного розладу, де спосіб включає введення ссавцю кількості сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з радіаційною терапією, де кількість сполуки або солі, в комбінації з радіаційною терапією є ефективною з точки зору пригнічення аномального росту клітин або лікування гіперпроліферативного розладу у ссавця. Методи радіаційної терапії відомі з рівня техніки, і такі методи можуть застосовуватися в комбінованій терапії, описаній в даній заявці. Введення сполуки за винаходом в складі такої комбінованої терапії може бути визначено, як описано в даному описі.

Вважається, що сполуки за даним винаходом можуть зробити аномальні клітки, більш чутливими до лікування опроміненням з метою спричинити загибель та/або пригнітити ріст таких клітин. Відповідно, даний винахід додатково стосується способу сенсibilізації аномальних клітин в організмі ссавця до лікування опроміненням, яке включає введення ссавцю кількості сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, ефективною з точки зору сенсibilізації аномальних клітин до радіаційної терапії. Кількість сполуки, стереоізомера або солі, яка застосовується в даному способі, може бути визначена за способами визначення ефективних кількостей таких сполук, описаними в даному описі або відомими фахівцям в даному галузі.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом або її стереоізомера або фармацевтично прийнятної солі, у виробництві лікарського засобу для лікування гіперпроліферативних захворювань. У подальшому варіанті гіперпроліферативне захворювання може бути раком, зокрема, наведеними вище станами. У подальшому варіанті застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом у виробництві лікарського засобу для застосування в ролі інгібітору СНК1 та/або СНК2 в лікуванні пацієнта, який одержує протиракову терапію, зокрема, з приводу наведених вище станів. У подальшому варіанті застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

В іншому варіанті даного винаходу пропонується застосування сполуки за даним винаходом в лікуванні гіперпроліферативного захворювання. У подальшому варіанті гіперпроліферативне захворювання є раком, зокрема, наведені вище стани. У подальшому варіанті застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

В іншому варіанті пропонується застосування сполуки за даним винаходом у виробництві лікарського засобу для застосування в ролі інгібітору СНК1 та/або СНК2 в лікуванні пацієнта, який одержує протиракову терапію. У подальшому варіанті застосування також включає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

В іншому варіанті пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом, для застосування в лікуванні гіперпроліферативного захворювання.

В іншому варіанті пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку за даним винаходом, для застосування в лікуванні раку.

Комбінована терапія

Сполуки за даним винаходом та їх стереоізмери і фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися окремо або в комбінації з іншими терапевтичними засобами для лікування. Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додатковими лікарськими засобами, наприклад, проти запальною сполукою з іншим механізмом дії. Друга сполука в комбінованому фармацевтичному препараті або схемі лікування переважно характеризується доповнюючою активністю до сполуки за даним винаходом, таким чином, що вони не впливають несприятливо одна на одну. Такі молекули відповідним чином присутні в

комбінації в кількостях, які є ефективними для досягнення передбаченої мети. Сполуки можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або окремо і, при окремому введенні, можна вводити одночасно або послідовно у будь-якому порядку. Такі послідовні введення можуть відбуватися близько у часі або бути рознесеними у часі.

5 Приклади

Для того, щоб проілюструвати винахід, включені наступні Приклади. Однак, слід розуміти, що ці Приклади не обмежують винахід і призначені для того, щоб запропонувати спосіб втілення винаходу. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для одержання цілого ряду інших сполук за винаходом, і альтернативні способи одержання сполук за даним винаходом знаходяться в межах контексту даного винаходу. Наприклад, синтез сполук за винаходом, що не увійшли до прикладів, може бути успішно здійснений з модифікаціями, очевидними для фахівців в даній галузі, наприклад, з використанням відповідним чином захищених перешкоджаючих груп, інших відповідних реагентів, відомих з рівня техніки, окрім описаних, та/або здійсненням шаблонних модифікацій умов реакції. Альтернативно, інші реакції, розкриті в даному описі або відомі з рівня техніки, будуть розпізнані як придатні для одержання інших сполук за винаходом.

У наведених нижче Прикладах, якщо не вказане інше, всі значення температури наведені в градусах Цельсія. Реактиви були придбані у комерційних постачальників, таких як Sigma-Aldrich, Alfa Aesar або TCI, і використовувалися без подальшого очищення, якщо не вказане інше.

Описані нижче реакції в цілому проводили з позитивним тиском азоту або аргону або з трубкою, яка поглинала вологу (якщо не вказано інше) в безводних розчинниках, і реакційні колби звичайно були обладнані гумовими корками для введення субстратів і реактивів крізь шприц. Скляний посуд сушили в печі та/або нагріванням.

Колонкову хроматографію здійснювали на системі Biotage (виробник: Dyax Corporation), обладнаний колонкою із силікагелем, або на картриджі з кремнію діоксидом SepPak (Waters) (якщо не вказане інше). ^1H ЯМР спектри реєстрували на приладі Varian, на частоті 400 МГц. Спектри ^1H ЯМР реєстрували для розчинів в CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 , CD_3CN (у проміле), з використанням тетраметилсилану (0,00 проміле) або залишкового розчинника (CDCl_3 : 7,26 проміле; CD_3OD : 3,31 проміле; D_2O : 4,79 проміле; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 2,50 проміле; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2,05 проміле; C_6D_6 : 7,16 проміле; CD_3CN : 1,94 проміле) як довідкового стандарту. У випадку реєстрації складних піків застосовуються наступні скорочення: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), ш (розширений), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів). Константи сполучення, якщо вони надані, наведені в герцах (Гц).

Методи препаративної ВЕРХ: деякі з кінцевих сполук очищали обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % CH_3CN у воді) із застосуванням інтерфейсу системи Gilson 506C, детектор УФ/VIS Gilson 155, утримувач/інжектор для рідин Gilson 215 Nebula, обладнаний модулем для ін'єкцій 819, насос Gilson 322 і картридж Waters 25 мм x 100 мм YMC ODS-AQ 120A, деталь номер: AQ12S111025RC і модуль радіальної компресії Waters PrepLC 25 мм.

Методи PXMC. Метод 1: Даний метод застосовували на приладі Agilent 1100, обладнаному Thermo MSQ, з градієнтом 5–95 % органічного розчинника (CH_3CN), рухома фаза 10 мМ буферний розчин ацетату амонію/1 % ізопропілового спирту в H_2O . Використовували колонку YMC ODS-AQ, 3 мкм, 120 Angstrom 4,6 × 50 мм. Даний метод здійснювали з тривалістю хроматографування 4 хв., і використовували прилад Agilent 1100, обладнаний Thermo MSQ.

Метод 2: Даний метод застосовували на приладі Agilent 1100, обладнаному Thermo MSQ, з градієнтом 5–95 % органічного розчинника (CH_3CN), рухома фаза 10 мМ буферний розчин ацетату амонію/1 % ізопропілового спирту в H_2O . Використовували колонку YMC ODS-AQ, 3 мкм, 120 Angstrom 4,6 × 50 мм. Даний метод здійснювали з тривалістю хроматографування 5,5 хв., і використовували прилад Agilent 1100, обладнаний Thermo MSQ.

Метод 3: Даний метод застосовували на приладі для PX Thermo Separation Product, обладнаному LCQ Duo M.S, з використанням колонки, розчинників, градієнта і тривалості хроматографування, як вказано в Методі 2.

Приклад А

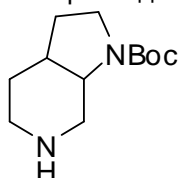
Ферментний аналіз СНК1

Сполуки розбавляли диметилсульфоксидом (ДМСО) з одержанням 3-разових розведень, і потім додавали до реакційної суміші до кінцевої концентрації 1 % ДМСО. Сполуки досліджували у ферментному аналізі із застосуванням домена кінази СНК1 людини, амінокислоти 1–273, з 10 додатковими залишками гістидину на карбоксильному кінці, виділеного з бакуловірусу. Субстратом був флуоресцентний пептид Omnia S/T11 від Invitrogen. Проба містила 25 мМ ГЕПЕС, рН 7,4, 10 мМ MgCl_2 , 1 мМ ДТТ, 0,01 % Тритон-X100, 0,5 нМ ферменту СНК1, 2 мМ пептидних субстратів S/T 11, 60М АТФ, досліджувану сполуку, 1 % ДМСО, в об'ємі реакційної

суміші 25 мкл. Аналіз проводили за кімнатної температури в білих 384-коміркових поліпропіленових планшетах (від Nunc, Inc, Naperville, IL), реєструючи дані кожні 50 с протягом 45 хв. на пристрої для зчитування планшетів Envision (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA), довжина хвилі збудження 340 нм, емісії 495 нм. Зареєстровані дані для кожної комірки апроксимували до прямої лінії, та одержані значення використовували для обчислення відсотка контролю. Значення IC_{50} для кожної досліджуваної сполуки визначали як відсоток від контролю на графіках проти концентрації сполуки із застосуванням чотирьохпараметричної апроксимації.

Сполуки за Прикладами 1–184 нижче досліджували в описаному вище аналізі, і вони продемонстрували значення IC_{50} менше 5 мкМ. Більшість сполук за Прикладами 1–184 нижче досліджували в описаному вище аналізі, і вони продемонстрували значення IC_{50} менше 1 мкМ.

Приклад B

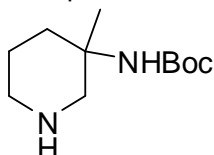


трет-бутил-октагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилат

Стадія A: 1H-Піроло[2,3-с]піридин (2,50 г, 21,2 ммоль) і триетиламін (3,24 мл, 23,3 ммоль) вмішують в ДХМ (25 мл) за кімнатної температури. Далі додають триетиламін (3,24 мл, 23,3 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH, 500:3) з одержанням трет-бутил-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилат (4,4 г, вихід 95 %).

Стадія B: трет-бутил-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,58 ммоль) і PtO_2 (0,208 г, 0,916 ммоль) вмішують в суміш EtOH/AcOH (1:1, 10 мл) та гідрогенізують під тиском H_2 50 фунт/дюйм² протягом 8 год. (шейкер Парра). Далі реакційну суміш випаровують, і неочищену олію розчиняють в ДХМ, виливають у насичений розчин Na_2CO_3 та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням трет-бутил-октагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилату (0,99 г, вихід 95 %) у вигляді олії.

Приклад C



трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамат

Стадія A: До етил-піперидин-3-карбоксилату (5,0 г, 30,2 ммоль) та K_2CO_3 (4,2 г, 30,2 ммоль) в суміші ТГФ/вода (1:1, 100 мл) додають бензил-карбонохлоридат (4,5 мл, 31,7 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год., після чого додають ефір (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням 1-бензил-3-етил-піперидин-1,3-дикарбоксилату (7,60 г, вихід 86 %) у вигляді олії.

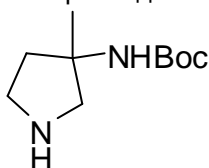
Стадія B: До 1-бензил-3-етил-піперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають літію біс(триметилсиліл)амід (12,9 мл, 12,9 ммоль) в ТГФ при -78 °C, і реакційну суміш перемішують за цієї температури протягом 20 хв. Додають MeI (0,867 мл, 13,9 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 2 год. за кімнатної температури, суміш виливають в насичений розчин амонію хлориду (20 мл) та екстрагують ефіром, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням 1-бензил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (3,1 г, вихід 98 %) у вигляді олії.

Стадія C: До 1-бензил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,0 ммоль) в етанолі (15 мл) додають LiOH (15,0 мл, 30,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 86 °C, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. Етанол видаляють, та додають ефір (30 мл). Водну фракцію відокремлюють та підкислюють насиченим розчином калію гідросульфату до pH від приблизно 3 до приблизно 4, екстрагують етилацетатом (50 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-3-карбонову кислоту (2,6 г, вихід 92 %) виділяють у вигляді олії.

Стадія D: ДФФА (2,4 мл, 11,1 ммоль) додають до 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-3-карбонової кислоти (2,5 г, 9,2 ммоль) та ТЕА (1,5 мл, 11,1 ммоль) в трет-BuОН (17,7 мл, 184,6 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6 год., після чого переносять в пробірку з герметичною кришкою та нагрівають до 126 °С, витримуючи за цієї температури протягом 3 днів. Розчинник видаляють, після чого додають ефір (50 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином і сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,4 г, вихід 43 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія E: Бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,0 ммоль) і 10 % Pd/C (0,21 г, 0,2 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують в атмосфері водню (1 атм.) протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом. Фільтрат випаровують з одержанням трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,62 г, вихід 72 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад D



трет-бутил-3-метилпіролідін-3-ілкарбамат

Стадія A: До метил-піролідін-3-карбоксилату гідрохлориду (4,00 г, 24,15 ммоль) та K₂CO₃ (6,68 г, 48,3 ммоль) в суміші ТГФ/вода (1:1, 100 мл) додають бензил-карбонохлоридат (3,57 мл, 25,36 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Додають ефір (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 3:1) з одержанням 1-бензил-3-метил-піролідін-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, вихід 54 %) у вигляді олії.

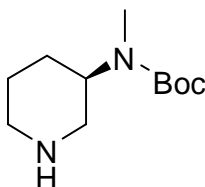
Стадія B: До 1-бензил-3-метил-піролідін-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають літію біс(триметилсиліл)амід (16,4 мл, 16,4 ммоль) в ТГФ при -78 °С, і реакційну суміш перемішують за цієї температури протягом 20 хв. Додають MeI (1,10 мл, 17,7 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 2 год. за кімнатної температури, суміш виливають в насичений розчин амонію хлориду (20 мл) та екстрагують ефіром, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 4:1) з одержанням 1-бензил-3-метил-3-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилату (2,72 г, вихід 75 %) у вигляді олії.

Стадія C: А 3 М розчин LiOH (14,7 мл, 29,4 ммоль) додають до 1-бензил-3-метил-3-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилату (2,72 г, 9,81 ммоль) в етанолі (15 мл), і реакційну суміш перемішують при 78 °С (баня) протягом 1 год. Етанол видаляють, і додають ефіром (30 мл). Водну фракцію відокремлюють та підкислюють насиченим розчином калію гідросульфату до pH від приблизно 3 до приблизно 4, екстрагують етилацетатом (50 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіролідін-3-карбонову кислоту (2,56 г, вихід 99 %) виділяють у вигляді олії.

Стадія D: ДФФА (2,52 мл, 11,67 ммоль) додають до 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіролідін-3-карбонової кислоти (2,56 г, 9,72 ммоль) і ТЕА (1,63 мл, 11,7 ммоль) в трет-BuОН (27,9 мл, 291,7 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 год., після чого переносять в пробірку з герметичною кришкою та нагрівають до 100 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і додають ефір (50 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (2,0 г, вихід 61 %) у вигляді олії.

Стадія E: Бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіролідін-1-карбоксилат (2,00 г, 5,98 ммоль) і 10 % Pd/C (0,32 г, 0,30 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують при тиску H₂ 1 атм протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом. Фільтрат випаровують з одержанням трет-бутил-3-метилпіролідін-3-ілкарбамату (1,15 г, 96 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад E



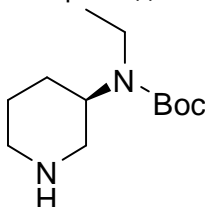
(R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамат

Стадія А: Розчин (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (10,00 г, 49,93 ммоль) і триетиламіну (20,88 мл, 149,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0 °С (льодяна баня) обробляють краплями бензил-карбонхлоридом (10,54 мл, 74,90 ммоль) та перемішують при 0 °С. Через 2 год., суміш розбавляють CH_2Cl_2 (50 мл) та послідовно промивають льодяним 10 % розчином HCl (2 × 30 мл), вода (1 × 30 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (1 × 30 мл), і сольовим розчином (1 × 30 мл). Органічну фракцію сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Biotage Flash 60), елюція 20 % етилацетату в гексані (3 л). Фракції, що містять продукт об'єднують, випаровують під вакуумом та сушать під глибоким вакуумом протягом 18 год. з одержанням (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 335 (M+H)+.

Стадія В: Розчин (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 14,95 ммоль) в сухому ДМФА (50 мл) додають краплями до суспензії натрію гідриду (60 % в мінеральній олії, 0,7176 г, 17,94 ммоль) в сухому ДМФА (10 мл). Суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год., і перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Далі суміш охолоджують до 0 °С та обробляють краплями йодметаном (1,024 мл, 16,45 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. і дозволяють нагрітися до кімнатної температури протягом 18 год. Додають воду (40 мл), і суміш екстрагують етилацетатом (3 × 50 мл). Органічні фракції об'єднують, промивають водою (3 × 20 мл), сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Biotage Flash 40M+), елюція 20 % етилацетату в гексані (1,25 л) з одержанням (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (4,10 г, вихід 79 %) у вигляді олії. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 349 (M+H)+.

Стадія С: Розчин (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніл (метиламіно) піперидин-1-карбоксилату (4,00 г, 11,5 ммоль) в метанолі (10 мл) повільно додають до суспензії 5 % Pd на активованому вугіллі (2,44 г, 1,15 ммоль) в етанолі (20 мл). Повітря з реакційної ємності видаляють, і ємність заповнюють азотом (3 цикли). Далі повітря з реакційної ємності видаляють, і ємність заповнюють воднем (3 цикли) з використанням H_2 з балону. Суміш перемішують в атмосфері водню протягом 1 год. та фільтрують крізь шар броунмілериту, промиваючи додатково кількістю 10 % MeOH/EtOAc (3 × 20 мл). Зібраний фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням (R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамату (2,01 г, вихід 82 %) у вигляді олії. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 215 (M+H)+.

Приклад F



(R)-трет-бутил-етил(піперидин-3-іл)карбамат

Стадія А: Розчин (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 14,95 ммоль, Приклад Е) в сухому ДМФА (50 мл) додають краплями до суспензії натрію гідриду (60 % в мінеральній олії, 0,7176 г, 17,94 ммоль) в сухому ДМФА (10 мл). Суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год., і перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Далі суміш охолоджують до 0 °С та обробляють краплями йодетаном (1,315 мл, 16,45 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 2 год., і дозволяють нагрітися до кімнатної температури протягом 18 год. Додають воду (50 мл), і суміш екстрагують етилацетатом (3 × 70

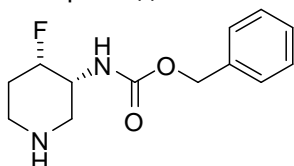
мл). Органічні фракції об'єднують, промивають водою (3 × 20 мл), сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Biotage Flash 40M+), елюація 20 % етилацетату в гексані, з одержанням (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніл(етил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (5,01 г, вихід 92 %) у вигляді олії.

5 РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 363 (M+H)+.

Стадія В: Розчин (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніл (етил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 13,8 ммоль) в суміші EtOH/MeOH (1:1, 50 мл) додають до 10 % суспензії паладію на активованому вугіллі (1,47 г, 1,38 ммоль) в етанолі (20 мл) в атмосфері азоту. Суміш дегазують в атмосфері азоту (3 цикли), і ємність заповнюють воднем (3 цикли) з використанням H₂ з балону. Суміш далі перемішують в атмосфері водню протягом 4 год. Далі реакційну суміш фільтрують крізь шар броунмілериту, промиваючи 5 % MeOH/EtOAc (3 × 30 мл). Зібраний фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням неочищеного (R)-трет-бутил-етил(піперидин-3-іл)карбамату. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом)

15 співвідношення маси і заряду 229 (M+H)+.

Приклад G



Бензил-цис-4-фторпіперидин-3-ілкарбамат

Стадія А: Розчин м-ХПБК (7,53 г, 32,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають до розчину трет-бутил-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (5,00 г, 27,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 15 хв, після чого за кімнатної температури протягом 3 год. Додають насичений розчин натрію сульфату (20 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (5,36 г, 99 %) у вигляді олії.

Стадія В: Суміш трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (5,46 г, 27,4 ммоль) і триетиламіну тригідрофториду (4,42 г, 27,4 ммоль) в ДХЕ (4 мл) перемішують при 80 °С (баня) протягом 18 год. Після охолодження до кімнатної температури, додають насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл) та ДХМ (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 1:1) з одержанням транс-трет-бутил-4-фтор-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату (3,5 г, 58 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: Суміш транс-трет-бутил-4-фтор-3-гідроксі піперидин-1-карбоксилату (3,10 г, 14,1 ммоль) і 4-метилбензол-1-сульфонілхлориду (5,39 г, 28,3 ммоль) в піридині (20 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Піридин видаляють під вакуумом, і залишок розчиняють в етилацетаті (30 мл), промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 2:1) з одержанням транс-трет-бутил-4-фтор-3-(тозилокси)піперидин-1-карбоксилату (3,95 г, 75 %) у вигляді твердої речовини.

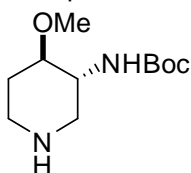
Стадія D: Суміш транс-трет-бутил-4-фтор-3-(тозилокси) піперидин-1-карбоксилату (3,95 г, 10,6 ммоль) та NaN₃ (1,72 г, 26,4 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемішують при 128 °С (баня) протягом 18 год. Після охолодження до кімнатної температури, додають ефір (100 мл). Суміш промивають сольовим розчином (2 × 50 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 4:1) з одержанням цис-трет-бутил-3-азидо-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (1,40 г, 54 %).

Стадія Е: Суміш цис-трет-бутил-3-азидо-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (1,40 г, 5,73 ммоль) і 10 % Pd/C (0,61 г, 0,57 ммоль) в метанолі (20 мл) вміщують в атмосферу H₂ з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом. Фільтрат випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в піридині (10 мл), і додають бензил-карбонохлоридат (1,61 мл, 11,46 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Піридин видаляють під вакуумом, і залишок розчиняють в етилацетаті (30 мл), промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 3:1) з одержанням цис-трет-

бутил-3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,44 г, 22 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія F: 4 н HCl в діоксані (3,29 мл, 13,2 ммоль) додають до розчину цис-трет-бутил-3-(бензилоксикарбоніл аміно)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,58 г, 1,65 ммоль) в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Одержану тверду речовину розчиняють у воді (5 мл) та екстрагують ефіром (10 мл). Одержану водну фракцію підлучують 30 % розчином калію карбонату до рН приблизно 10 та екстрагують ДХМ (2 × 30 мл). Об'єднану органічну фракцію сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням бензил-цис-4-фтор піперидин-3-ілкарбамату (0,39 г, 94 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад Н



трет-бутил-транс-4-метоксипіперидин-3-ілкарбамат

Стадія A: 3-Хлорпероксибензойну кислоту (51,1 г, 228 ммоль) додають порціями до розчину 5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (33,0 г, 152 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °C. Через 10 хв. при 0 °C, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляють ефіром (800 мл), промивають 1 н розчином NaOH (2 × 200 мл), насиченим розчином N₂SO₃ (2 × 100 мл), сольовим розчином (100 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням бензил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (35,0 г, 99 %) у вигляді олії.

Стадія B: Суміш бензил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (19,0 г, 81,5 ммоль), NaN₃ (10,6 г, 163 ммоль) та NH₄Cl (4,36 г, 81,5 ммоль) в суміші метанолу (200 мл) та води (40 мл) перемішують при 65 °C (баня) протягом 20 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і метанол видаляють під вакуумом. Одержану суміш екстрагують ефіром (2 × 300 мл). Об'єднані ефірні фракції промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням суміші транс-бензил-4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату і транс-бензил-3-азидо-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (22,0 г, 98 %).

Стадія C: 4-Метилбензол-1-сульфонілхлорид (31,9 г, 167 ммоль) додають краплями до суміші транс-бензил-4-азидо-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату, транс-бензил-3-азидо-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (22,0 г, 79,6 ммоль) і піридину (17 мл) в ДХМ (60 мл) при 0 °C. Через 5 хв. при 0 °C, реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 3 днів. Розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (300 мл). Суміш промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 3:1) з одержанням суміші транс-бензил-4-азидо-3-(тозилокси)піперидин-1-карбоксилату і транс-бензил-3-азидо-4-(тозилокси)піперидин-1-карбоксилату (37 г, 100 %).

Стадія D: NaBH₄ (3,41 г, 90,3 ммоль) додають порціями до розчину CuSO₄·5H₂O (10,73 г, 42,98 ммоль) в метанолі (200 мл) при 0 °C. Через 5 хв., додають при 0 °C розчин транс-бензил-4-азидо-3-(тозилокси)піперидин-1-карбоксилату і транс-бензил-3-азидо-4-(тозилокси)піперидин-1-карбоксилату (37 г, 85,95 ммоль; змішаний продукт з попередньої стадії) в метанолі (100 мл). Після додавання, додають додаткову кількість NaBH₄ (10,2 г, 270,6 ммоль) у вигляді 4 порцій протягом 1 год. Через 1 год. при 0 °C, реакційну суміш фільтрують крізь шар броунмілериту та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ДХМ (800 мл), промивають водою (200 мл), насиченим розчином NH₄Cl (200 мл), сольовим розчином (200 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ДХМ (200 мл) і додають при 0 °C TEA (24,0 мл, 171,9 ммоль) та діетил-фосфорохлоридат (12,4 мл, 85,95 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Додають воду (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат) з одержанням бензил-7-(діетоксифосфорил)-3,7-діазабіцикло[4,1,0] гептан-3-карбоксилату (17,5 г, 55 %) у вигляді олії.

Стадія E: BF₃ ефірат (1,35 мл, 10,6 ммоль) додають до розчину бензил-7-(діетоксифосфорил)-3,7-діазабіцикло[4,1,0] гептан-3-карбоксилату (1,96 г, 5,32 ммоль) в

метанолі (10 мл) при 0 °С та перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, додають етилацетат (30 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням транс-бензил-3-(діетоксирфосфориламіно)-4-

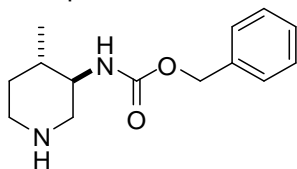
метоксипіперидин-1-карбоксилату (2,00 г, 94 %) у вигляді олії.
Стадія F: Суміш транс-бензил-3-(діетоксирфосфориламіно)-4-метоксипіперидин-1-карбоксилату (2,00 г, 4,99 ммоль) і 10 % Pd/C (0,27 г, 0,25 ммоль) в метанолі (30 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-4-метоксипіперидин-3-ілфосфорамідату (1,30 г, 98 %) у вигляді олії.

Стадія G: Суміш діетил-транс-4-метоксипіперидин-3-ілфосфорамідату (1,30 г, 4,88 ммоль), бензальдегіду (0,74 мл, 7,32 ммоль) та оцтову кислоту (0,56 мл, 9,76 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. NaCNBH₃ (0,46 г, 7,32 ммоль) додають при 0 °С. Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і додають насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-1-бензил-4-метоксипіперидин-3-ілфосфорамідату (1,70 г, 98 %), який використовують безпосередньо на наступній стадії, без очищення.

Стадія H: 6 н HCl (5,56 мл, 33,4 ммоль) додають до розчину діетил-транс-1-бензил-4-метоксипіперидин-3-ілфосфорамідату (1,7 г, 4,77 ммоль) в діоксані (5 мл) за кімнатної температури та перемішують при 66 °С (баня) протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок розчиняють в ТГФ (5 мл), додають 6 н розчин NaOH (7 мл). Вос₂O (2,08 г, 9,54 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Додають етилацетат (20 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 3:1) з одержанням трет-бутил-транс-1-бензил-4-метоксипіперидин-3-ілкарбамату (1,37 г, 90 %) у вигляді олії.

Стадія I: Суміш трет-бутил-транс-1-бензил-4-метокси піперидин-3-ілкарбамату (1,37 г, 4,28 ммоль) і 10 % Pd/C (0,46 г, 0,43 ммоль) в метанолі (20 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням трет-бутил-транс-4-метоксипіперидин-3-ілкарбамату (0,99 г, 100 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад I



Бензил-транс-4-метилпіперидин-3-ілкарбамат

Стадія A: До суспензії CuI (0,10 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додають 1,40 М метилмагнію бромід (15,5 мл, 21,7 ммоль) в суміші толуол/ТГФ (3:1) при -30 °С. Після перемішування при тій же температурі протягом 15 хв., розчин бензил-7-(діетоксифосфорил)-3,7-дизабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату (2,00 г, 5,43 ммоль, Приклад H, стадія D) в ТГФ (10 мл) додають при -30 °С. Далі суміш повільно нагрівають до 0 °С протягом 2 год. та перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 2 год. Додають воду (20 мл), екстрагують етилацетатом (2 × 30 мл), промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат) з одержанням транс-бензил-3-(діетоксирфосфориламіно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 48 %) у вигляді олії.

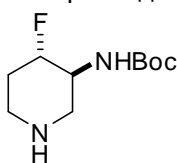
Стадія B: Суміш транс-бензил-3-(діетоксирфосфориламіно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,95 г, 2,5 ммоль) і 10 % Pd/C (0,13 г, 0,12 ммоль) в метанолі (30 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-4-метилпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,63 г, 100 %) у вигляді олії.

Стадія С: Суміш діетил-транс-4-метилпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,63 г, 2,52 ммоль), бензальдегіду (0,38 мл, 3,78 ммоль) та оцтової кислоти (0,29 мл, 5,03 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. NaCNBH_3 (0,24 г, 3,78 ммоль) додають при 0 °С. Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і додають насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-1-бензил-4-метилпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,85 г, 99 %), який використовують безпосередньо на наступній стадії, без очищення.

Стадія D: 6 н HCl (4,1 мл, 25 ммоль) додають до розчину діетил-транс-1-бензил-4-метилпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,85 г, 2,5 ммоль) в діоксані (5 мл) за кімнатної температури та перемішують при 66 °С (баня) протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок розчиняють в суміші ТГФ (5 мл) та 6 н розчину NaOH (7 мл). Додають VOC_2O (1,09 г, 5,0 ммоль), і перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Додають етилацетат (20 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 4:1) з одержанням трет-бутил-транс-1-бензил-4-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,64 г, 84 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія E: Суміш трет-бутил-транс-1-бензил-4-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,64 г, 2,1 ммоль) і 10 % Pd/C (0,22 г, 0,21 ммоль) в метанолі (10 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням трет-бутил-транс-4-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,43 г, 95 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад J



трет-бутил-транс-4-фторпіперидин-3-ілкарбамат

Стадія A: BF_3 ефірат (3,10 мл, 24,4 ммоль) додають до розчину бензил-7-(діетоксифосфорил)-3,7-діазабіцикло[4,1,0] гептан-3-карбоксилату (3,00 г, 8,14 ммоль; Приклад H, стадія D) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 3 днів. Розчинник видаляють під вакуумом, додають етилацетат (30 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат) з одержанням транс-бензил-3-(діетоксифосфориламіно)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,53 г, 17 %) у вигляді олії.

Стадія B: Суміш транс-бензил-3-(діетоксифосфориламіно)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,54 г, 1,4 ммоль) і 10 % Pd/C (0,074 г, 0,070 ммоль) в метанолі (30 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 6 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-4-фторпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,35 г, 99 %) у вигляді олії.

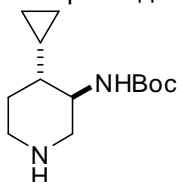
Стадія C: Суміш діетил-транс-4-фторпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,35 г, 1,38 ммоль), бензальдегіду (0,21 мл, 2,07 ммоль) та оцтової кислоти (0,16 мл, 2,75 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. NaCNBH_3 (0,13 г, 2,07 ммоль) додають при 0 °С. Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і додають насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-1-бензил-4-фторпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,47 г, 99 %), який використовують безпосередньо на наступній стадії, без очищення.

Стадія D: 6 н HCl (4,55 мл, 27,30 ммоль) додають до розчину діетил-транс-1-бензил-4-фторпіперидин-3-ілфосфорамідату (0,47 г, 1,37 ммоль) в діоксані (5 мл) та перемішують при 66 °С (баня) протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок

розчиняють в суміші ТГФ (5 мл) та 6 н NaOH (7 мл). Додають Wos_2O (0,60 г, 2,73 ммоль), і перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Додають етилацетат (20 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=4:1) з одержанням трет-бутил-транс-1-бензил-4-фторпіперидин-3-ілкарбамату (0,28 г, 67 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія Е: Суміш трет-бутил-транс-1-бензил-4-фторпіперидин-3-ілкарбамату (0,28 г, 0,91 ммоль) і 10 % Pd/C (0,097 г, 0,091 ммоль) в метанолі (10 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 4 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням трет-бутил-транс-4-фторпіперидин-3-ілкарбамату (0,19 г, 96 %) у вигляді олії.

Приклад К



трет-бутил-транс-4-циклопропілпіперидин-3-ілкарбамат

Стадія А: До суспензії міді (I) йодиду (0,15 г, 0,77 ммоль) в ТГФ (20 мл) повільно додають 0,50 М циклопропілмагнію бромід (61,2 мл, 30,6 ммоль) в ТГФ при -30°C . Після перемішування при тій же температурі протягом 15 хв., розчин бензил-7-(діетоксифосфорил)-3,7-діазабіцикло [4,1,0]гептан-3-карбоксилату (2,82 г, 7,66 ммоль; Приклад Н, стадія D) в ТГФ (10 мл) додають при -30°C , і далі суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Додають воду (50 мл), екстрагують етилацетатом (2×40 мл), промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (етилацетат) з одержанням транс-бензил-4-циклопропіл-3-(діетоксифосфориламіно)піперидин-1-карбоксилату (1,84 г, 59 %).

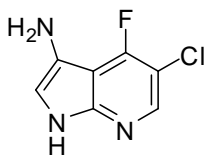
Стадія В: Суміш транс-бензил-4-циклопропіл-3-(діетоксифосфориламіно) піперидин-1-карбоксилату (1,84 г, 4,48 ммоль) і 10 % Pd/C (0,48 г, 0,45 ммоль) в метанолі (30 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-4-циклопропілпіперидин-3-ілфосфoramідату (1,24 г, 100 %) у вигляді олії.

Стадія С: Суміш діетил-транс-4-циклопропілпіперидин-3-ілфосфoramідату (1,24 г, 4,49 ммоль), бензальдегіду (0,68 мл, 6,73 ммоль) та оцтової кислоти (0,51 мл, 8,98 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують при 0°C , витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. NaCNBH_3 (0,42 г, 6,73 ммоль) додають при 0°C . Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і додають насичений розчин натрію бікарбонату (20 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом з одержанням діетил-транс-1-бензил-4-циклопропілпіперидин-3-ілфосфoramідату (1,64 г, 100 %), який використовують безпосередньо на наступній стадії, без очищення.

Стадія D: 6 н HCl (7,46 мл, 44,76 ммоль) додають до розчину діетил-транс-1-бензил-4-циклопропілпіперидин-3-ілфосфoramідату (1,64 г, 4,48 ммоль) в діоксані (5 мл) та перемішують при 66°C (баня) протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок розчиняють в суміші ТГФ (5 мл) та 6 н NaOH (7 мл). Додають Wos_2O (1,95 г, 8,95 ммоль), і перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Додають етилацетат (20 мл), і органічну фракцію відокремлюють, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=3:1) з одержанням трет-бутил-транс-1-бензил-4-циклопропілпіперидин-3-ілкарбамату (1,20 г, 81 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія Е: Суміш трет-бутил-транс-1-бензил-4-циклопропілпіперидин-3-ілкарбамату (1,20 г, 3,63 ммоль) і 10 % Pd/C (0,39 г, 0,36 ммоль) в метанолі (20 мл) вміщують в атмосферу водню з тиском 1 атм та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом (20 мл). Фільтрат випаровують під вакуумом з одержанням трет-бутил-транс-4-циклопропілпіперидин-3-ілкарбамату (0,87 г, 100 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад L



5-Хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін

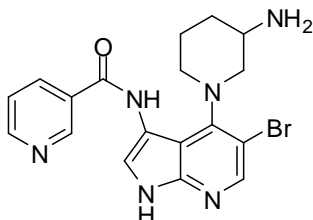
4-Фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин (3,0 г, 10,258 ммоль) вміщують в ТГФ (15 мл) при -78 °С. втор-BuLi (16,12 мл, 22,57 ммоль) далі додають краплинами та перемішують протягом 30 хв. Далі швидко додають гексахлоретан (6,07 г, 25,6 ммоль) в ТГФ (10 мл), і реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хв. Реакцію гасять насиченим водним розчином NH₄Cl та екстрагують гексаном. Об'єднані органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують колонковою хроматографією (гексан) з одержанням 5-хлор-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (2,1 г, вихід 62 %).

5-Хлор-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b] піридин (3,0 г, 9,18 ммоль) вміщують в ТГФ (15 мл) при 0 °С. ТБАФ (10,094 мл, 10,094 ммоль) додають краплинами та перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують колонковою хроматографією (ДХМ/MeOH, 500:6) з одержанням 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридину (1,4 г, вихід 89 %).

5-Хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин (1,2 г, 7,0 ммоль) повільно додають до димлячої азотної кислоти (10 мл) при 0 °С. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., і далі гасять за допомогою льоду. Додають воду до утворення осаду, який відфільтровують, промивають водою та сушать з одержанням продукту, 5-хлор-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (1,3 г, вихід 86 %).

5-Хлор-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридин (1,20 г, 5,57 ммоль) вміщують в 6 М HCl (30 мл). Далі додають SnCl₂ (5,28 г, 27,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. за кімнатної температури. Далі реакційну суміш виливають в суміш 1 М розчину NaOH та льоду. Далі pH одержаної суспензії доводять до 8, після чого екстрагують сумішшю ДХМ/ізо-PrOH (3:1). Об'єднані органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який розтирають з сумішшю гексан/ДХМ (10:1) з одержанням продукту, 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (0,8 г, вихід 77 %).

Приклад 1



N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: Розчин 3-хлорпербензойної кислоти (121 г, 698 ммоль) в етилацетаті (EtOAc; 500 мл) додають краплинами протягом 1 год. до 1H-пірол[2,3-b]піридину (75,0 г, 635 ммоль) в етилацетаті (1,5 л) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год. за кімнатної температури. Одержану суспензію фільтрують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням 1H-пірол[2,3-b]піридину N-оксиду, солі 3-хлорбензойної кислоти (135 г, вихід 73 %) у вигляді твердої речовини. Одержаний матеріал розчиняють у воді (500 мл), і додають 30 % водний розчин калію карбонату до pH приблизно 9–10. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого охолоджують до приблизно 0-5 °С. Утворений залишок відфільтровують і промивають водою, після чого сушать під глибоким вакуумом з одержанням 1H-пірол[2,3-b]піридин N-оксиду (42 г, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Тетраметиламонію бромід (72 г, 470 ммоль) додають до 1H-пірол[2,3-b]піридину N-оксиду (42 г, 313 ммоль) в ДМФА (500 мл) при 0 °С, з наступним додаванням ангідриду метансульфонової кислоти (109 г, 626 ммоль). Суспензію нагрівають до кімнатної температури та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Додають воду (200 мл), і розчин нейтралізують додаванням 50 % розчину NaOH. Одержаний розчин додатково розбавляють водою (500 мл) та охолоджують до 0 °С. Утворений залишок збирають, промивають водою і розбавляють сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (500 мл, 3:1 об/об). Одержаний розчин сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом з одержанням 4-бром-1H-пірол[2,3-b]піридину (33 г, вихід 53 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 12,05 (ш с, 1H), 8,10 (д,

1H), 7,61 (дд, 1H), 7,34 (д, 1H), 6,43 (дд, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 196,9, 198,9 (M+H)+, час утримання = 2,59 хв. (Метод 1).

Стадія С: Натрію гідрид (8,37 г, 209 ммоль; 60 % дисперсія в олії) повільно додають до 4-бром-1H-пірол[2,3-b]піридину (33,0 г, 167 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Хлортриізопропілсилан (38,7 г, 201 ммоль) далі додають у вигляді однієї порції. Суспензію нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хв. Суспензію далі охолоджують до приблизно 0–5 °С та гасять насиченим водним розчином NH₄Cl (приблизно 200 мл). Водну фракцію екстрагують гексаном (3 × 300 мл), об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі, елюація гексаном, з одержанням 4-бром-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (50 г, вихід 84 %) у вигляді олії, яка твердне при відстоюванні. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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, 18 H).

Стадія D: 4-Бром-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин (50 г, 141,5 ммоль) в ТГФ (2 л) при -78 °С обробляють краплинами трет-бутиллітієм (166,5 мл, 283,0 ммоль, 1,7М в пентан). Далі реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. N-Фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід (49,08 г, 155,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) далі додають краплинами, і суміш перемішують при -78 °С. Через 2 год., реакцію гасять при -78 °С насиченим водним розчином NH₄Cl (200 мл). Водну фракцію екстрагують гексаном. Об'єднані гексанові фракції сушать (MgSO₄) та пропускають крізь шар силікагелю, елюація гексаном. Об'єднані гексанові фракції випаровують під вакуумом з одержанням 4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (36,1 г, вихід 87 %) у вигляді олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,76 (дд, 1H), 1,86-1,81 (м, 3H), 1,13 (д, 18H).

Стадія E: 4-Фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин (28,0 г, 95,7 ммоль) в ТГФ (600 мл) при -78 °С обробляють краплинами втор-бутиллітієм (150 мл, 211 ммоль; 1,4 М в циклогексан). Реакційну суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Пербромметан (79,4 г, 239 ммоль) в ТГФ (100 мл) далі додають краплинами. Реакційну суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год., після чого гасять насиченим водним розчином NH₄Cl. Водну фракцію екстрагують гексаном. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄) та випаровують під вакуумом. Одержану олію очищують флеш-хроматографією на силікагелі, елюація гексаном, з одержанням 5-бром-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (30 г, вихід 84 %) у вигляді олії, яка твердне при відстоюванні. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,62 (д, 1H), 1,86-1,78 (м, 3H), 1,11 (д, 18H).

Стадія F: ТБАФ·3H₂O (80,8 мл, 80,8 ммоль; 1,0 М розчин в ТГФ) додають до 5-бром-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (30,0 г, 80,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують протягом 20 хв., після чого додають воду (200 мл) та ефір (500 мл). Водну фракцію екстрагують ефіром. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать (MgSO₄) та випаровують під вакуумом. Тверду речовину кристалізують з EtOAc з одержанням 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридину (12,5 г, вихід 72 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,06 (ш с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 6,60 (дд, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 214,9, 216,9 (M+H)+, час утримання = 2,75 хв. (Метод 1).

Стадія G: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин (10 г, 47 ммоль) додають до димлячої азотної кислоти (50 мл) при 0 °С, і реакційну суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Додають лід (300 мл), і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Одержану суспензію фільтрують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням 5-бром-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (9,2 г, вихід 76 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 13,63 (ш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (д, 1H).

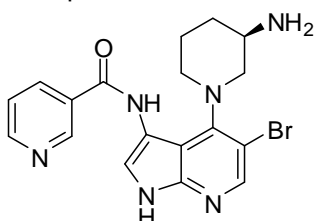
Стадія H: Олова (II) хлорид (10 г, 54 ммоль) повільно додають до 5-бром-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (9,0 г, 35 ммоль) в 6 н HCl (200 мл) за температури від приблизно 0 °С до приблизно 5 °С, і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. рН реакційної суміші доводять до 7 додаванням 6 н розчину NaOH. Водну фракцію далі екстрагують сумішшю хлороформ/ізо-PrOH (3:1). Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄) та випаровують під вакуумом з одержанням 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (5,1 г, вихід 64 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 11,18 (ш с, 1H), 8,13 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 4,21 (с, 2H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 229,9, 231,9 (M+H)+, час утримання = 2,11 хв. (Метод 1).

Стадія І: Розчин 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-аміну (3,0 г, 13 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) обробляють ніотиною кислотою (3,2 г, 26 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлоридом (6,6 г, 26 ммоль) і триетиламіном (6,6 г, 65 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 3 М водний розчин LiOH (4 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають насичений водний розчин Na_2CO_3 (200 мл). Водну фракцію екстрагують CH_2Cl_2 (1 × 200 мл), і водну фракцію фільтрують. Залишок на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинаміду (3,5 г, вихід 80 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,09 (д, 1H), 8,72 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,19 хв. (Метод 1).

Стадія J: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинаміду (120 мг, 0,358 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) обробляють трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (359 мг, 1,79 ммоль) та перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 год. в закупореній пробірці. Суміш випаровують під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25 M, градієнт 20–80 % CH_3CN у воді; 20 об'ємів колонки з одержанням трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (60 мг, вихід 32 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 515,1, 517,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,83 хв. (Метод 1).

Стадія К: Розчин трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (50 мг, 0,097 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу та розчин додають до 2 н розчину HCl в ефірі. Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (22 мг, вихід 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 1,78 хв. (Метод 1).

Приклад 1А

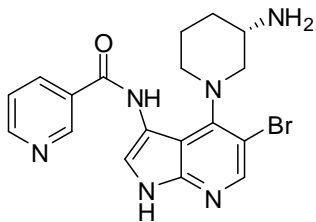


(*R*)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*] піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (*R*)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (52 мг, вихід 34 %) у вигляді твердої речовини одержують, як описано у Прикладі 1, стадія J, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинаміду (100 мг, 0,298 ммоль, Приклад 1, стадія І) та (*R*)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (179 мг, 0,895 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату.

Стадія В: у вигляді твердої речовини (*R*)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (12 мг, вихід 33 %) у вигляді твердої речовини одержують, як описано у Прикладі 1, стадія К, використовуючи (*R*)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат замість трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 1,78 хв. (Метод 1).

Приклад 1В

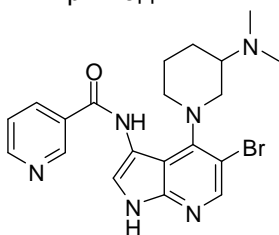


(S)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (63 мг, 41 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія J, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду (100 мг, 0,298 ммоль, Приклад 1, стадія I) та використовуючи (S)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (179 мг, 0,895 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату.

Стадія В: (S)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (8 мг, вихід 20 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія К, використовуючи (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат замість трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату. ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 11,93 (д, 1Н), 10,14 (ш с, 1Н), 9,21 (д, 1Н), 8,79 (дд, 1Н), 8,56-8,41 (м, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,99 (ш с, 1Н), 7,64 (дд, 1Н), 3,45-3,23 (м, 2Н), 3,18-2,98 (м, 4Н), 1,87-1,51 (м, 1Н), 1,48-1,13 (м, 2Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417,0 (М+Н)⁺, час утримання = 1,78 хв. (Метод 1).

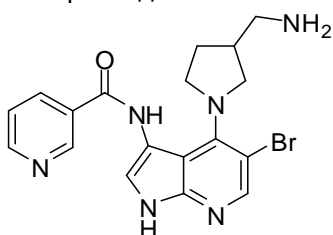
Приклад 2



N-(5-Бром-4-(3-(диметиламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

N, N-Диметилпіперидин-3-амін (115 мг, 0,895 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду (100 мг, 0,298 ммоль) в n-BuOH. Реакційну суміш перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 год. в закупореній пробірці. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 0–60 % CH₃CN у воді; 20 об'ємів колонки), з одержанням N-(5-бром-4-(3-(диметиламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду (60 мг, 45,4 % вихід) у вигляді твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в мінімальній кількості метанолу, після чого розчин додають до 2 н розчину НСІ в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням N-(5-бром-4-(3-(диметиламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 10,91 (д, 1Н), 10,63 (ш с, 1Н), 9,47 (д, 1Н), 8,99 (дд, 1Н), 8,90 (д, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,98 (дд, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 3,67-3,59 (м, 1Н), 3,27-3,06 (м, 3Н), 2,76-2,67 (м, 1Н), 2,68 (д, 3Н), 2,65 (д, 3Н), 2,14-2,04 (м, 1Н), 1,74-1,66 (м, 1Н), 1,59-1,32 (м, 2Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 443, 445 (М+Н)⁺, час утримання = 1,90 хв. (Метод 1).

Приклад 3

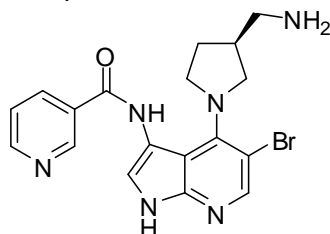


N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлорид (6 мг, вихід 83 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та К, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду (20 мг, 0,060 ммоль;

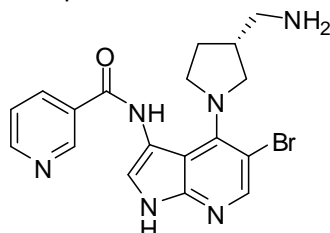
Приклад 1, стадія I) та використовуючи трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамат (60 мг, 0,30 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,91 (д, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,43 (дт, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98 (ш с, 3H), 7,76-7,72 (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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,87 хв. (Метод 1).

Приклад 3А



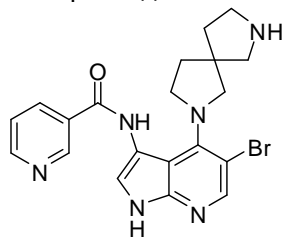
(S)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (S)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід у гідрохлорид (160 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (400 мг, 1,19 ммоль; Приклад 1, стадія I) та використовуючи (R)-трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамат (717 мг, 3,58 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,87 хв. (Метод 1).

Приклад 3В



(R)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (R)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід у гідрохлорид (64 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (400 мг, 1,19 ммоль) та використовуючи (S)-трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамат (717 мг, 3,58 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,94 хв. (Метод 1).

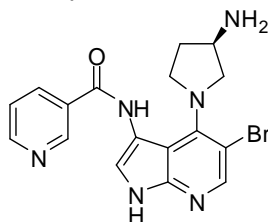
Приклад 4



N-(5-Бром-4-(2,7-діазаспіро[4,4]нонан-2-іл)-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід N-(5-Бром-4-(2,7-діазаспіро[4,4]нонан-2-іл)-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід у гідрохлорид (8 мг, вихід 33 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, використовуючи трет-бутил-2,7-діазаспіро[4,4]нонане-2-карбоксилат (135 мг, 0,597 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 441, 443 (M+H)⁺, час утримання = 1,87 хв. (Метод 1).

5 Приклад 5

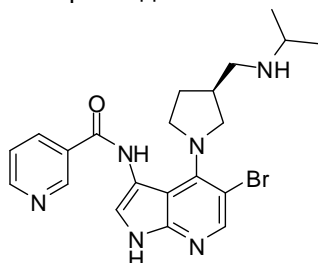


(R)-N-(4-(3-Амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (333 мг, 1,79 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (200 мг, 0,597 ммоль) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого залишок очищують хроматографією (SP4, колонка C-18 25M+, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамату (105 мг, вихід 35,1 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (90 мг, 0,18 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого розчиняють в мінімальній кількості метанолу. Розчин додають краплями при перемішуванні до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (20 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 401, 403 (M+H)⁺, час утримання = 1,94 хв. (Метод 1).

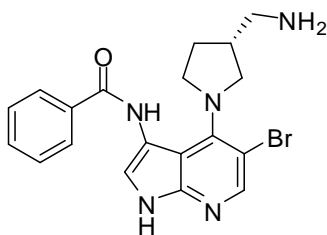
Приклад 6



30 (S)-N-(5-Бром-4-(3-((ізопропіламіно)метил)піролідін-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

ДІЕА (0,023 мл, 0,133 ммоль) додають до розчину (S)-N-(4-(3-(амінометил)піролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (70 мг, 0,13 ммоль; Приклад 3А) та пропан-2-ону (77,4 мг, 1,33 ммоль) в суміші CH₂Cl₂/ДМФА (1:1, 3 мл), з наступним додаванням NaBH(OAc)₃ (57 мг, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш виливають у розчин Na₂CO₃ та екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фракції об'єднують, сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson system). Виділений продукт далі розчиняють в мінімальній кількості CH₂Cl₂ (додають метанол для покращення розчинності) та додають до 1 М HCl в ефірі (10 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням (S)-N-(5-бром-4-(3-((ізопропіламіно)метил)піролідін-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (40 мг, вихід 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 459,1, 460,1 (M+H)⁺.

Приклад 7

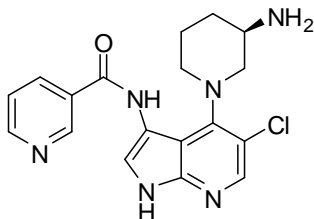


(R)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)бензамід

Стадія А: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)бензамід (10 мг, 7 % вихід) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія І, з використанням 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (100 мг, 0,435 ммоль) та використовуючи бензойну кислоту (112 мг, 0,913 ммоль) замість ніотинової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,16 (ш с, 1Н), 10,06 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,98 (дд, 1Н), 7,64-7,52 (м, 5Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 333,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,11 хв. (Метод 2).

Стадія В: (R)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)бензаміду гідрохлорид (15 мг, вихід 37 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, використовуючи N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)бензамід (75 мг, 0,22 ммоль) замість N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду, і (S)-трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамат (130 мг, 0,67 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 414,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,30 хв. (Метод 2).

Приклад 8



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: 5-Хлор-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1Н-пірол [2,3-б]піридин (2,1 г, вихід 62 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія Е, з використанням 4-фтор-1-(триізопропіл силіл)-1Н-пірол[2,3-б]піридину (3,0 г, 10,26 ммоль) та використовуючи гексахлоретан (6,07 г, 25,64 ммоль) замість пербромметану.

Стадія В: 5-Хлор-4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин (3,0 г, 9,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С обробляють краплями ТБАФ (10,1 мл, 10,1 ммоль). Через 30 хв., реакцію гасять насиченим водним розчином NaHCO_3 та екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Неочищений залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 1,2 % MeOH в CH_2Cl_2 з одержанням 5-хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридину (1,4 г, вихід 89 %).

Стадія С: 5-Хлор-4-фтор-3-нітро-1Н-пірол[2,3-б]піридин (1,3 г, вихід 86 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія G, використовуючи 5-хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин (1,2 г, 7,0 ммоль) замість 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридину.

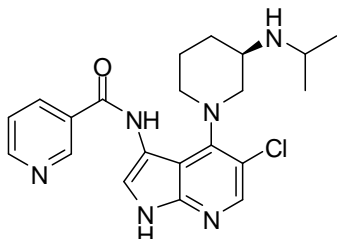
Стадія D: 5-Хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-амін (0,8 г, вихід 77 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія H, використовуючи 5-хлор-4-фтор-3-нітро-1Н-пірол[2,3-б]піридин (1,20 г, 5,56 ммоль) замість 5-бром-4-фтор-3-нітро-1Н-пірол[2,3-б]піридину. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 186,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія Е: N-(5-Хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (0,42 г, вихід 67 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія I, використовуючи 5-хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-амін (400 мг, 2,155 ммоль) замість 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 291,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,45 хв. (Метод 2).

Стадія F: (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлорид (90 мг, вихід 74 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K,

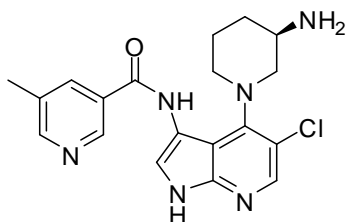
використовуючи N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (200 мг, 0,688 ммоль) замість N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду, і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (276 мг, 1,38 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,01 (д, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,92 (дд, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,21-8,17 (м, 4H), 7,84 (дд, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 3H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,42-1,32 (м, 2H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 371 (M+H)⁺, час утримання = 1,95 хв. (Метод 2).

Приклад 9



(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(ізопропіламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (R)-N-(5-Хлор-4-(3-(ізопропіламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду гідрохлорид (30 мг, вихід 64 %) одержують, як описано у Прикладі 6, з використанням пропан-2-ону (104 мг, 1,80 ммоль) та використовуючи (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду гідрохлорид (43 мг, 0,089 ммоль) замість (S)-N-(4-(3-амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду гідрохлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9,20-9,19 (м, 1H), 8,88-8,83 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,05-7,80 (м, 1H), 7,44-7,43 (м, 1H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 1H), 1,14 (д, 3H), 1,10 (д, 3H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 413,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,06 хв. (Метод 2).

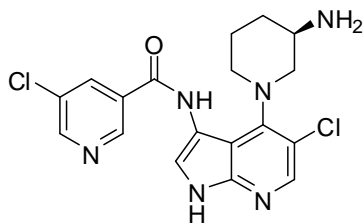
Приклад 10



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід Стадія А: N-(5-Хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід (250 мг, вихід 76 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія І, використовуючи 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (200 мг, 1,1 ммоль) замість 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну, і 5-метилнікотинову кислоту (310 мг, 2,26 ммоль) замість нікотинової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 305 (M+H)⁺, час утримання = 2,66 хв. (Метод 2).

Стадія В: (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамиду гідрохлорид (70 мг, вихід 19 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, використовуючи N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід (230 мг, 0,755 ммоль) замість N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду, і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (378 мг, 1,89 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 385,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,09 хв. (Метод 2).

Приклад 11

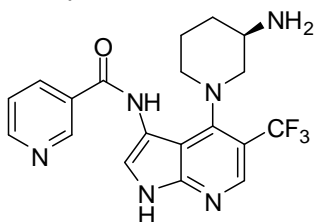


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-хлорнікотинамід

Стадія А: 5-Хлор-N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (320 мг, вихід 91 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадія І, використовуючи 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (200 мг, 1,1 ммоль) замість 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну, і 5-хлорнікотинову кислоту (357 мг, 2,26 ммоль) замість нікотинової кислоти. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,08 (с, 1H), 8,84 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (с, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 326 (M+H)⁺, час утримання = 2,94 хв. (Метод 2).

Стадія В: (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-хлорнікотинамід гідрохлорид (0,13 г, вихід 85 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, використовуючи 5-хлор-N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (0,35 г, 1,1 ммоль) замість N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід, і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,647 г, 3,23 ммоль) замість бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 405, 407 (M+H)⁺, час утримання = 2,21 хв. (Метод 2).

Приклад 12



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: 4-Хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин (5,0 г, 32,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) охолоджують до 0 °С, і додають NaH (1,64 г, 41,0 ммоль, 60 % дисперсія в олії). Через 15 хв., додають триізопропілсилілхлорид ("TIPS-Cl"; 6,94 мл, 32,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Додають насичений розчин амонію хлориду (20 мл), і суміш екстрагують гексаном (40 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан) з одержанням 4-хлор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (10,0 г, вихід 99 %) у вигляді олії.

Стадія В: втор-BuLi (59,3 мл, 71,2 ммоль, 1,4М в циклогексан) при -78 °С додають до 4-хлор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (10,0 г, 32,4 ммоль) в ТГФ (100 мл), і реакційну суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Додають I_2 (20,5 г, 80,9 ммоль) в ТГФ (50 мл), і реакційну суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 хв. Додають насичений розчин амонію хлорид розчин (50 мл) та насичений розчин натрію сульфату розчин (50 мл), і суміш екстрагують гексаном (200 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок розчиняють в ТГФ (50 мл), і додають ТБАФ (32,4 мл, 32,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., після чого додають воду (20 мл) та етилацетат (100 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок суспендують в дихлорметані ("ДХМ"; 20 мл) та перемішують протягом 10 хв. Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 4-хлор-5-йод-1H-пірол[2,3-b]піридину (6,6 г, вихід 73 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: NaH (0,960 г, 24,0 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральній олії) при 0 °С додають до 4-хлор-5-йод-1H-пірол[2,3-b]піридину (5,57 г, 20,0 ммоль) в диметилформаміді ("DMF"; 40 мл) та перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 хв. Додають

бензолсульфонілхлорид (2,82 мл, 22,0 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Додають воду (200 мл), і перемішують протягом 10 хв. Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ефіром, та сушать з одержанням 4-хлор-5-йод-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (8,20 г, вихід 98 %).

5 Стадія D: Суміш 4-хлор-5-йод-1-(фенілсульфоніл)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (2,0 г, 4,8 ммоль), міді (I) йодиду (0,910 г, 4,78 ммоль) та метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату (2,1 мл, 16,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагрівають до 100 °С, витримуючи за цієї температури протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (30 мл) та фільтрують крізь шар броунмілериту. Фільтрат промивають водою (15 мл), сольовим розчином (15 мл), сушать (Na₂SO₄) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі, елюація сумішшю CH₂Cl₂/гексан (1:1), з одержанням 4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (1,4 г, вихід 81 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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 (д, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 360,9, 362,9 (M+H)+.

10 Стадія E: Розчин 2 М LiOH (19,1 мл, 38,2 ммоль) додають до розчину 4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (4,59 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (20 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 20 год. Суміш нейтралізують до рН приблизно 8 насиченим розчином калію гідросульфату та екстрагують етилацетатом (50 мл). Органічну фракцію промивають сольовим розчином, сушать (Na₂SO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом з одержанням 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (2,5 г, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 12,54 (ш с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,71 (д, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 220,9 (M+H)+.

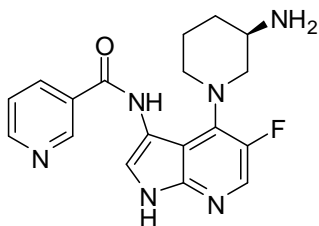
25 Стадія F: 4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин (0,18 г, 0,84 ммоль) повільно додають до димлячої азотної кислоти (1,68 мл, 33,5 ммоль) при 0 °С та перемішують протягом 10 хв. Додають лід (20 г), з наступним додаванням води (30 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 4-хлор-3-нітро-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (0,20 г, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини.

30 Стадія G: SnCl₂ дигідрат (0,85 г, 3,77 ммоль) за температури від приблизно 0 °С до приблизно 5 °С додають до 4-хлор-3-нітро-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридину (0,20 г, 0,75 ммоль) в 6 М HCl (5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год., після чого нейтралізують до рН приблизно 8 за допомогою 6 н розчину NaOH. Суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ІПА (3:1, 3 × 30 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-амін (0,16 г, вихід 89 %) виділяють у вигляді твердої речовини.

35 Стадія H: Триетиламін (TEA; 0,50 мл, 3,61 ммоль) додають до 4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-аміну (0,17 г, 0,72 ммоль), ніотинової кислоти (0,18 г, 1,44 ммоль) і BOP-Cl (0,37 г, 1,44 ммоль) в ДХМ (10 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., та додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (10 мл) та сушать з одержанням N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід (80 мг, 0,2 ммоль, вихід 32 %) у вигляді твердої речовини.

40 Стадія I: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід (80 мг, 0,2 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,14 г, 0,70 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемішують при 143 °С (баня) протягом 32 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), та додають 2 н розчин HCl в ефірі (2 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (0,047 г, вихід 39 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 405,1 (M+H)+.

Приклад 13



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: 4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин (2,00 г, 6,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають до втор-BuLi (12,5 мл, 15,0 ммоль, 1,4 М в циклогексані) при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Додають N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід (5,39 г, 17,1 ммоль) в ТГФ (15 мл), і суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 хв. Додають насичений розчин амонію хлориду (20 мл), і суміш екстрагують гексаном (50 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок розчиняють в ТГФ (10 мл), і додають ТБАФ (6,84 мл, 6,84 ммоль) в ТГФ (6,84 мл, 6,84 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., і додають воду (20 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (етилацетат) з одержанням 4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридину (0,63 г, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 155,1 (M+H)+.

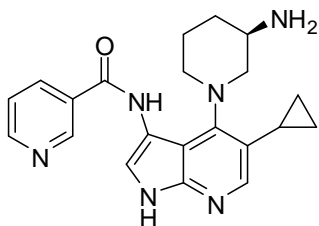
Стадія В: 4,5-Дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин (0,63 г, 4,09 ммоль) повільно додають до димлячої азотної кислоти (8,18 мл, 164 ммоль) при 0 °С та повільно перемішують протягом 5 хв. Додають лід (20 г), з наступним додаванням води (40 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 4,5-дифтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (0,65 г, вихід 80 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: SnCl₂ дигідрат (3,68 г, 16,3 ммоль) за температури від приблизно 0 °С до приблизно 5 °С додають до 4,5-дифтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (0,65 г, 3,26 ммоль) в 6 М HCl (5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Суміш нейтралізують до pH приблизно 8 за допомогою 6 н розчину NaOH. Суміш екстрагують сумішшю хлороформ/ІПА (3 × 30 мл; 3:1) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника 4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,45 г, 2,66 ммоль, вихід 81 %) виділяють у вигляді твердої речовини.

Стадія D: Нікотиніолхлориду гідрохлорид (0,70 г, 3,90 ммоль) додають до 4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (0,22 г, 1,30 ммоль) в піридині (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., після чого піридин видаляють. Додають ТГФ (5 мл) та 2 н розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. ТГФ видаляють, і додають воду (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням N-(4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (0,33 г, вихід 92 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія Е: N-(4,5-Дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (0,21 г, 0,77 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,31 г, 1,53 ммоль) і DІЕА (0,13 мл, 0,77 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 143 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), додають і трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (0,23 г, вихід 66 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 355,1 (M+H)+.

Приклад 14



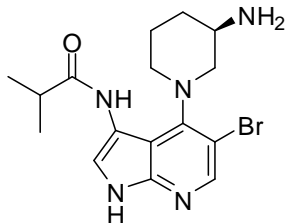
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: Триетиламін (0,130 мл, 0,931 ммоль), W_2O_8 (81 мг, 0,373 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (ДМАП; 19 мг, 0,155 ммоль) додають до розчину (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (160 мг, 0,31 ммоль, Приклад 1А) в CH_2Cl_2 (5 мл) за кімнатної температури, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічну фракцію відокремлюють, сушать (Na_2SO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі, елюація 1,6 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-1-карбоксилату (170 мг, вихід 89 %). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 615, 617 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 4,08 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-1-карбоксилату (170 мг, 0,276 ммоль), циклопропілборної кислоти (95 мг, 1,10 ммоль), K_3PO_4 (205 мг, 0,967 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,20 мг, 0,0276 ммоль) і трициклогексилфосфіну (9,3 мг, 0,033 ммоль) в суміші толуол/вода (10:1, 4,4 мл) дегазують в атмосфері аргону та нагрівають до 80 °С, витримуючи за цієї температури протягом 15 год. Далі реакційній суміші дозволяють охолонути до кімнатної температури. Суміш виливають у воду та екстрагують CH_2Cl_2 . Органічну фракцію сушать (Na_2SO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25М, градієнт 5–95 % CH_3CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-1-карбоксилату (81 мг, вихід 51 %). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 577,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 4,01 хв. (Метод 2).

Стадія С: (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-(нікотинамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-1-карбоксилат (81 мг, 0,14 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою з наступним додаванням 2 М HCl в ефірі, як описано у Прикладі 1, стадія К, з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (33 мг, вихід 48 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9,16 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,72 (дт, 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 377,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,12 хв. (Метод 2).

Приклад 15



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)ізобутирамід

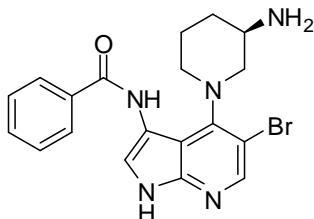
Стадія А: Ізомасляну кислоту (306 мг, 3,48 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (885 мг, 3,48 ммоль) і триетиламін (880 мг, 8,69 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (400 мг, 1,74 ммоль) в ДХМ (200 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 3 М водний розчин LiOH (4 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають насичений водний розчин Na_2CO_3 (200 мл). Водну фракцію тричі екстрагують ДХМ (200 мл). Далі об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують до сухого стану. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25М,

градієнт 20–100 % CH_3CN у воді; 20 об'ємів колонки), з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід (158 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 299,9, 301,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,02 хв. (Метод 3).

Стадія В: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (327 мг, 1,63 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід (140 мг) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Реакційну суміш випаровують до сухого стану. Далі залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH_3CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (105 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (90 мг, 0,19 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та перемішують протягом 30 хв. за кімнатної температури. Реакційну суміш випаровують до сухого стану та розчиняють в мінімальній кількості метанолу. Розчин додають краплями при перемішуванні до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (65 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). PXMC (A CPI+) співвідношення маси і заряду 380, 382 (M) $^+$, час утримання = 1,84 хв. (Метод 1).

Приклад 16

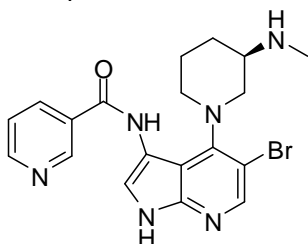


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)бензамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (162 мг, 0,81 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)бензамід (90 мг, 0,27 ммоль, Приклад 7, стадія А) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Реакційну суміш випаровують до сухого стану. Далі залишок очищують хроматографією (SP4, колонка C-18 25M+, градієнт 10–90 % CH_3CN у воді, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-бензамід-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (61 мг, 44 % вихід) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(3-бензамід-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та перемішують протягом 30 хв. за кімнатної температури. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого розчиняють в мінімальній кількості метанолу. Розчин додають краплями при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)бензамід гідрохлориду (26 мг, вихід 72 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 414, 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,25 хв. (Метод 1).

Приклад 17



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамат (384 мг, 1,79 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (200 мг, 0,597 ммоль, Приклад 1, стадія I) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 160 °C, витримуючи за цієї температури

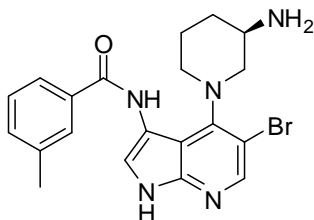
5 протягом 24 год. в закупореній пробірці. Реакційну суміш випаровують до сухого стану. Далі залишок очищують хроматографією (Biotage SP4, колонка C-18 25M+, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату (51 мг, 0,096 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та перемішують протягом 30 хв. за кімнатної температури. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого розчиняють в мінімальній кількості метанолу. Розчин додають краплями при перемішуванні до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (33 мг, вихід 80 %) у вигляді твердої

15 речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 431,0 (M+H)⁺, час утримання = 2,02

20 хв. (Метод 1).

Приклад 18



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метилбензамід

Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,250 г, 1,09 ммоль), 3-метилбензойну кислоту (311 мг, 2,28 ммоль), BOP-Cl (581 мг, 2,28 ммоль) і триетиламін (0,757

25 мл, 5,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають 3 М розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують ще протягом 10 хв., після чого виливають у воду. Далі суміш фільтрують, промивають ДХМ, промивають сумішшю ДХМ/MeOH (10:1) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбензаміду

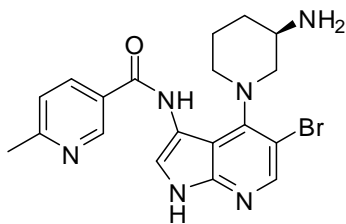
30 (210 мг, вихід 55,5 %) у вигляді твердої речовини. Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбензамід (210 мг, 0,60 ммоль) і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (360 мг, 1,8 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 155°C в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Неочищений залишок очищують обернено-

35 фазовою ВЕРХ з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбензамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (150 мг, вихід 47 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбензамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (123 мг, 0,233 ммоль) в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Далі реакційну суміш випаровують до сухого стану. Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості ДХМ та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Утворену

40 тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбензаміду гідрохлориду (0,102 г, вихід 87,4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 428, 430 (M+H)⁺, час утримання = 2,68 хв. (Метод 2).

Приклад 19



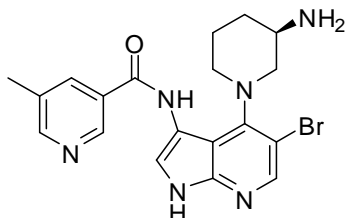
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-6-метилнікотинамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (250 мг, 1,09 ммоль), 6-метилнікотинової кислоти (313 мг, 2,28 ммоль), ВОР-СІ (581 мг, 2,28 ммоль) і триетиламіну (0,757 мл, 5,43 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають 3 М розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують ще протягом 10 хв., після чого виливають у воду. Далі суміш фільтрують, промивають ДХМ, промивають сумішню ДХМ/MeOH (10:1) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-6-метилнікотин аміду (260 г, вихід 68,5 %) у вигляді твердої речовини

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-6-метилнікотин-амід (260 мг, 0,745 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (447 мг, 2,23 ммоль) в n-BuOH (3 мл) нагрівають до 155 °C в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метилнікотин амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (12 мг, 3 % вихід).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метилнікотин амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (12 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого випаровують до сухого стану. Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості дихлорметану, після чого додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-6-метилнікотинамід гідрохлориду (0,004 г, вихід 33 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429, 431 (M+H)⁺, час утримання = 2,25 хв. (Метод 2).

Приклад 20



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід

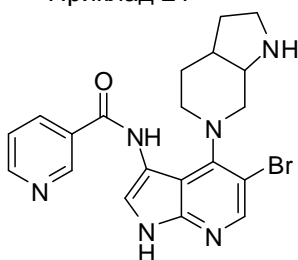
Стадія А: 5-Метилнікотинову кислоту (477 мг, 3,48 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (885 мг, 3,48 ммоль) і триетиламін (880 мг, 8,69 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (400 мг, 1,74 ммоль) в ДХМ (200 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 3 М водний розчин LiOH (4 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають насичений водний розчин Na₂CO₃ (200 мл). Водну фракцію екстрагують один раз ДХМ (200 мл), після чого водну фракцію фільтрують. Залишок на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід (228 мг, вихід 37,6 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (172 мг, 0,859 ммоль) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинамід (100 мг, 0,286 ммоль) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого залишок очищують хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 90/10 до 10/90, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилнікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (47 мг, 31,0 % вихід) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилнікотин амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (40 мг, 0,076 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та

перемішують протягом 30 хв. за кімнатної температури. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого розчиняють в мінімальній кількості метанолу. Розчин додають краплями при перемішуванні до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилнікотинаміду гідрохлориду (24 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429, 431 (M+H)⁺, час утримання = 1,90 хв. (Метод 1).

Приклад 21



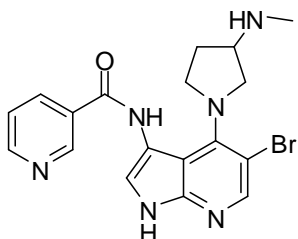
N-(5-Бром-4-(тетрагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-6(2H, 7H, 7aH)-іл)-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: 1H-Піроло[2,3-с]піридин (2,50 г, 21,2 ммоль) і триетиламін (3,24 мл, 23,3 ммоль) вмішують в ДХМ (25 мл) за кімнатної температури. Далі додають ди-трет-бутил-дикарбонат (4,85 г, 22,2 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Неочищений залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (ДХМ/MeOH, 500:3) з одержанням трет-бутил-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилату (4,4 г, вихід 95,3 %).

Стадія В: трет-бутил-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилат (1,0 г, 4,58 ммоль) і PtO₂ (0,208 г, 0,916 ммоль) вмішують в суміш EtOH/AcOH (1:1, 10 мл) і струшують при тиску 50 фунт/дюйм² в атмосфері водню протягом 8 год. Далі реакційну суміш випаровують. Неочищений маслянистий залишок розчиняють в ДХМ, виливають у насичений розчин Na₂CO₃ та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують з одержанням продукту трет-бутил-октагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилату (0,99 г, вихід 95,5 %) у вигляді олії.

Стадія С: N-(5-Бром-4-(тетрагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-6(2H, 7H, 7aH)-іл)-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (0,060 г, вихід 79 %) одержують, як описано у Прикладі 1, стадії J та K, з використанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинаміду (0,250 г, 0,746 ммоль) та використовуючи трет-бутил-октагідро-1H-пірол[2,3-с]піридин-1-карбоксилат (0,506 г, 2,24 ммоль) замість трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 441, 443 (M+H)⁺, час утримання = 2,04 хв. (Метод 2).

Приклад 22

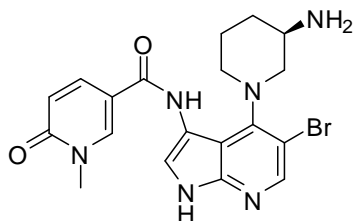


N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно)піролідін-1-іл)-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (100 мг, 0,30 ммоль), трет-бутил-метил(піролідін-3-іл)карбамат (240 мг, 1,19 ммоль) і ДІЕА (0,0520 мл, 0,30 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 143 °C (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (етилацетат/MeOH, 10:1) з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш

перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин НСІ в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піролідін-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (93 мг, вихід 59 %) у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,14 (д, 1Н), 8,83 (дд, 1Н), 8,71 (дт, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,98 (дд, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 4,02-3,96 (м, 1Н), 3,76-3,68 (м, 3Н), 3,65-3,59 (м, 1Н), 2,22-2,13 (м, 1Н), 1,93-1,84 (м, 1Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415, 417 (M+H)⁺.

Приклад 23

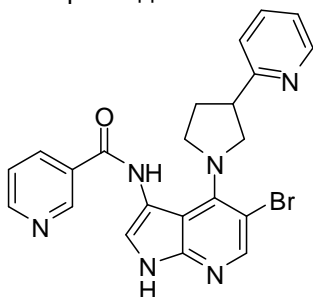


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід

Стадія А: TEA (0,61 мл, 4,35 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (0,20 г, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (0,17 г, 1,13 ммоль) і BOP-Cl (0,33 г, 1,30 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають розчин LiOH (2 н, 3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., і додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (10 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксаміду (0,22 г, вихід 69 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід (0,22 г, 0,602 ммоль) і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,362 г, 1,81 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 143 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин НСІ в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлориду (0,113 г, вихід 36 %) у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 11,94 (с, 1Н), 9,74 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,15 (ш с, 3Н), 8,06 (д, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 6,49 (д, 1Н), 3,44 (м, 1Н), 3,32 (м, 1Н), 3,20 (м, 2Н), 3,07 (м, 1Н), 1,93 (м, 1Н), 1,66 (м, 1Н), 1,49 (м, 1Н), 1,35 (м, 1Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 445 (M+H)⁺.

Приклад 24

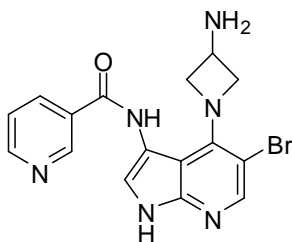


N-(5-Бром-4-(3-(піридин-2-іл)піролідін-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (100 мг, 0,3 ммоль, Приклад 1, стадія І) в n-BuOH (3 мл) та 2-(піролідін-3-іл)піридин (133 мг, 0,9 ммоль) нагрівають в закупореній пробірці до 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. Після охолодження реакційну суміш випаровують до сухого стану, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 %

CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням N-(5-бром-4-(3-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду (29 мг) у вигляді твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в метанолі (1 мл), після чого розчин додають краплями 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину збирають і сушать з одержанням N-(5-бром-4-(3-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (35 мг, вихід 25 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 463, 465 (M+H)⁺, час утримання = 2,78 хв. (Метод 1).

Приклад 25

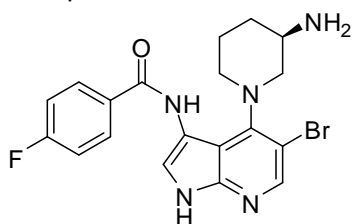


N-(4-(3-Аміноазетидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (100 мг, 0,3 ммоль, Приклад 1, стадія І) в n-BuOH (3 мл) і трет-бутил-азетидин-3-ілкарбамат (154 мг, 0,9 ммоль) нагрівають до 110 °С в закупореній пробірці протягом 24 год. Після охолодження реакційну суміш випаровують до сухого стану, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)азетидин-3-ілкарбамату (54 мг, вихід 37 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)азетидин-3-ілкарбамат (54 мг, 0,11 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 30 хв., після чого реакційну суміш випаровують до сухого стану. Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, після чого одержану суміш додають краплями 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину збирають, промивають ДХМ та сушать під глибоким вакуумом з одержанням N-(4-(3-аміноазетидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (41 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 387, 389 (M+H)⁺, час утримання = 1,63 хв. (Метод 1).

Приклад 26



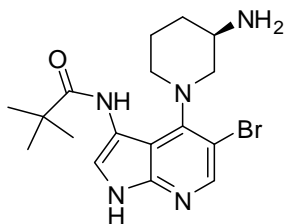
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-4-фторбензамід

Стадія А: 4-Фторбензоїлхлорид (0,15 мл, 1,30 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в піридині (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., після чого піридин видаляють. Додають ТГФ (5 мл), 2 н розчин LiOH (3 мл) і перемішують протягом 20 хв. ТГФ видаляють, і додають воду (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-4-фторбензаміду (0,24 г, вихід 77 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-4-фторбензамід (0,24 г, 0,67 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,40 г, 2,01 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 143 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-

18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 20–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3
 5 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-4-фторбензаміду гідрохлориду (0,14 г, вихід 41 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при
 10 атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 432 (M+H)+.

Приклад 27

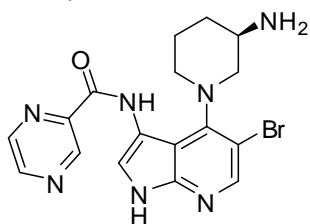


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)піваламід

Стадія А: Півалоїлхлорид (0,12 мл, 0,98 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-
 15 b]піридин-3-аміну (0,15 г, 0,65 ммоль) в піридині (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., після чого піридин видаляють. Додають ТГФ (5 мл) і 2 н розчин LiOH (3 мл), і перемішують протягом 20 хв. ТГФ видаляють під вакуумом, і додають воду (20 мл) до водного залишку. Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піваламід (0,128 г, вихід 62 %) у
 20 вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піваламід (0,128 г, 0,407 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,245 г, 1,22 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 143 °C (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом.
 25 Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 30–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3
 30 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піваламід гідрохлориду (66 мг, вихід 32 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску
 35 з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 394 (M+H)+.

Приклад 28



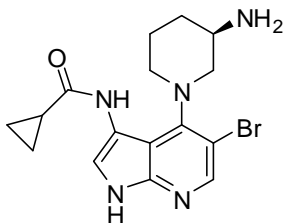
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)піразин-2-карбоксамід

Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,200 г, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), піразин-2-карбонову кислоту (0,227 г, 1,83 ммоль), BOP-Cl (0,465 г, 1,83 ммоль) і триетиламін (0,606 мл, 4,35 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають 3 М розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують ще протягом 10 хв., після чого виливають у воду. Далі суміш фільтрують, промивають ДХМ, після чого промивають сумішшю ДХМ/MeOH (10:1) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксамід (0,180 г, вихід 61 %) у
 45 вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксамід (0,180 г, 0,536 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,322 г, 1,61 ммоль) вмішують в n-BuOH (2 мл) та нагрівають до 155 °C в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (5–95 % ACN у воді, Gilson system) з одержанням продукту, (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(піразин-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,105 г, вихід 38 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(піразин-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,060 г, 0,12 ммоль) вмішують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді, Gilson system). Одержаний продукт далі розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду гідрохлориду (0,019 г, вихід 33 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 416, 418 (M+H)⁺.

Приклад 29



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-і)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль) в піридині (5 мл) при 0 °C обробляють краплями циклопропанкарбонілхлоридом (118,3 мкл, 1,304 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури протягом 60 хв., після чого піридин видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ТГФ (10 мл) та обробляють літію гідроксиду гідратом (109,5 мг, 2,61 ммоль) у воді (1 мл). Через 30 хв., ТГФ видаляють при зниженому тиску, і воду (5 мл) додають до залишку. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю води та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (165 мг, вихід 64 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 12,03 (ш с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 1,93-1,86 (м, 1H), 0,783 (д, 4H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 298, 300 (M+H)⁺, час утримання = 2,71 хв. (Метод 2).

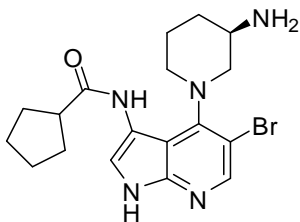
Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропан-карбоксамід (160 мг, 0,537 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (537 мг, 2,68 ммоль) обробляють, як описано у Прикладі 1, стадія J. Неочищений матеріал очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–80 % CH₃CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропан-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 478, 480 (M+H)⁺, час утримання = 3,59 хв. (Метод 2).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбокс амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (110 мг, 0,230 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв., і ТФО видаляють під вакуумом. Одержаний маслянистий залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (1 мл), і додають 2 М HCl в Et₂O. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Утворену тверду речовину відфільтровують та розтирають з CH₃CN з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропан-карбоксаміду гідрохлориду (70 мг, вихід 67 %). ¹H 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 378,8, 379,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,18 хв. (Метод 2).

5

Приклад 30



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксамід

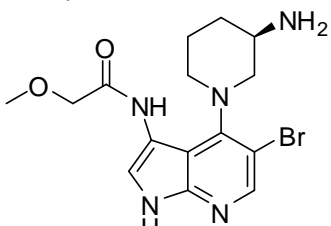
10 Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н) та циклопентанкарбонілхлорид (173 мг, 1,30 ммоль) обробляють, як описано у Прикладі 29, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксаміду (210 мг, вихід 74 %). ¹H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (ш с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 2,88-2,80 (м, 1H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,57-1,53 (м, 2H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 326, 327,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 3,18 хв. (Метод 2).

15 Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксаміду (205 мг, 0,629 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (629 мг, 3,14 ммоль) і перемішують при 160 °С в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Розчинник видаляють під вакуумом, залишок розчиняють в етилатетаті (50 мл) і промивають водою (2 × 10 мл). Органічну фракцію сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–80 % CH_3CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини, яку кристалізують з CH_3CN з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопентанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (70 мг, вихід 22 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,56 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,64 (ш с, 1H), 6,90 (ш с, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 2H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 4H), 1,78-1,70 (м, 3H), 1,67-1,59 (м, 3H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,42-1,34 (м, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 407,9 [$(\text{M}+\text{H})+\text{H}$]⁺, час утримання = 4,03 хв. (Метод 2).

25 Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопентанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (65 мг, 0,13 ммоль) в нерозведній ТФО (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 20 хв. Далі ТФО видаляють під вакуумом, і залишок випаровують з CH_2Cl_2 (10 мл). Одержаний маслянистий залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (0,5 мл) та обробляють 2 М HCl в Et_2O . Через 30 хв. за кімнатної температури, утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю Et_2O та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксаміду гідрохлориду (38 мг, вихід 62 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 406,0, 408,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,42 хв. (Метод 2).

40

Приклад 31



45

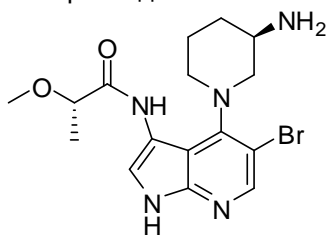
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксикацетамід

Стадія А: 2-Метоксиоцтову кислоту (313 мг, 3,5 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (885 мг, 3,5 ммоль) і триетиламін (880 мг, 8,7 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (400 мг, 1,7 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в ДХМ (50 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 3 М водний розчин LiOH (4 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають насичений водний розчин Na₂CO₃ (200 мл). Водну фракцію тричі екстрагують ДХМ (200 мл), після чого об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують до сухого стану. N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксиацетамід (236 мг, вихід 45 %) виділяють у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксиацет-амід (100 мг, 0,3 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (199 мг, 1,0 ммоль) в n-BuOH (4 мл) нагрівають до 160 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (51 мг, вихід 32 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 30 хв., після чого реакційну суміш випаровують до сухого стану. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, C-18 12M колонка, градієнт 0–50 % CH₃CN у воді; 20 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Тверду речовину розчиняють в мінімальній кількості метанолу та додають краплями 4 н розчин HCl в діоксані. Одержану тверду речовину збирають, промивають ДХМ та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду гідрохлориду (22 мг, 55 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 365, 382 (M)⁺, час утримання = 1,89 хв. (Метод 1).

Приклад 32



(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

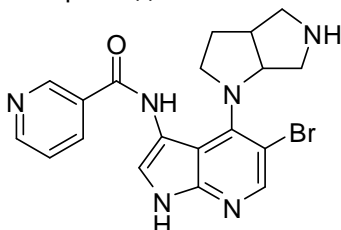
Стадія А: (S)-2-Метоксипропанову кислоту (181 мг, 1,74 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (443 мг, 1,74 ммоль) і триетиламін (440 мг, 4,35 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (200 мг, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в ДХМ (50 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 3 М водний розчин LiOH (4 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають насичений водний розчин Na₂CO₃ (200 мл). Водну фракцію тричі екстрагують ДХМ (200 мл), після чого об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують до сухого стану. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 20–100 % CH₃CN у воді; 20 об'ємів колонки), з одержанням (S)-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду (131 мг, вихід 48 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (S)-N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метокси-пропанамід (120 мг, 0,38 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (228 мг, 1,14 ммоль) в n-BuOH (4 мл) нагрівають до 160 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-метоксипропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (84 мг, вихід 45 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-метоксипропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (84 мг, 0,17 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 30 хв., після чого реакційну суміш випаровують до сухого стану. Залишок розчиняють

в мінімальній кількості метанолу, після чого суміш додають краплями до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину збирають, промивають ДХМ та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метокси-пропанаміду гідрохлориду (51 мг, вихід 76 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 379, 396 (M)+, час утримання = 1,95 хв. (Метод 1).

Приклад 33

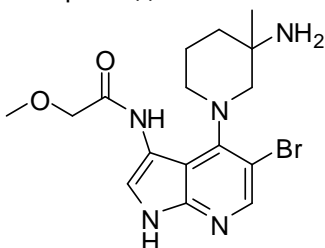


N-(5-Бром-4-(гексагідропірол[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (100 мг, 0,3 ммоль, Приклад 1, стадія I) і трет-бутил-гексагідропірол[3,4-b]пірол-5(1H)-карбоксилату (190 мг, 0,9 ммоль) в n-BuOH (4 мл) нагрівають до 160 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)гексагідропірол[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини.

Стадія В: трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)гексагідропірол[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилат (84 мг, 0,16 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 30 хв., після чого реакційну суміш випаровують до сухого стану. Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, після чого суміш додають краплями до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину збирають, промивають ДХМ та сушать під глибоким вакуумом з одержанням N-(5-бром-4-(гексагідропірол[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (28 мг, вихід 41 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 427 (M)+, час утримання = 1,99 хв. (Метод 1).

Приклад 34



N-(4-(3-Аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетамід

Стадія А: Бензил-карбонохлоридат (4,5 мл, 31,7 ммоль) при 0 °C додають до етил-піперидин-3-карбоксилату (5,0 г, 30,2 ммоль) та K₂CO₃ (4,2 г, 30,2 ммоль) в суміші ТГФ/вода (1:1, 100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год., після чого додають ефір (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням 1-бензил-3-етил-піперидин-1,3-дикарбоксилату (7,60 г вихід 86 %) у вигляді олії.

Стадія В: Літію біс(триметилсиліл)амід (12,9 мл, 12,9 ммоль, 1 М розчин в ТГФ) при -78 °C додають до 1-бензил-3-етил-піперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл), і реакційну суміш перемішують за цієї температури протягом 20 хв. Додають MeI (0,867 мл, 13,9 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 2 год. за кімнатної температури, суміш виливають в насичений розчин амонію хлориду (20 мл), екстрагують ефіром, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення

розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням 1-бензил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (3,1 г, вихід 98 %) у вигляді олії.

Стадія C: LiOH (15,0 мл, 30,1 ммоль) додають до 1-бензил-3-етил-3-метилпіперидин-1,3-дикарбоксилату (3,0 г, 10,0 ммоль) в етанолі (15 мл), і реакційну суміш перемішують при 86 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. Етанол видаляють, і додають ефір (30 мл). Водну фракцію відокремлюють та підкислюють насиченим розчином калію гідросульфату до pH від приблизно 3 до приблизно 4, екстрагують етилацетатом (50 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-3-карбонову кислоту (2,6 г, вихід 92 %) виділяють у вигляді олії.

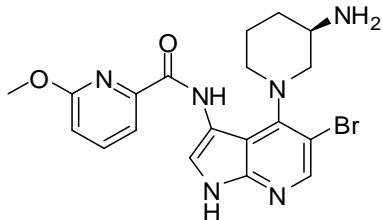
Стадія D: Дифенілфосфорилазид (ДФФА; 2,4 мл, 11,1 ммоль) додають до 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіперидин-3-карбонової кислоти (2,5 г, 9,2 ммоль) і TEA (1,5 мл, 11,1 ммоль) в трет-BuOH (17,7 мл, 184,6 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6 год., після чого переносять в пробірку з герметичною кришкою та нагрівають до 126 °С, витримуючи за цієї температури протягом 3 днів. Розчинник видаляють, після чого додають ефір (50 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (1,4 г, вихід 43 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія E: Бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,0 ммоль) і 10 % Pd/C (0,21 г, 0,2 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують в атмосфері H₂ (1 атм.) протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом. Фільтрат випаровують з одержанням трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,62 г, вихід 72 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія F: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацет-амід (100 мг, 0,331 ммоль, Приклад 31, стадія A) і трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамату (213 мг, 0,993 ммоль) в н-BuOH (4 мл) нагрівають до 160 °С в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–90 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням N-(4-(3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду (65 мг, вихід 49 %) у вигляді твердої речовини і трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метоксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)-3-метил піперидин-3-ілкарбамату (32 мг, вихід 19 %) у вигляді олії.

Стадія G: N-(4-(3-Аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетамід (65 мг, 0,16 ммоль) розчиняють в мінімальній кількості метанолу, після чого додають при перемішуванні до 4 н розчину HCl в діоксані. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням N-(4-(3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду гідрохлориду (36 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 379, 396 (M)⁺, час утримання = 1,90 хв. (Метод 1).

Приклад 35



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-6-метоксипіколінамід

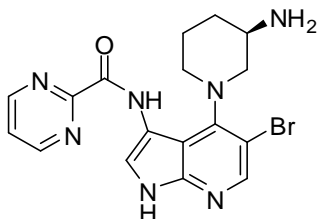
Стадія A: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія H) в CH₂Cl₂ (10 мл) обробляють 6-метоксипіколіновою кислотою (160 мг, 1,04 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) і триетиламіном (440 мг, 4,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого додають воду (10 мл). Тверду речовину відокремлюють, фільтрують і

промивають CH_2Cl_2 (10 мл). Залишок на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-6-метоксипіколінамід (229 мг, вихід 72 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 365, 366,9 (M+H)⁺, час утримання = 3,75 хв. (Метод 2).

Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-6-метоксипіколінамід (228 мг, 0,624 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (375 мг, 1,87 ммоль) та перемішують за температури 160 °C протягом 48 год. в закупореній пробірці. Суміш випаровують під вакуумом, залишок розбавляють водою (25 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним магнію сульфатом і фільтрують. Фільтрат випаровують під вакуумом та очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–85 % CH_3CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метоксипіколінамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (91,5 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 445,1, 447,1, 454,1 (M+H)⁺, час утримання = 4,03 хв. (Метод 2).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(6-метоксипіколінамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (90 мг, 0,17 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 45 хв., після чого випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, і додають 2 н розчин HCl в ефірі. Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)6-метоксипіколінамід гідрохлориду (27 мг, вихід 29 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 428, 445, 447,0 (M+H)⁺, час утримання = 2,61 хв. (Метод 2).

Приклад 36

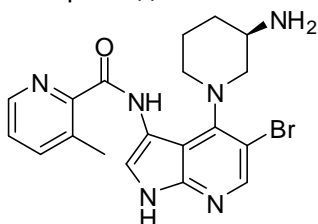


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)піримідин-2-карбоксамід
Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в CH_2Cl_2 (10 мл) обробляють піримідин-2-карбоною кислотою (129 мг, 1,04 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) і триетиламіном (440 мг, 4,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 48 год., після чого додають воду (10 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Осаджену тверду речовину відфільтровують і промивають CH_2Cl_2 (10 мл). Залишок на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-2-карбоксамід (110 мг, вихід 38 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 335,9, 337,9 (M+H)⁺, час утримання = 2,70 хв. (Метод 2).

Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-2-карбоксамід (110 мг, 0,328 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (197 мг, 0,982 ммоль) та перемішують при 160 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. Суміш випаровують під вакуумом, і залишок розбавляють водою (25 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним магнію сульфатом і фільтрують. Фільтрат випаровують під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–85 % CH_3CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(піримідин-2-карбоксамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (67,6 мг, вихід 40 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 416, 418 (M+H)⁺, час утримання = 3,40 хв. (Метод 2).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(піримідин-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (67 мг, 0,13 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 45 хв. та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, і додають 2 н розчин HCl в ефірі. Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піримідин-2-карбоксаміду гідрохлориду (10 мг, вихід 16 %). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 399, 416,0 (M+H)⁺, час утримання = 2,25 хв. (Метод 2).

Приклад 37



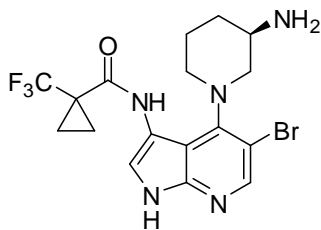
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метилпіколінамід

Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в CH₂Cl₂ (10 мл) обробляють 3-метилпіколіновою кислотою (143 мг, 1,04 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфіну хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) і триетиламіном (440 мг, 4,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш фільтрують для видалення продукту, і фільтрат випаровують під вакуумом. Залишок перемішують в безводному ТГФ (10 мл), обробляють 2 М розчином LiOH (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Органічний розчинник видаляють під вакуумом, після чого додають воду (10 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Утворену тверду речовину відфільтровують і промивають водою та CH₂Cl₂ (10 мл). Об'єднані залишки на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилпіколінаміду (197 мг, вихід 65 %). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 349,1, 351 (M+H)⁺, час утримання = 3,42 хв. (Метод 3).

Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метилпіколінаміду (197 мг, 0,566 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (453 мг, 2,263 ммоль) та перемішують при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. в закупореній пробірці. Суміш випаровують під вакуумом, залишок розбавляють водою (25 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним магнезію сульфат та фільтрують. Фільтрат випаровують під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–85 % CH₃CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилпіколінамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (83,8 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429,1, 431,1, 531,1 (M+H)⁺, час утримання = 4,32 хв. (Метод 2).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилпіколін амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (83 мг, 0,16 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 1,5 год. та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, C-18 12M колонка, градієнт 3–65 % CH₃CN у воді; 14 об'ємів колонки). Залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, і додають 2 н розчин HCl в ефірі. Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилпіколінаміду гідрохлориду (65,9 мг, вихід 78 %). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 412, 429 (M+H)⁺, час утримання = 2,66 хв. (Метод 2).

Приклад 38



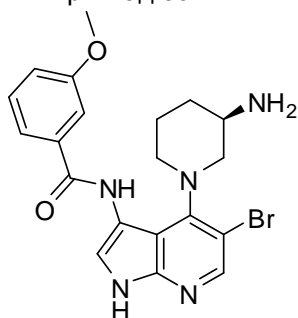
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в CH_2Cl_2 (10 мл) обробляють 1-(трифторметил)циклопропанкарбоною кислотою (161 мг, 1,04 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлоридом (332 мг, 1,30 ммоль) і триетиламіном (440 мг, 4,35 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш випаровують під вакуумом. Залишок перемішують в безводному ТГФ (10 мл), обробляють 2 М розчином LiOH (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Органічний розчинник видаляють під вакуумом, після чого додають воду (10 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Утворену тверду речовину відфільтровують і промивають водою та CH_2Cl_2 (10 мл). Залишок на фільтрі сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду (229,5 мг, вихід 72 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (ш с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 1,49-1,43 (м, 2H), 1,38-1,33 (м, 2H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366, 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,32 хв. (Метод 3).

Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду (229 мг, 0,627 ммоль) в $n\text{-BuOH}$ (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (505 мг, 2,507 ммоль) та перемішують при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. в закупореній пробірці. Суміш випаровують під вакуумом, залишок розбавляють водою (25 мл) та екстрагують етилацетатом (3 \times 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним магнію сульфатом і фільтрують. Фільтрат випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–85 % CH_3CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (65 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429,1, 446,1, 492,1, 548,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,79 хв. (Метод 3).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(трифторметил)циклопропанкарбокс-амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамат (65 мг, 0,12 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 1,5 год. та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 12M, градієнт 3–65 % CH_3CN у воді; 14 об'ємів колонки). Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, і додають 2 н розчин HCl в ефірі. Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (58 мг, вихід 94 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,97 (ш с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,39 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,50-3,22 (м, 4H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H), 1,76-1,46 (м, 4H), 1,36-1,44 (м, 2H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429,2, 446,1, 448,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,07 хв. (Метод 3).

Приклад 39



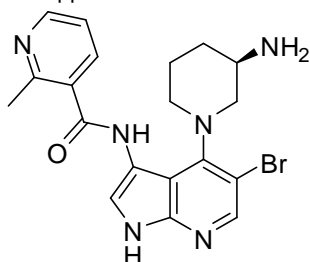
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метоксибензамід

Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (250 мг, 1,09 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-метоксибензоїл хлорид (389 мг, 2,28 ммоль) і триетиламін (757 мкл, 5,43 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Додають 3 М розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., після чого виливають у воду. Далі суміш фільтрують і промивають ДХМ та водою з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метоксибензаміду (219 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метоксибензамід (215 мг, 0,590 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (414 мг, 2,07 ммоль) вмішують в n-BuOH (5 мл) та нагрівають до 155 °С, витримуючи за цієї температури протягом 72 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, градієнт 5–90 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксибензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (238 мг, вихід 74 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксибенз амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (238 мг, 0,437 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (2 мл) перемішують протягом 20 хв. за кімнатної температури, після чого випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 0–50 % CH₃CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО) з одержанням солі ТФО, яку знову розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплями при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метоксибензаміду гідрохлориду (96 мг, вихід 42 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 447,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,36 хв. (Метод 2).

Приклад 40



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-метилнікотинамід

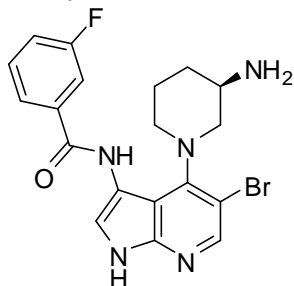
Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 2-метилнікотинову кислоту (250 мг, 1,83 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (465 мг, 1,83 ммоль) і триетиламін (0,606 мл, 4,35 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 90 хв. Додають 3 М розчин LiOH (5 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 хв., після чого виливають у воду. Далі суміш фільтрують, промивають водою та ДХМ. Відфільтровану тверду речовину сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилнікотинаміду (254 мг, вихід 84 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилнікотин амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (190 мг, вихід 49,3 %) одержують у відповідності до Прикладу 39, стадія В, з N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилнікотинаміду (254 мг, 0,727 ммоль). Реакційну суміш нагрівають протягом 48 год. замість 72 год.

Стадія С: 4 н HCl в діоксані (3 мл) додають до (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилнікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (190 мг, 0,359 ммоль) в ДХМ (3 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Після випаровування залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, градієнт 5–90 % CH₃CN у воді). Сполуку знову очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, градієнт 5–80 % CH₃CN у воді). Сполуку далі знову очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 0–50 % CH₃CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО) з одержанням солі ТФО, яку знову розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають краплями при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метил-нікотинаміду гідрохлориду (52,1 мг, вихід 26 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 431,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,18 хв. (Метод 2).

Приклад 41



5

(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-фторбензамід

Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-фторбензойну кислоту (256 мг, 1,83 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (465 мг, 1,83 ммоль) і триетиламін (0,606 мл, 4,35 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають 3 М розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., після чого виливають у воду. Водну фракцію екстрагують декілька разів ДХМ, об'єднані органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фторбензаміду.

10

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фторбензамід (306 мг, 0,869 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (522 мг, 2,61 ммоль) вмішують в n-BuOH (5 мл) та нагрівають до 155°C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 42 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, градієнт 5–80 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторбензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (125 мг, вихід 27 %).

15

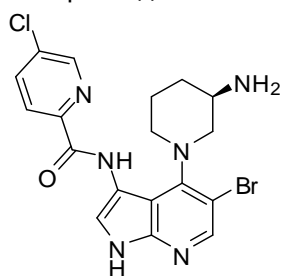
20

Стадія С: (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фторбензаміду гідрохлорид (41,2 мг, вихід 35 %) одержують у відповідності до Приклад 39, стадія С, з (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторбензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (125 мг, 0,235 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 432,0 (M+H)⁺, час утримання = 2,34 хв. (Метод 2).

25

30

Приклад 42



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-5-хлорпіколінамід

Стадія А: TEA (0,61 мл, 4,35 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 5-хлорпіколінової кислоти (160 мг, 1,04 ммоль) і ВОР-Cl (332 мг, 1,30 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають розчин LiOH (2 н, 3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., і додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (10 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіколінаміду (240 мг, вихід 73 %) у вигляді твердої речовини.

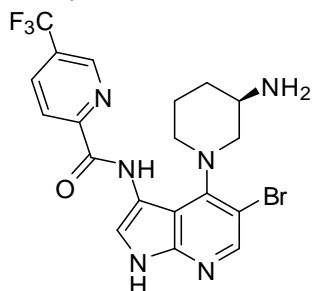
35

40

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіколін-амід (240 мг, 0,64 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (380 мг, 1,91 ммоль) і DІЕА (0,17 мл, 0,95 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 148 °C (баня) протягом 40 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують

обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 30–75 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіколінамід гідрохлориду (50 мг, вихід 14 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 451 (M+H)+.

Приклад 43

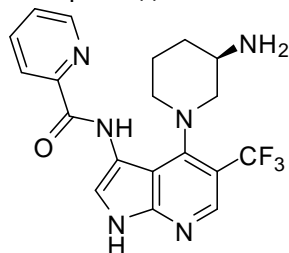


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)піколінамід

Стадія А: TEA (0,61 мл, 4,35 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 5-(трифторметил)піколінової кислоти (200 мг, 1,04 ммоль) і BOP-Cl (330 мг, 1,30 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають розчин LiOH (2 н, 3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., і додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (10 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)піколін амід (195 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил) піколінамід (195 мг, 0,48 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (290 мг, 1,45 ммоль) і DIEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в N-метилпіролідоні (NMP; 2 мл) перемішують при 148 °C (баня) протягом 18 год. та при 160 °C протягом 5 год. Додають етилацетат (20 мл), і суміш промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, 4градієнт 5–85 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)піколін амід (24 мг, вихід 8 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 483 (M+H)+.

Приклад 44



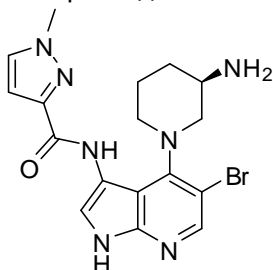
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід

Стадія А: Піколіноїлхлориду гідрохлорид (270 мг, 1,53 ммоль) додають до 4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (240 мг, 1,02 ммоль, Приклад 11, стадія G) в піридині (5 мл). Реакційну суміш перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури

протягом 10 хв., після чого піридин видаляють. Додають ТГФ (5 мл) і 2 н розчин LiOH (3 мл), і перемішують протягом 20 хв. ТГФ видаляють, і додають воду (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням N-(4-хлор-5-(трифтор метил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід (280 мг, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід (280 мг, 0,81 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (490 мг, 2,42 ммоль) і DIEA (0,28 мл, 1,61 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують при 156 °C (баня) протягом 10 год. Додають етилацетат (20 мл), органічну фракцію промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 40–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід гідрохлориду (195 мг, вихід 47 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 405 (M+H)+.

Приклад 45

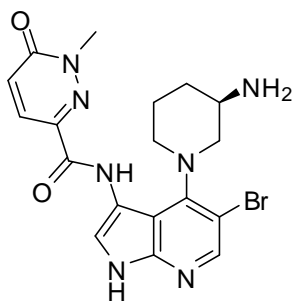


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід

Стадія А: TEA (1,21 мл, 8,69 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (400 мг, 1,74 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти (260 мг, 2,09 ммоль) і BOP-Cl (60 мг, 2,61 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають розчин LiOH (2 н, 3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., і додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (5 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (30 мг, вихід 66 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід (0,190 г, 0,56 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,34 г, 1,69 ммоль) і DIEA (0,2 мл, 1,12 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують при 156 °C (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 30–70 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід гідрохлориду (0,0096 г, вихід 3 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 418 (M+H)+.

Приклад 46

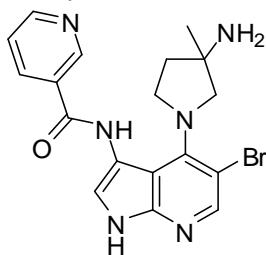


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід

Стадія А: TEA (0,61 мл, 4,35 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (0,20 г, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбонової кислоти (0,16 г, 1,04 ммоль) і BOP-Cl (0,29 г, 1,13 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають розчин LiOH (2 н, 3 мл). Суміш перемішують протягом 30 хв., і додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають ДХМ (5 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксаміду (0,223 г, вихід 70 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід (0,223 г, 0,61 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,366 г, 1,83 ммоль) і DIEA (0,21 мл, 1,22 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують при 156 °С (баня) протягом 18 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 30–70 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксаміду гідрохлориду (0,022 г, вихід 6 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 446 (M+H)+.

Приклад 47



N-(4-(3-Аміно-3-метилпіролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: Бензил-карбонохлоридат (3,57 мл, 25,36 ммоль) при 0 °С додають до метил-піролідин-3-карбоксилату гідрохлориду (4,00 г, 24,15 ммоль) та K₂CO₃ (6,68 г, 48,3 ммоль) в суміші ТГФ/вода (1:1, 100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Додають ефір (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 3:1) з одержанням 1-бензил-3-метил-піролідин-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, вихід 54 %) у вигляді олії.

Стадія В: Літію біс(триметилсиліл)амід (16,4 мл, 16,4 ммоль) додають до 1-бензил-3-метил-піролідин-1,3-дикарбоксилату (3,45 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78 °С, і реакційну суміш перемішують при -78 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 хв. Додають MeI (1,10 мл, 17,7 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 2 год. за кімнатної температури, суміш виливають в насичений розчин амонію хлориду (20 мл), екстрагують ефіром, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення

розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 4:1) з одержанням 1-бензил-3-метил-3-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилату (2,72 г, вихід 75 %) у вигляді олії.

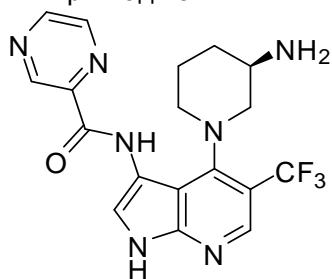
Стадія С: 1-Бензил-3-метил-3-метилпіролідін-1,3-дикарбоксилат (2,72 г, 9,81 ммоль) в етанолі (15 мл) додають до 3 М розчину LiOH (14,7 мл, 29,4 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 78 °С (баня) протягом 1 год. Етанол видаляють, і додають ефір (30 мл). Водну фракцію відокремлюють та підкислюють насиченим розчином калію гідросульфату до рН від приблизно 3 до приблизно 4, екстрагують етилацетатом (50 мл), промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіролідін-3-карбонову кислоту (2,56 г, вихід 99 %) виділяють у вигляді олії.

Стадія D: ДФФА (2,52 мл, 11,67 ммоль) додають до 1-(бензилоксикарбоніл)-3-метилпіролідін-3-карбонової кислоти (2,56 г, 9,72 ммоль) та ТЕА (1,63 мл, 11,7 ммоль) в трет-БуОН (27,9 мл, 291,7 ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 год., після чого переносять в пробірку з герметичною кришкою та нагрівають до 100 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і додають ефір (50 мл) та насичений розчин натрію бікарбонату (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують хроматографією (гексан/етилацетат, 5:1) з одержанням бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіролідін-1-карбоксилату (2,0 г, вихід 61 %) у вигляді олії.

Стадія E: Бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилпіролідін-1-карбоксилат (2,00 г, 5,98 ммоль) і 10 % Pd/C (0,32 г, 0,30 ммоль) в метанолі (20 мл) перемішують в атмосфері H₂ з тиском 1 атм протягом 1 год. Каталізатор видаляють фільтрацією, і суміш промивають метанолом. Фільтрат випаровують з одержанням трет-бутил-3-метилпіролідін-3-ілкарбамату (1,15 г, 96 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія F: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід (0,085 г, 0,254 ммоль, Приклад 1, стадія I), трет-бутил-3-метилпіролідін-3-ілкарбамат (0,152 г, 0,76 ммоль) і DIEA (0,08 мл, 0,5 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 156 °С (баня) протягом 6 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл) та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням N-(4-(3-аміно-3-метилпіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамиду гідрохлориду (0,072 г, вихід 54 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415 (M+H)⁺.

Приклад 48



(R)-N-(4-(3-Амінопіридин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)хіноксалін-2-карбоксамід

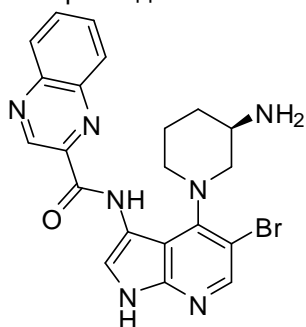
Стадія A: 4-Хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,200 г, 0,849 ммоль, Приклад 11, стадія G) та піразин-2-карбонову кислоту (0,221 г, 1,78 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) за кімнатної температури. Далі додають BOP-Cl (0,454 г, 1,78 ммоль), з наступним додаванням триетиламіну (0,592 мл, 4,24 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), і реакційну суміш фільтрують. Одержану тверду речовину суспендують в суміші ДХМ/MeOH (10:1) та відфільтровують з одержанням N-(4-хлор-

5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду (0,23 г, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(4-Хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксамід (0,230 г, 0,673 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,404 г, 2,02 ммоль) вмішують в n-BuOH (3 мл) та нагрівають до 155 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 5–75 % CH₃CN у воді; 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(піразин-2-карбоксамідо)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,120 г, вихід 35 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(3-(піразин-2-карбоксамідо)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,120 г, 0,237 ммоль) вмішують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі реакційну суміш випаровують до сухого стану з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 0–50 % CH₃CN у воді; 25 об'ємів колонки). Очищений продукт далі розчиняють в ДХМ (з мінімальною кількістю MeOH для підвищення розчинності) та додають краплями при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, сушать та збирають з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду гідрохлориду (0,071 г, вихід 62 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,84 (с, 1H), 8,59-8,59 (м, 1H), 8,52-8,52 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 3H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,50-1,40 (м, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 406 (M+H)⁺.

Приклад 49



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)хіноксалін-2-карбоксамід

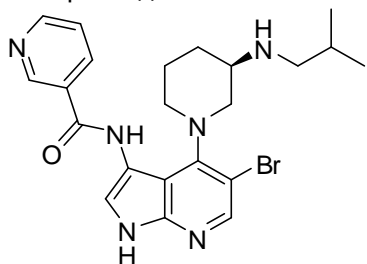
Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,160 г, 0,696 ммоль, Приклад 1, стадія Н), хіноксалін-2-карбонову кислоту (0,254 г, 1,46 ммоль), BOP-Cl (0,372 г, 1,46 ммоль) і триетиламін (0,352 г, 3,48 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) за кімнатної температури та перемішують протягом 15 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), і реакційну суміш фільтрують. Одержану тверду речовину суспендують в суміші ДХМ/MeOH (10:1) та фільтрують з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)хіноксалін-2-карбоксаміду (0,240 г, вихід 89 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)хіноксалін-2-карбоксамід (0,240 г, 0,621 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,373 г, 1,86 ммоль) вмішують в n-BuOH (3 мл) та нагрівають до 155 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (вода/ACN, 5:75, Gilson system) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(хіноксалін-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,040 г, вихід 11 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(хіноксалін-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,040 г, 0,071 ммоль) вмішують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді, Gilson system). Очищений продукт далі розчиняють в ДХМ (з мінімальною кількістю MeOH для підвищення розчинності) та додають краплями при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, сушать та збирають з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-

пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)хіноксалін-2-карбоксаміду гідрохлориду (0,007 г, вихід 18 %). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 466, 468 (M)⁺ (Метод 2).

Приклад 50



5

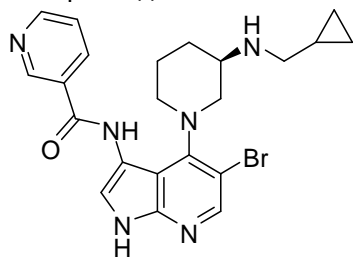
(R)-N-(5-Бром-4-(3-(ізобутиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлорид (0,075 г, 0,14 ммоль, Приклад 1A), DIEA (0,100 мл, 0,57 ммоль; d 0,742) і триметил-ортоформіат (0,32 мл, 2,9 ммоль) вмішують в метанол (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ізомасяний альдегід (0,026 мл, 0,29 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Далі додають NaBH₄ (0,014 г, 0,36 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ацетонітрилу у воді, Gilson system). Очищений продукт далі розчиняють в ДХМ (з мінімальною кількістю MeOH для підвищення розчинності) та додають краплями при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, сушать та збирають з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(ізобутиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (0,050 г, вихід 60 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 471, 473 (M+H)⁺.

10

15

20

Приклад 51



25

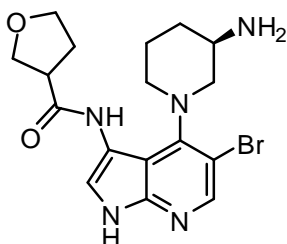
(R)-N-(5-Бром-4-(3-(циклопропілметиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід (R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлорид (0,075 г, 0,14 ммоль, Приклад 1A), триметил-ортоформіат (0,32 мл, 2,9 ммоль) і DIEA (0,100 мл, 0,57 ммоль; d 0,742) вмішують в метанол (3 мл). Далі додають циклопропанкарбальдегід (0,022 мл, 0,29 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Далі додають NaBH₄ (0,014 г, 0,36 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді, Gilson system). Очищений продукт далі розчиняють в ДХМ (з мінімальною кількістю MeOH для підвищення розчинності) та додають краплями при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, сушать та збирають з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(циклопропілметиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (0,050 г, вихід 60 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 469, 471 (M+H)⁺.

35

40

45

Приклад 52



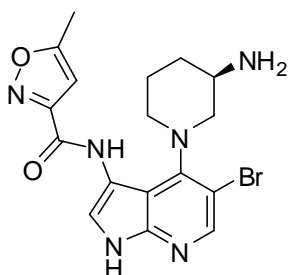
N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*] піридин-3-іл)тетрагідрофуран-3-карбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти (202 мг, 1,74 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) за кімнатної температури обробляють BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Суміш перемішують протягом 60 хв., і розчинник видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ТГФ (10 мл) та обробляють літію гідроксиду гідратом (109 мг, 2,61 ммоль) у воді (1 мл). Через 30 хв., суміш випаровують під вакуумом, і воду (5 мл) додають до залишку. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю води та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-3-карбоксаміду (210 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 327,9, 329,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,44 хв. (Метод 2).

Стадія В: Розчин N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-3-карбоксаміду (205 мг, 0,625 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) обробляють (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбаматом (626 мг, 3,12 ммоль) та перемішують при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. в закупореній пробірці. Після цього розчинник видаляють під вакуумом, і залишок розчиняють в етилацетаті (50 мл) і промивають водою (1 × 10 мл). Органічну фракцію сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок флеш-хроматографією C-18 (25M+) на модулі Biotage SP4, елюація з градієнтом 7–80 % CH_3CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагідрофуран-3-карбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (65 мг, вихід 20 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 508,1, 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,42 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагідрофуран-3-карбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (57 мг, 0,11 ммоль) в нерозведений ТФО (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Маслянистий залишок розчиняють в декількох краплях CH_2Cl_2 та обробляють 2 М HCl в Et_2O (3 мл). Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю Et_2O та очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (Biotage C-18, 12M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 5–60 % CH_3CN у воді. Виділений продукт розчиняють в декількох краплях 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 та обробляють 2 М HCl в Et_2O (4 мл). Утворений залишок відфільтровують, промивають додатковою кількістю Et_2O (2 × 2 мл) з наступним додаванням CH_3CN (1 мл) та сушать з одержанням N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-3-карбоксаміду гідрохлориду (20 мг, вихід 37 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408, 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,99 хв. (Метод 2).

Приклад 53



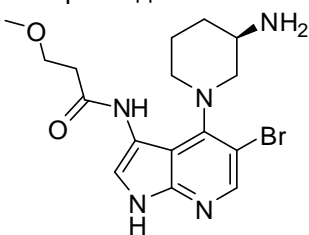
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (221 мг, 1,74 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) за кімнатної температури обробляють BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом ночі, та додають додаткову кількість BOP-Cl (81 мг, 0,87 ммоль) і 5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (110 мг, 0,87 ммоль). Суміш перемішують ще протягом 48 год. за кімнатної температури. Далі 2 М розчин LiOH (3 мл) додають до суміші та перемішують протягом 1 год. Органічний розчинник видаляють під вакуумом, і суміш вода/ CH_2Cl_2 (11 мл; 10:1) додають до водного залишку. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатково кількістю води та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду (210 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,12 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 2,45 (с, 3H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 338,9, 340,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 3,16 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду (200 мг, 0,590 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (591 мг, 2,95 ммоль) в n-BuOH (5 мл) перемішують при 150 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш випаровують під вакуумом, і рідкий залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (Biotage C-18 Flash 25M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 10–80 % CH_3CN у воді (24 об'єми колонки). Виділений продукт кристалізують з суміші MeOH/ CH_3CN з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилізоксазол-3-карбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (40 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 519, 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 4,08 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилізоксазол-3-карбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (38 мг, 0,073 ммоль) в нерозведений ТФО (2 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в декількох краплях CH_2Cl_2 та обробляють 2 М HCl в Et_2O (2 мл). Виділену тверду речовину очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (Biotage C-18, 12M+), модуль SP4, елюація з градієнтом 4–60 % CH_3CN у воді (14 об'ємів колонки). Залишок розчиняють в декількох краплях CH_2Cl_2 , і додають 2 М HCl в Et_2O (2 мл) додають. Утворений залишок відфільтровують, промивають додатково кількістю Et_2O та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-5-метилізоксазол-3-карбоксаміду гідрохлориду (11 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС 402 (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,49 хв. (Метод 2).

Приклад 54

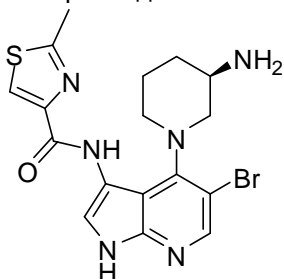


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-3-метоксипропанамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-метоксипропанової кислоти (204,2 мкл, 2,174 ммоль) і триетиламіну (605,9 мкл, 4,347 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) за кімнатної температури обробляють ВОР-СІ (202,7 мг, 2,174 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 год. Далі додають 2 М розчин $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ у воді (3 мл) та перемішують протягом 30 хв. Утворений залишок відфільтровують, промивають CH_2Cl_2 (3 × 2 мл), та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-3-метоксипропанаміду (115 мг, вихід 42 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,05 (ш с, 1Н), 9,55 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 3,63 (т, 2Н), 3,26 (с, 3Н), 2,58 (т, 2Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 317,9 (M+H)⁺, час утримання = 2,57 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-3-метоксипропанаміду (110 мг, 0,348 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (279 мг, 1,39 ммоль) в n-BuOH (5 мл) перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Суміш розбавляють етилацетатом (100 мл) і промивають сольовим розчином (1 × 20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (колонка Biotage 25M+), модуль Biotage SP4, елюація 10-85 % CH_3CN градієнт (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксипропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату у вигляді твердої речовини. Одержаний матеріал розчиняють в трифтороцтовій кислоті (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 20 хв. Далі ТФО видаляють під вакуумом, і залишок розчиняють в декількох краплях метанолу та очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (колонка Biotage C-18, 12M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 1–50 % CH_3CN у воді (14 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в CH_2Cl_2 (1 мл), і додають 2 М HCl в ефірі (2 мл). Тверду речовину розчиняють в метанолі, випаровують з CH_2Cl_2 (3 × 2 мл) та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-3-метоксипропанаміду гідрохлориду (28 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,80 (с, 1Н), 9,34 (с, 1Н), 8,23 (ш с, 4Н), 7,57 (ш с, 1Н), 3,64 (т, 2Н), 3,55-3,49 (м, 2Н), 3,42-3,55 (м, 2Н), 3,27 (с, 3Н), 3,08-3,03 (м, 1Н), 2,62 (т, 2Н), 2,15-2,09 (м, 1Н), 1,88-1,81 (м, 1Н), 1,75-1,67 (м, 1Н), 1,53-1,45 (м, 1Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 396, 398 (M+H)⁺, час утримання = 2,09 хв. (Метод 2).

Приклад 55



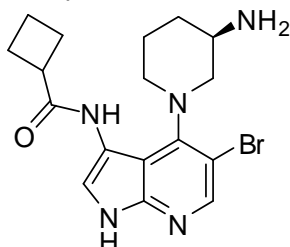
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-метилтіазол-4-карбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 2-метилтіазол-4-карбонової кислоти (311 мг, 2,17 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) за кімнатної температури обробляють ВОР-СІ (203 мг, 2,17 ммоль). Через 1 год. утворену тверду речовину відфільтровують і промивають CH_2Cl_2 (3 × 4 мл) з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метилтіазол-4-карбоксаміду (210 мг, вихід 68 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,14 (с, 1Н), 9,83 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 2,77 (с, 3Н); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 354,9, 356,9 (M+H)⁺, час утримання = 3,39 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-метилтіазол-4-карбоксаміду (200 мг, 0,563 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (338 мг, 1,69 ммоль) в n-BuOH перемішують при 160 °С в закупореній пробірці. Через 18 год., додаткову кількість (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (113 мг, 0,563 ммоль) додають до суміші і нагрівання при 160 °С продовжують протягом додатково 18 год. Суміш випаровують під вакуумом та очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (колонка Biotage Flash 25 M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 10-85 % CH_3CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилтіазол-4-карбоксамідо)-1Н-

пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату. Одержаний матеріал розчиняють в нерозведений ТФО (3 мл), перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Маслянистий залишок розчиняють в декількох краплях метанолу та обробляють 2 М НСІ в ефірі. Одержаний осад випаровують при зниженому тиску, залишок розчиняють в декількох краплях метанолу, та додають CH_3CN . Утворений залишок відфільтровують і сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)-2-метилтіазол-4-карбоксаміду гідрохлориду (25 мг, вихід 10 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 435,0, 437,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,54 хв. (Метод 2).

Приклад 56

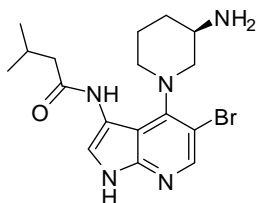


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-*b*] піридин-3-іл)циклобутанкарбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), циклобутанкарбонової кислоти (218 мг, 2,17 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) за кімнатної температури обробляють BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 42 год. Далі реакційну суміш обробляють 2 М розчином $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Воду (10 мл) додають до реакційної суміші, утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатково кількістю води, та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)циклобутанкарбоксаміду (193 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (ш 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 311,9, 314,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,96 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)циклобутанкарбоксаміду (188 мг, 0,602 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (362 мг, 1,81 ммоль) і триетиламіну (168 мкл, 1,20 ммоль) в *n*-BuOH (5 мл) перемішують при 160 °C в закупореній пробірці протягом 18 год. Суміші дозволяють охолонути до кімнатної температури, після чого розбавляють етилацетатом (100 мл) і промивають сольовим розчином (2 × 20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Рідкий залишок очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (Biotage 25M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 12-85 % CH_3CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклобутанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (90 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини. Одержаний матеріал розчиняють в нерозведений ТФО (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі суміш випаровують під вакуумом, маслянистий залишок розчиняють в декількох краплях CH_2Cl_2 та обробляють 2 М НСІ в ефірі. Утворену тверду речовину кристалізують з MeOH та CH_3CN з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)циклобутанкарбоксаміду гідрохлориду (65 мг, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 392, 394 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, час утримання = 2,28 хв. (Метод 2).

Приклад 57



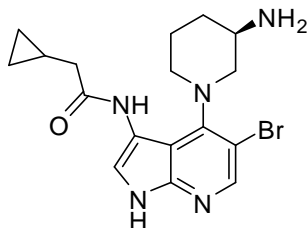
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метилбутанамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-метилбутанової кислоти (ізовалеріанова кислота) (222 мг, 2,17 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) обробляють, як описано у Прикладі 56, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбутанаміду (182 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 314, 316 (M+H)⁺, час утримання = 3,02 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбутанаміду (177 мг, 0,563 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (339 мг, 1,69 ммоль) і триетиламіну (157 мкл, 1,13 ммоль) в n-BuOH (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 56, стадія В, і неочищений продукт очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (Biotage 25M⁺), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 15–85 % CH_3CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (109 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 494, 496 (M+H)⁺, час утримання = 3,92 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (97 мг, 0,20 ммоль) в нерозведений ТФО (4 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. ТФО видаляють під вакуумом, залишок розчиняють в декількох краплях метанолу та обробляють 2 М HCl в ефірі (2 мл). Одержаний осад випаровують під вакуумом, і одержаний маслянистий залишок випаровують з CH_3CN (3 × 5 мл). Одержаний залишок розтирають з CH_3CN . Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають додатково кількістю CH_3CN та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбутанаміду гідрохлориду (89 мг, вихід 97 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 394, 396 (M+H)⁺, час утримання = 2,26 хв. (Метод 2).

Приклад 58



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-циклопропілацетамід

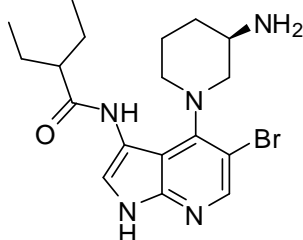
Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 2-циклопропілоцтову кислоту (218 мг, 2,17 ммоль), триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) і BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 42 год. Далі додають 2 М розчин LiOH·H₂O (3 мл), і суміш перемішують протягом 18 год. Далі суміш розбавляють CH_2Cl_2 (50 мл). Фракції розділяють, і органічну фракцію сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-циклопропілацетаміду (204 мг, вихід 75 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду (M+H)⁺, час утримання = 2,92 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-циклопропілацетаміду (204 мг, 0,654 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (393 мг, 1,96 ммоль) і триетиламіну

(182 мкл, 1,31 ммоль) в н-BuOH (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 56. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (Biotage 25M+), модуль Biotage SP4, елюція з градієнтом 15–85 % CH₃CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-циклопропілацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (85 мг, вихід 26 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 492, 494 (M+H)⁺, час утримання = 3,75 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-циклопропілацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (80 мг, 0,16 ммоль) в нерозведений ТФО (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі ТФО видаляють під вакуумом. Одержаний маслянистий залишок розчиняють в декількох краплях CH₂Cl₂ та обробляють 2 М HCl в ефірі (2 мл). Утворену тверду речовину відфільтровують і промивають додатковою кількістю CH₂Cl₂ (3 × 3 мл). Одержаний матеріал розчиняють в метанолі (0,5 мл), і додають CH₃CN до тих пір, поки суміш не стане каламутною. Суміші дозволяють постояти за кімнатної температури. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю CH₃CN (2 × 2 мл), сушать спочатку в потоці азоту, і далі під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-циклопропілацетаміду гідрохлориду (32 мг, вихід 42 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 392,1, 394 (M+H)⁺, час утримання = 2,23 хв. (Метод 2).

Приклад 59



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-етилбутанамід

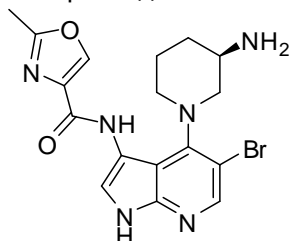
Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в піридині при 0 °С обробляють краплями 2-етилбутаноїлхлоридом (176 мг, 1,30 ммоль). Через 7 год., 2 М розчин LiOH (5 мл) додають до суміші, і перемішування продовжують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають воду (25 мл), утворену тверду речовину відфільтровують, промивають водою (3 × 5 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-етилбутанаміду (235 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 328, 330 (M+H)⁺, час утримання = 3,20 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-етилбутанаміду (225 мг, 0,686 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (412 мг, 2,06 ммоль) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (239 мкл, 1,37 ммоль) в н-BuOH (5 мл) продувають азотом та перемішують при 160°C в закупореній пробірці протягом 16 год. Після цього розчинник видаляють під вакуумом, і рідкий залишок очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, елюція з градієнтом 15–90 % CH₃CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-етилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (201 мг, вихід 58 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 508, 510 (M+H)⁺, час утримання = 4,15 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-етилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (170 мг, 0,334 ммоль) в нерозведений ТФО (4 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі ТФО видаляють під вакуумом, залишок розчиняють в CH₂Cl₂ та обробляють 2 М HCl в Et₂O. Одержану суспензію випаровують під вакуумом та випаровують з CH₃CN (3 × 5 мл). Одержаний залишок твердої речовини розтирають з CH₃CN, фільтрують, промивають додатковою кількістю CH₃CN та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-

етилбутанаміду гідрохлориду (125 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини. ^1H 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408, 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,33 хв. (Метод 2).

Приклад 60

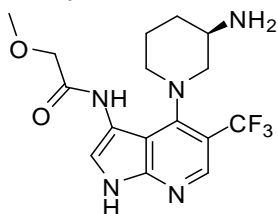


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилоксазол-4-карбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 2-метилоксазол-4-карбонової кислоти (276 мг, 2,17 ммоль), триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) і BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 4 год. Далі додають 2 М розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 мл), і через 30 хв. додають воду (10 мл). Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають водою (2×5 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилоксазол-4-карбоксаміду (165 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої речовини. ^1H 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 338,9, 341,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 3,21 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилоксазол-4-карбоксаміду (160 мг, 0,472 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (378 мг, 1,89 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 160 °C в закупореній пробірці. Суміш дозволяють охолонути до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в метанолі (1 мл) та очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (Biotage Flash 25 M+), модуль SP4, елюація з градієнтом 10–85 % CH_3CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-метилоксазол-4-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату у вигляді твердої речовини. Одержаний матеріал обробляють нерозведеною ТФО (3 мл), і через 30 хв. суміш випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в декількох краплях CH_2Cl_2 та обробляють 2 М HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатковою кількістю Et_2O та сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилоксазол-4-карбоксаміду гідрохлориду (23 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини. ^1H 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 419, 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,44 хв. (Метод 2).

Приклад 61



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетамід

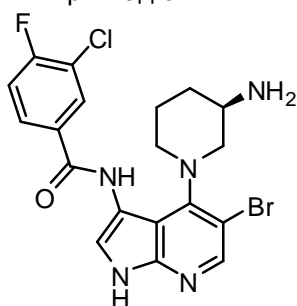
Стадія А: 2-Метоксиацетил-хлорид (0,074 мл, 0,76 ммоль) додають до розчину 4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (120 мг, 0,51 ммоль, Приклад 12, стадії А-Г) в піридині (5 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури протягом 10 хв., і піридин видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ТГФ (5 мл), обробляють 2 н розчином LiOH (3 мл) та перемішують протягом 20 хв.

Далі ТГФ видаляють при зниженому тиску, і одержану водну суспензію екстрагують водою (20 мл) та етилацетатом (50 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (Na_2SO_4) та випаровують під вакуумом з одержанням N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду (154 мг, вихід 98 %) у вигляді

5

твердої речовини.
Стадія В: Суміш N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду (154 мг, 0,501 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (301 мг, 1,50 ммоль) і ДІЕА (0,17 мл, 1,00 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують при 156 °С, витримуючи за цієї температури протягом 10 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), і потім сольовим розчином (10 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (Na_2SO_4) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, Колонка C-18, 25M+, 30–70 % CH_3CN у воді градієнт; 30 об'ємів колонки). Виділену тверду речовину розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., і розчинник видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ДХМ (1 мл) та обробляють 2 н розчину HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду гідрохлориду (61 мг, вихід 27 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 372 (M+H)+.

Приклад 62



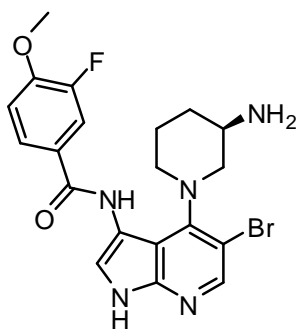
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензамід

Стадія А: Розчин 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-хлор-4-фторбензойної кислоти (319 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (465 мг, 1,83 ммоль) і триетиламіну (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) за кімнатної температури перемішують протягом 2 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), і одержаний осад відфільтровують. Виділену тверду речовину розтирають з сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1) та фільтрують з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду (240 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду (240 мг, 0,621 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (373 мг, 1,86 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують за температури 155 °С протягом 16 год. в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-хлор-4-фторбензамідо)-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (110 мг, вихід 31 %).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-хлор-4-фторбензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (110 мг, 0,194 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) за кімнатної температури протягом 1 год. Далі суміш випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості дихлорметану та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду гідрохлориду (80 мг, вихід 76 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); PXMC (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 466, 486 (M+H)+.

Приклад 63



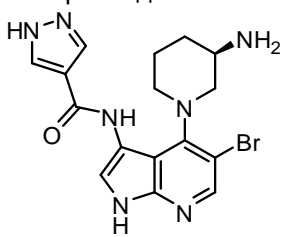
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фтор-4-метоксибензамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,87 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-фтор-4-метоксибензойної кислоти (311 мг, 1,83 ммоль), VOP-Cl (0,465 г, 1,83 ммоль) і триетиламіну (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фтор-4-метоксибензаміду (300 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 381,9, 383,9 (M+H)+, час утримання = 3,23 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фтор-4-метоксибензаміду (300 мг, 0,785 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (472 мг, 2,36 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують за температури 155 °C протягом 16 год. в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фтор-4-метоксибензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, вихід 27 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фтор-4-метокси бензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (150 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл), з наступним додаванням 1 М HCl в ефірі у відповідності до методики, описаної у Прикладі 62, стадія С, з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-3-фтор-4-метоксибензаміду гідрохлориду (90 мг, вихід 63 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 462, 464 (M+H)+.

Приклад 64



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

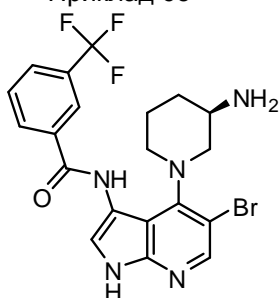
Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (300 мг, 1,30 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (636 мг, 2,74 ммоль), VOP-Cl (697 мг, 2,74 ммоль) і триетиламіну (0,909 мл, 6,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (230 мг, вихід 39 %).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (230 мг, 0,518 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (311 мг, 1,55 ммоль) в n-BuOH (2,5 мл) нагрівають до 155°C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 48 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (60 мг, вихід 18 %).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ

(3 мл) за кімнатної температури обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) протягом 30 хв. Далі реакційну суміш випаровують під вакуумом та здійснюють азеотропну перегонку з толуолом. Одержаний залишок розчиняють в нерозведній ТФО (5 мл) та перемішують при 65 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. Далі реакційну суміш випаровують під вакуумом, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson) з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду гідрохлориду (50 мг, вихід 50 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 404, 406 (M+H)+.

Приклад 65



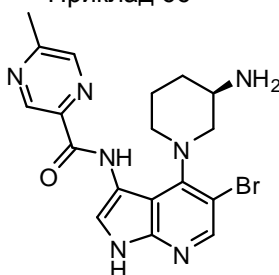
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-(трифторметил)бензамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 3-(трифторметил)бензойної кислоти (347 мг, 1,83 ммоль), ВОР-СІ (465 мг, 1,83 ммоль) і триетиламіну (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-(трифторметил)бензаміду (250 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-(трифторметил)бензаміду (250 мг, 0,622 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (374 мг, 1,87 ммоль) в n-BuOH (3 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія В, з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-(трифторметил)бенз амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (250 мг, вихід 69 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-(трифторметил) бензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (150 мг, 0,258 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) з наступним додаванням 1 М НСІ, як описано у Прикладі 62, стадія С, з одержанням (R)-N-(4-(3-аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду (0,130 г, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 482, 484 (M+H)+.

Приклад 66



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід

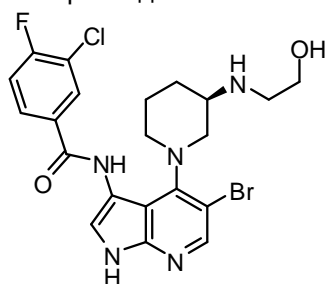
Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (300 мг, 1,30 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (378 мг, 2,74 ммоль), ВОР-СІ (697 мг, 2,74 ммоль) і триетиламіну (0,909 мл, 6,52 ммоль) в ДХМ (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксаміду (280 мг, вихід 61 %).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксаміду (280 мг, 0,800 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (480 мг, 2,40

ммоль) в н-BuOH (3 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія В, з одержанням неочищеного (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату, без очищення методом ВЕРХ.

Стадія С: Розчин неочищеного (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (75 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) за кімнатної температури. Через 1 год., суміш випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості дихлорметану та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксаміду гідрохлориду (40 мг, вихід 56 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 430, 432 (M+H)+.

Приклад 67

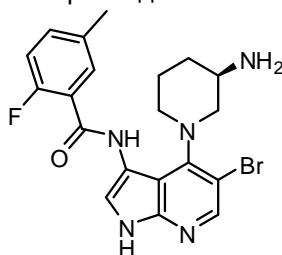


(R)-N-(5-бром-4-(3-(2-гідроксиетиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензамід

Стадія А: 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)ацетальдегід (0,037 мл, 0,19 ммоль) додають до суміші (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду (70 мг, 0,13 ммоль, Приклад 62), DIEA (0,068 мл, 0,39 ммоль) і триметилортоформіату (280 мг, 2,6 ммоль) в метанолі (3 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Далі додають NaBH₄ (9,8 мг, 0,26 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Суміш виливають у насичений розчин NaHCO₃ та екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі, елюація 2 % MeOH в CH₂Cl₂ з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду (32 мг, вихід 39 %).

Стадія В: Розчин (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-(трет-бутил диметилсилілокси) етиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду (30 мг, 0,048 ммоль) в ТГФ (2 мл) за кімнатної температури обробляють ТБАФ (0,048 мл, 0,048 ммоль) та перемішують протягом 10 хв. Далі суміш випаровують під вакуумом та очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson). Одержаний залишок розчиняють в мінімальній кількості дихлорметану та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-гідроксиетиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-хлор-4-фторбензаміду гідрохлориду (0,015 г, вихід 54 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 510, 512 (M+H)+.

Приклад 68



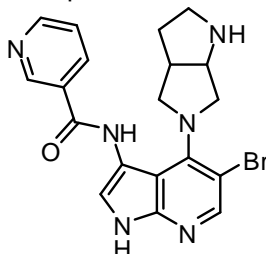
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фтор-5-метилбензамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 2-фтор-5-метилбензойної кислоти (281 мг, 1,83 ммоль), BOP-Cl (465 мг, 1,83 ммоль) і триетиламіну (0,606 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (5 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія А, з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фтор-5-метилбензаміду (200 мг, вихід 63 %).

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фтор-5-метилбензаміду (208 мг, 0,568 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (341 мг, 1,70 ммоль) в n-BuOH (2 мл) обробляють, як описано у Прикладі 62, стадія В, з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фтор-5-метилбензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, вихід 39 %).

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фтор-5-метилбензамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (120 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою з наступним додаванням 1 М HCl, як описано у Прикладі 62, стадія С, з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фтор-5-метилбензаміду гідрохлориду (0,070 г, вихід 61 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 446, 448 (M+H)+.

Приклад 69

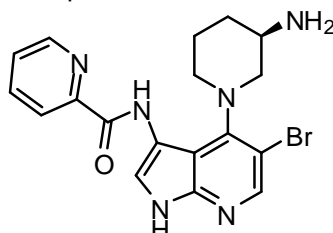


N-(5-Бром-4-(гексагідропірол[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду (180 мг, 0,537 ммоль, Приклад 1, стадія І), трет-бутил-гексагідропірол[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилату гідрохлориду (334 мг, 1,34 ммоль) і DIEA (0,234 мл, 1,34 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 140 °С, витримуючи за цієї температури протягом 5 год. в закупореній пробірці. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (Gilson) з одержанням трет-бутил-5-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)гексагідропірол[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилату (50 мг, вихід 18 %).

Стадія В: Розчин трет-бутил-5-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)гексагідропірол[3,4-b]пірол-1(2H)-карбоксилату (0,070 г, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) з наступним додаванням 1 М HCl в ефірі, як описано у Прикладі 62, стадія С, з одержанням N-(5-бром-4-(гексагідропірол[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (20 мг, вихід 28 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 427, 429 (M+H)+.

Приклад 70



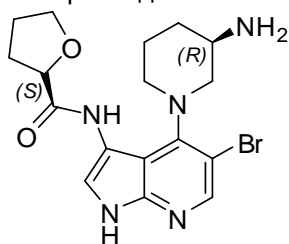
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід

Стадія А: Піколіноїлхлориду гідрохлорид (501 мг, 2,82 ммоль) додають до розчину 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (324 мг, 1,41 ммоль, Приклад 1, стадія Н) в піридині (5 мл).

Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., і піридин видаляють під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ТГФ (5 мл), обробляють 2 н розчином LiOH (3 мл) та перемішують протягом 20 хв. Далі ТГФ видаляють під вакуумом, і додають воду (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамиду (389 мг, вихід 82 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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).

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піколінамід (194 мг, 0,579 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,348 г, 1,74 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують за температури 149 °C протягом 24 год. в закупореній пробірці та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл) і послідовно промивають водою (10 мл) та сольовим розчином (10 мл). Органічну фракцію сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (Biotage Flash 25M+), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 10–90 % CH₃CN у воді з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(піколінамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату. Одержаний матеріал розчиняють в ДХМ (3 мл), обробляють трифтороцтовою кислотою (0,5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі суміш випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в ДХМ (1 мл) та обробляють 2 н розчином HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) піколінамиду гідрохлориду (0,022 г, 0,0419 ммоль, вихід 7 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 415,1, 417 (M+H)+.

Приклад 71А



(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксамід

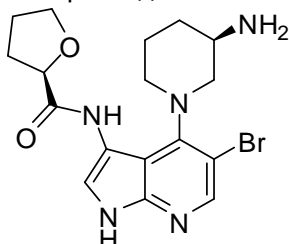
Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль), (S)-тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (252 мг, 2,17 ммоль), триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) і BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 7 год. 2 М розчин LiOH (5 мл) далі додають до суміші і перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі додають воду (25 мл) і перемішують ще протягом 30 хв. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають водою (3 × 5 мл) та сушать з одержанням (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) тетрагідрофуран-2-карбоксаміду (202 мг, вихід 70,8 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 327,9, 329,9 (M+H)+; час утримання = 2,80 хв. (Метод 2).

Стадія В: Суміш (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксаміду (195 мг, 0,594 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (357 мг, 1,78 ммоль) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (207 мкл, 1,19 ммоль) в n-BuOH (5 мл) продувають азотом і перемішують при 160 °C в закупореній пробірці протягом 16 год. Після цього розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 15–90 % CH₃CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-тетрагідрофуран-2-карбоксамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (150 мг, 0,295 ммоль, вихід 49,6 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 508,1, 510,1 (M+H)+; час утримання = 3,85 хв. (Метод 2).

Стадія С: Розчин трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-тетрагідрофуран-2-карбоксамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (150 мг, 0,295 ммоль) в нерозведений ТФО (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (Biotage C-18,

12M+), модуль Biotage SP4, елюція з градієнтом 1–50 % CH₃CN у воді (14 об'ємів колонки). Одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості MeOH, розбавляють CH₂Cl₂ (1 мл) та обробляють 1 М HCl в ефірі (3 мл). Одержану суспензію випаровують під вакуумом та випаровують з CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Одержану тверду речовину сушать під глибоким вакуумом з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксаміду гідрохлориду (117 мг, 0,243 ммоль, вихід 82,4 %) у вигляді твердої речовини. ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408, 410,1 (M+H)⁺; час утримання = 2,18 хв. (Метод 2).

Приклад 71B



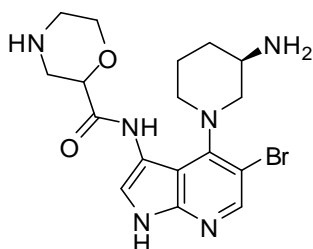
(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль), тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (252 мг, 2,17 ммоль), триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) і BOP-Cl (203 мг, 2,17 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 7 год. 2 М розчин LiOH (5 мл) далі додають до суміші та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі воду (25 мл) додають до суміші і перемішують ще протягом 30 хв. Утворену тверду речовину відфільтровують, промивають водою (3 × 5 мл) та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксаміду (230 мг, вихід 80,6 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксаміду (225 мг, 0,686 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (412 мг, 2,06 ммоль) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (239 мкл, 1,37 ммоль) в n-BuOH (5 мл) продувають азотом і перемішують при 160 °C в закупореній пробірці протягом 16 год. Після цього розчинник видаляють під вакуумом, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією на колонці C-18 (Biotage Flash 25M+; C-18), модуль Biotage SP4, елюція з градієнтом 15–90 % CH₃CN у воді (25 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (101 мг, 0,199 ммоль, вихід 29,0 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: Розчин трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(тетрагідрофуран-2-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату в трифтороцтовій кислоті (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв., після чого випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією C-18 (Biotage Flash 12 M+, C-18), модуль Biotage SP4, елюція з градієнтом 1–50 % CH₃CN у воді (14 об'ємів колонки). Чисті фракції, що містять R-ізомер (за порівнянням часу утримання з S-ізомером, Приклад 71A) об'єднують, випаровують під вакуумом та випаровують з CH₃CN (3 × 5 мл). Одержаний залишок твердої речовини розчиняють в мінімальній кількості метанолу, розбавляють CH₂Cl₂ (1 мл) та обробляють 2 М HCl в ефірі (3 мл). Одержану суспензію випаровують під вакуумом та випаровують з CH₂Cl₂ (3 × 5 мл) та сушать під глибоким вакуумом протягом 24 год. з одержанням (R)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)тетрагідрофуран-2-карбоксаміду гідрохлориду (16 мг, вихід 21 %) у вигляді твердої речовини. ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408,1, 410,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,32 хв. (Метод 2).

Приклад 72



N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*] піридин-3-іл)морфолін-2-карбоксамід

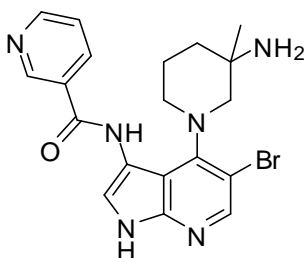
Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-аміну (350 мг, 1,52 ммоль), 4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-2-карбонової кислоти (739 мг, 3,20 ммоль), BOP-Cl (813 мг, 3,20 ммоль) і триетиламіну (1,06 мл, 7,61 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М розчин LiOH (3 мл) і перемішують ще протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), і утворену тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину промивають ДХМ (10 мл) та сушать з одержанням трет-бутил-2-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилату (660 мг, вихід 97,9 %).

Стадія В: Суміш трет-бутил-2-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол [2,3-*b*]піридин-3-іл)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилату (660 мг, 1,49 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (1,49 г, 7,44 ммоль) і ДІЕА (1,30 мл, 7,44 ммоль) в *n*-BuOH (6 мл) перемішують при 120 °С, витримуючи за цієї температури протягом 36 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують під вакуумом. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % CH_3CN у воді) з одержанням розділених діастереомерів трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол [2,3-*b*]піридин-3-іл)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилату з наступним виходом: діастереомер № 1 (70 мг, 7,5 %) діастереомер № 2 (80 мг, 8,6 %).

Стадія С: Розчин трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилату, діастереомер № 1 (70 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Суміш випаровують до сухого стану, та одержаний залишок очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді). Виділений продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду гідрохлориду, діастереомер № 1 (50 мг, вихід 84 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 423, 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія D: Розчин трет-бутил-2-(5-бром-4-((R)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)карбамоїл)морфолін-4-карбоксилату, діастереомер № 2 (80 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді). Після цього виділений продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-*b*]піридин-3-іл)морфолін-2-карбоксаміду гідрохлориду, діастереомер № 2 (44 мг, вихід 64 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 423, 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 73

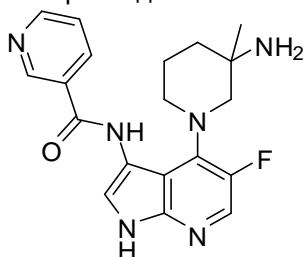


(N-(4-(3-Аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

N-(5-Бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (100 мг, 0,298 ммоль), трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамат (192 мг, 0,895 ммоль) і ДІЕА (0,052 мл, 0,298 ммоль) в н-BuOH (3 мл) перемішують при 143 °С (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M+, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Після цього розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням

N-(4-(3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (12,8 мг, вихід 7,96 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 429 (M+H)⁺.

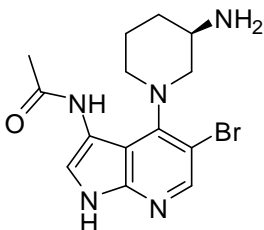
Приклад 74



N-(4-(3-Аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-фтор-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід

Суміш N-(4,5-дифтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід (50 мг, 0,18 ммоль; Приклад 13, стадія D), трет-бутил-3-метилпіперидин-3-ілкарбамату (78 мг, 0,37 ммоль, Приклад С) і ДІЕА (0,032 мл, 0,182 ммоль) в н-BuOH (1 мл) перемішують при 150 °С (баня) протягом 24 год. в закупореній пробірці. Розчинник видаляють, і одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage SP4, колонка C-18 25M, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді; 30 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в метанолі (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням N-(4-(3-аміно-3-метилпіперидин-1-іл)-5-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (0,050 г, 56 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 369 (M+H)⁺.

Приклад 75



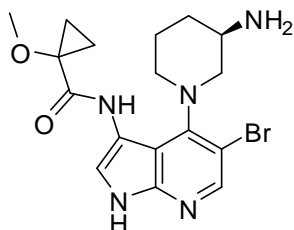
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетамід

Стадія А: 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (750 мг, 3,26 ммоль; Приклад 1, стадія Н), TEA (1,4 мл, 9,78 ммоль) та Ac_2O (0,7 мл, 6,85 ммоль) вмішують в ТГФ (15 мл) та перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують, і тверду речовину сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетаміду (595 мг, вихід 67 %), який використовують без подальшого очищення.

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетамід (400 мг, 1,47 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (1,0 г, 5,15 ммоль) вмішують в н-бутанол (4 мл) та нагрівають до 155 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Далі реакційну суміш охолоджують та випаровують. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 25M, 5–85 % CH_3CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-ацетамідо-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (543 мг, вихід 77 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(3-ацетамідо-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (70 мг, 0,15 ммоль) вмішують в трифтороцтовій кислоті (2 мл) та перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш випаровують, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, C-18 12M колонка, 0-45 % CH_3CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО). Продукт далі розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплями при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Залишок відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)ацетаміду гідрохлориду (15 мг, вихід 23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 351,9 (M+H)⁺, час утримання = 1,87 хв. (Метод 3).

Приклад 76



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-1-метоксициклопропанкарбоксамід

Стадія А: NaH (738 мг, 18,44 ммоль; 60 % дисперсія в олії) додають до розчину метил-1-гідроксициклопропан карбоксилату (1,83 г, 14,18 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл), охолоджену на бані з льодом. Суміш перемішують протягом 15 хв., потім повільно додають йодметан (3,22 г, 1,42 мл, 22,69 ммоль), і одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш гасять за допомогою амонію хлориду та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать над магнію сульфатом та фільтрують. Фільтрат випарюють при зниженому тиску з одержанням метил-1-метоксициклопропанкарбоксилату. 6 н водний розчин NaOH (4 мл) додають до розчину метил-1-метоксициклопропанкарбоксилату (1,08 г, 8,3 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год., далі підкислюють 6 н водним HCl та екстрагують етилацетатом (3 × 15 мл). Об'єднану органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують з одержанням 1-метоксициклопропанкарбонової кислоти (892 мг, вихід 54 %) у вигляді олії. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,40 (ш с, 1H), 3,30 (с, 3H), 1,15–1,10 (м, 2H), 1,08-1,04 (м, 2H).

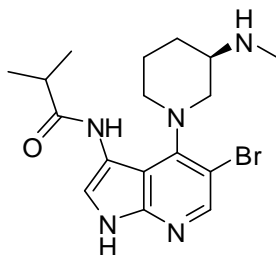
Стадія В: Триетиламін (550 мг, 0,757 мл, 5,43 ммоль) повільно додають до суміші 5-бром-4-фтор-1H-індол-3-аміну (250 мг, 1,087 ммоль, Приклад 1, стадія Н), 1-метилциклопропанкарбонової кислоти (151 мг, 1,30 ммоль) та біс(2-оксо оксазолідин-3-іл)фосфінію хлориду (415 мг, 1,63 ммоль) в безводному дихлорметані (10 мл). Одержаний розчин перемішують за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш випаровують, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, колонка C-18 25M, 10–75 % CH_3CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-1-метоксициклопропанкарбоксаміду (216,5 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 327,9 (M+H)⁺, час утримання = 2,96 хв.

Стадія С: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (366 мг, 1,83 ммоль) додають до суспензії N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-1-метоксицикло-пропанкарбоксаміду (200 мг, 0,61 ммоль) в n-BuOH (3 мл). Одержану суміш нагрівають в закупореній пробірці при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Охолоджену суміш розбавляють водою (40

5 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом, фільтрують, і фільтрат випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–85 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метоксициклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (103 мг, вихід 33 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 510 (M+2H)⁺, час утримання = 3,84 хв.

Стадія D: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метоксицикло пропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (103 мг, 0,203 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 1–50 % CH₃CN у воді, 16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метоксициклопропан карбоксаміду гідрохлориду (28 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408, 410 (M+H)⁺, час утримання = 2,14 хв.

Приклад 77



(R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Стадія А: Триетиламін (0,757 мл, 5,43 ммоль) додають краплями до суміші 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (250 мг, 1,087 ммоль; Приклад 1, стадія Н) та ізобутилхлориду (139 мг, 0,137 мл, 1,30 ммоль) в сухому дихлорметані (10 мл), охолоджену на бані з льодом, і розчин перемішують за кімнатної температури протягом 3 год. Суміш випаровують. Залишок перемішують в ТГФ (10 мл), обробляють 2 н водним розчином LiOH (3 мл), та одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Органічний розчинник випарюють під вакуумом, і залишок перемішують у воді (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою та дихлорметаном (10 мл) і сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід (228,5 мг, вихід 70 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 299,9 (M+H)⁺, час утримання = 2,80 хв.

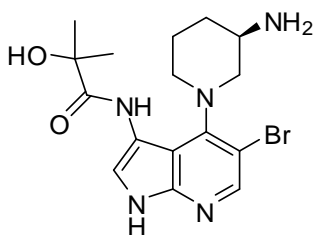
Стадія В: (R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамат (471 мг, 2,20 ммоль; Приклад Е) додають до суспензії N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід (220 мг, 0,733 ммоль) в n-BuOH (2,5 мл). Одержану суміш нагрівають в закупореній пробірці при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Охолоджену суміш розбавляють водою (40

45 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–90 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл (метил)карбамату (48 мг, вихід 13 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 494,1, 497,1 (M+H)⁺, час утримання = 4,18 хв.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамат (65 мг, 0,12 ммоль) за кімнатної температури перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують

обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 2–50 % CH₃CN у воді, 16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальній кількості метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (29 мг, вихід 64 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 11,81 (ш с, 1H), 9,23 (с, 2H), 8,25 (с, 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 396,1, 397,1 (M+2H)⁺, час утримання = 2,13 хв.

Приклад 78



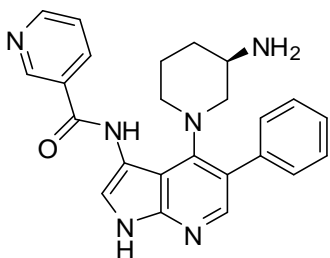
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід

Стадія А: 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ілу ацетат (215 мг, 1,30 ммоль) в сухому дихлорметані (2 мл) додають краплями до розчину 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (250 мг, 1,087 ммоль; Приклад 1, стадія Н) і триетиламіну (550 мг, 0,757 мл, 5,43 ммоль) в сухому дихлорметані (10 мл), охолодженого на бані з льодом. Одержаний розчин перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник випарюють. Далі залишок перемішують в ТГФ (10 мл), обробляють 2 н водним розчином LiOH (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Суміш випарюють при зниженому тиску, залишок розчиняють в етилацетаті і промивають водою (3 × 20 мл). Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду (289 мг, вихід 84 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 317,9 (M+H)⁺, час утримання = 2,51 хв.

Стадія В: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (538 мг, 2,69 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (347 мг, 0,468 мл, 2,69 ммоль) додають до суспензії N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду (283 мг, 0,895 ммоль) в n-BuOH (3 мл). Одержану суміш нагрівають до 150 °C в закупореній пробірці протягом 24 год. Охолоджену суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом, фільтрують, і фільтрат випаровують до стану олії та очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–75 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (242 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 496,2, 498,2 (M+H)⁺, час утримання = 3,53 хв.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (242 мг, 0,488 ммоль) перемішують за кімнатної температури в трифтороцтовій кислоті (3 мл) протягом 1,5 год. ТФО випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 2-55 % CH₃CN у воді, 16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду гідрохлориду (200 мг, вихід 87 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 396, 398 (M+H)⁺, час утримання = 2,14 хв.

Приклад 79

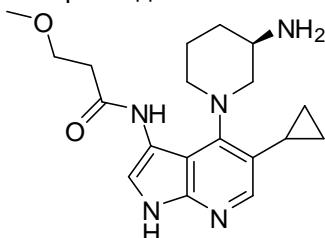


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-феніл-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: Фенілборну кислоту (28,4 мг, 0,233 ммоль), PS-паладію тетракіс (88,2 мг, 0,00970 ммоль, 0,10 ммоль/1г) і 2 н розчин натрію карбонату (194 мкл, 0,388 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (100 мг, 0,194 ммоль; Приклад 1А, стадія 1) в дегазованому діоксані (1 мл). Реакційну суміш нагрівають до 150 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. при опроміненні мікрохвилями. Додають фенілборну кислоту (28,4 мг, 0,233 ммоль) і 2 н розчин натрію карбонату (194 мкл, 0,388 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 150 °С, витримуючи за цієї температури ще протягом 2 год. при опроміненні мікрохвилями, після чого охолоджують та фільтрують. Фільтрат розбавляють ДХМ, сушать за допомогою MgSO₄, фільтрують та випаровують. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10–90 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(нікотинамідо)-5-феніл-1H-пірол[2,3-b] піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (60 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(3-(нікотинамідо)-5-феніл-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (60 мг, 0,12 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (2 мл) перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш випаровують, і залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (модуль Biotage Horizon, колонка C-18 12S, 0-45 % CH₃CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО). Одержану тверду речовину розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплинами при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Випаровування дає (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-феніл-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлорид у вигляді твердої речовини (24 мг, вихід 39 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 413,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,25 хв. (Метод 3).

Приклад 80



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-3-метоксипропанамід

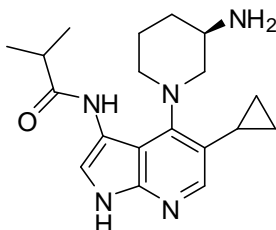
Стадія А: ди-трет-бутил-дикарбонат (422 мг, 1,93 ммоль), триетиламін (674 мкл, 4,83 ммоль) та N, N-диметилпіридин-4-амін (98,4 мг, 0,806 ммоль) додають до розчину (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (800 мг, 1,61 ммоль; Приклад 54, стадія В) в CH₂Cl₂ (15 мл). Суміш далі перемішують за кімнатної температури. Через 18 год. додають додаткову кількість ди-трет-бутил-дикарбонат (422 мг, 1,93 ммоль) і триетиламіні (674 мкл, 4,83 ммоль), і суміш перемішують за кімнатної температури протягом 5 год. Далі суміш виливають у воду, і шари розділяють. Водну фракцію екстрагують CH₂Cl₂ (2 × 30 мл), об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Неочищений залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (Biotage Flash 40S+, 40 % етилацетату в гексані) з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-(3-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-1-карбоксилату (378 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 596,2, 598 (M+H)⁺.

Стадія В: Суміш (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(3-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (370 мг, 0,620 ммоль), циклопропілборної кислоти (213 мг, 2,48 ммоль), трициклогексилфосфіну (20,9 мг, 0,0744

ммоль), K_3PO_4 (461 мг, 2,17 ммоль) та діацетоксипаладій (13,9 мг, 0,0620 ммоль) в суміші толуол/вода (10:1, 9 мл) перемішують при 80 °С, витримуючи за цієї температури протягом 22 год. Далі суміш розбавляють етилацетатом (60 мл), і додають воду (10 мл). Шари розділяють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Маслянистий залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20–90 % CH₃CN у воді, 24 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-(3-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-1-карбоксилату (77 мг, вихід 22 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 558 (M+H)+.

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-(3-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (70 мг, 0,13 ммоль) в нерозведений ТФО перемішують за кімнатної температури протягом 50 хв. та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в суміші MeOH/CH₂Cl₂ (1:2, 1 мл), та додають 2 М HCl в ефірі. Утворену суспензію випаровують під вакуумом, промивають CH₂Cl₂ (2 × 2 мл) та розтирають з CH₃CN (3 мл). Одержану тверду речовину сушать під глибоким вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метоксипропанаміду гідрохлориду (15 мг, вихід 33 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 358,1 (M+H)+.

Приклад 81



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

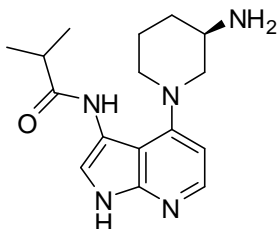
Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,300 г, 0,624 ммоль; Приклад 15, стадія В) вміщують в ДХМ (8 мл). Далі додають Вос₂O (0,150 г, 0,687 ммоль) і триетиламін (0,261 мл, 1,87 ммоль), з наступним додаванням ДМАП (0,0381 г, 0,312 ммоль). Реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хв., після чого виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують хроматографією (500:8 ДХМ:MeOH) з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,33 г, вихід 91 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилат (0,340 г, 0,586 ммоль), циклопропілборну кислоту (0,201 г, 2,34 ммоль), K_3PO_4 (0,435 г, 2,05 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,0131 г, 0,0586 ммоль) і P(Cy)₃ (0,0197 г, 0,0703 ммоль) вміщують в суміш толуол/вода (10:1, загальний об'єм 4,4 мл) та дегазують в атмосфері аргону, після чого нагрівають до 80 °С, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH₃CN в H₂O) з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-ізобутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,15 г, вихід 47 %) і невеликої кількості (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,01 г, вихід 3 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-5-циклопропіл-3-ізобутирамідо-1H-пірол [2,3-b]піридин-1-карбоксилат (0,150 г, 0,277 ммоль) вміщують в ДХМ (5 мл). Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-циклопропіл-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-

іл)ізобутирамиду гідрохлориду (0,085 г, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 342 (M+H)+.

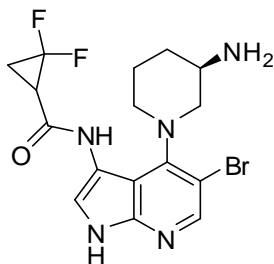
Приклад 82



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

(R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилат (0,010 г, 0,020 ммоль; Приклад 81, стадія В) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % ACN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамиду гідрохлориду (0,002 г, вихід 27 %). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 302 (M+H)+.

Приклад 83



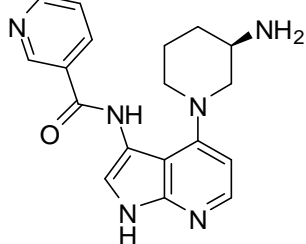
N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2,2-дифторциклопропанкарбоксамід

Стадія А: Суміш 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,869 ммоль; Приклад 1, стадія Н), 2,2-дифторциклопропанкарбонової кислоти (212 мг, 1,74 ммоль) і триетиламіну (606 мкл, 4,35 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) за кімнатної температури обробляють BOP-Cl (162 мг, 1,74 ммоль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. 2 М розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 мл) далі додають до суміші та перемішують протягом 30 хв. Додають воду (10 мл), і утворену тверду речовину відфільтровують, промивають додатково кількістю води (3 × 5 мл), та сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-дифторцикло-пропанкарбоксаміду (158 мг, вихід 54 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 334, 336 (M+H)+.

Стадія В: До пробірки з герметичною кришкою вміщують N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-дифторцикло пропанкарбоксамід (150 мг, 0,449 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (270 мг, 1,35 ммоль), N-етил-N-ізо пропілпропан-2-амін (235 мкл, 1,35 ммоль) та n-BuOH (3 мл). Далі N_2 пропускають крізь суміш протягом 5 хв. Пробірку закупорюють в атмосфері азоту та перемішують при 120 °C, витримуючи за цієї температури протягом 5 год., і далі за температури 130 °C протягом 48 год. Суміш випаровують під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–85 % CH_3CN у воді, 23 об'єми колонки), з одержанням трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2,2-дифторциклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (81 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 514,1, 516,1 (M+H)+.

Стадія С: Розчин трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2,2-дифторциклопропан-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (80 мг, 0,16 ммоль) в нерозведений ТФО (2 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0-40 % CH₃CN у воді, 14 об'ємів колонки). Залишок розчиняють в метанолі (1 мл) та додають краплями до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-дифторциклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (15 мг, вихід 20 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 414, 416 (M+H)+.

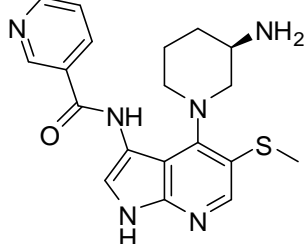
Приклад 84



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

(R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (125 мг, 0,243 ммоль; Приклад 1А, стадія А) розчиняють в діоксані (20 мл) та охолоджують до -78 °С. Повільно додають MeLi (455 мкл, 0,728 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. н-Бутил-літій (146 мкл, 0,364 ммоль) повільно додають, і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. при -78 °С. Далі додають насичений розчин амонію хлориду, і суміш екстрагують декілька разів ДХМ. Шари розділяють, сушать, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage Horizon, C-18 25M+, 0-80 % CH₃CN у воді + 10 мМ амонію ацетату та 1 % ІПА). Продукт розчиняють в трифтороцтовій кислоті (2 мл), перемішують протягом 30 хв., випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage Horizon, C-18 12M+, 0-30 % CH₃CN у воді + 0,1 % ТФО). Продукт знову розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплями при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (18,5 мг, вихід 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 337,1 (M+H)+, час утримання = 0,43 хв. (Метод 3).

Приклад 85



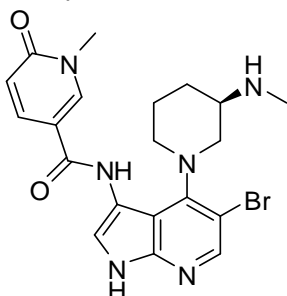
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (150 мг, 0,291 ммоль; Приклад 1А, стадія А) розчиняють в ТГФ (20 мл) та охолоджують до -78 °С. Далі повільно додають MeLi (546 мкл, 0,873 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають н-бутил-літій (128 мкл, 0,320 ммоль), і реакційну суміш перемішують ще протягом 10 хв., з наступним додаванням 1,2-диметилдисульфану (31,5 мг, 0,335 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв., після чого гасять водою. Реакційну суміш екстрагують декілька разів ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage Horizon, C-18 25M+, 10-85 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-(метилтіо)-3-

(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату з чистотою 50 %, який використовують без подальшого очищення.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-(метилтіо)-3-(нікотин амід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (80 мг, 0,16 ммоль) вміщують в трифтороцтову кислоту (2 мл) і перемішують протягом 15 хв. Далі реакційну суміш випаровують та розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ, після чого промивають насиченим розчином натрію бікарбонату. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою препаративною РХ. Продукт далі розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинаміду гідрохлориду (18,7 мг, вихід 17 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 383,1 (M+H)⁺, час утримання = 1,99 хв. (Метод 3).

Приклад 86

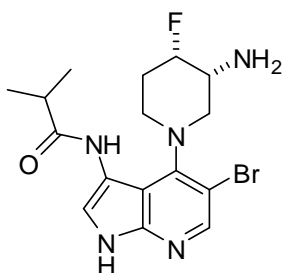


(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід

Стадія А: Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксаміду (0,26 г, 0,72 ммоль; Приклад 23, стадія А), (R)-трет-бутил-метил (піперидин-3-іл)карбамату (0,46 г, 2,15 ммоль) і ДІЕА (0,38 мл, 2,15 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 143 °C (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в ТГФ (2 мл). Додають Woc₂O (0,39 г, 1,79 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 3 год. Додають етилацетат (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–90 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)піперидин-1-іл)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,072 г, 15 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 659 (M+H)⁺.

Стадія В: ТФО (0,020 мл, 0,26 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно) піперидин-1-іл)-3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамід)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (0,034 г, 0,052 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбоксаміду гідрохлориду (25 мг, 91 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,34 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,60 (д, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,39 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,04 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,35 (м, 1H). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 459 (M+H)⁺.

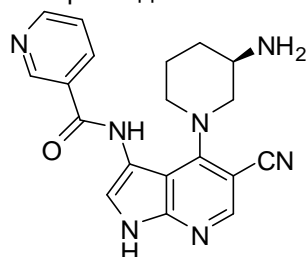
Приклад 87



N-(4-(цис-3-аміно-4-фторпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід (0,11 г, 0,37 ммоль; Приклад 15, стадія А), бензил-цис-4-фторпіперидин-3-ілкарбамату (0,19 г, 0,75 ммоль; Приклад F) і ДІЕА (0,26 мл, 1,49 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 155 °C (баня) протягом 22 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–80 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають TMS-I (0,16 мл, 1,12 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, додають воду (10 мл) та ефір (30 мл). Водну фракцію відокремлюють, підлужують 30 % розчином калію карбонату до pH приблизно 9, та екстрагують ДХМ (2 × 20 мл). Об'єднані органічні фракції сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок розчиняють в ДХМ (3 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (2 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням N-(4-(цис-3-аміно-4-фторпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (36 мг, 21 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 398 (M+H)+.

Приклад 88

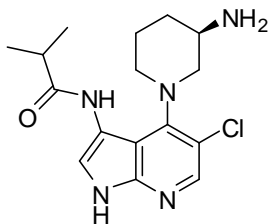


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-ціано-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)нікотинамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (883 мг, 1,71 ммоль; Приклад 1А, стадія А) вміщують в ДХМ (8 мл). Далі додають Вос₂O (411 мг, 1,88 ммоль) і триетиламін (716 мкл, 5,14 ммоль), з наступним додаванням ДМАП (105 мг, 0,857 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (0-3 % MeOH в ДХМ) з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (903 мг, вихід 85 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(нікотинамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилат (150 мг, 0,244 ммоль), Zn(CN)₂ (19 мг, 0,158 ммоль), порошок Zn (4 мг, 0,0585 ммоль), Pd₂dba₃ (4,5 мг, 0,00487 ммоль) і dppf (5,4 мг, 0,00975 ммоль) вміщують в DMA (5 мл) та нагрівають до 90 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Далі реакційну суміш виливають у воду (20 мл) та екстрагують ефіром. Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Після видалення розчинника, залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % води в ACN). Продукт знову розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають повільно при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі (25 мл). Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-ціано-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)нікотинамід гідрохлориду (24,8 мг, вихід 22 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 362,1 (M+H)+, час утримання = 1,78 хв. (Метод 3).

Приклад 89

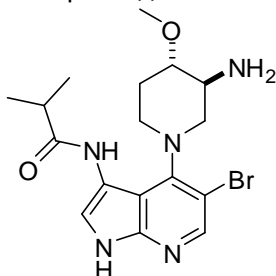


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)ізобутирамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,300 г, 0,624 ммоль; Приклад 15, стадія В) вміщують в ТГФ (10 мл) та охолоджують до -78 °С. Далі додають MeLi (1,17 мл, 1,87 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Надлишок ТГФ (10 мл) додають для покращення розчинності. Далі додають n-BuLi (0,525 мл, 1,31 ммоль), і суміш перемішують ще протягом 10 хв., з наступним додаванням гексахлоретану (0,296 г, 1,25 ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (3 мл). Далі реакційну суміш перемішують ще протягом 10 хв. при 0 °С, виливають у воду та екстрагують ДХМ. Органічні фракції сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеної олії, яку очищують обернено-фазовою ВЕРХ (50–75 % ACN у воді) з одержанням продукту (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,100 г, вихід 36,7 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,100 г, 0,229 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (0,050 г, вихід 53,3 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336 (M+H)+.

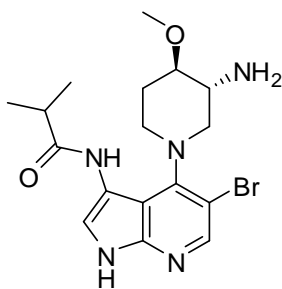
Приклад 90



N-(4-(транс-3-Аміно-4-метоксипіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід (0,18 г, 0,58 ммоль; Приклад 15, стадія А), трет-бутил-транс-4-метоксипіперидин-3-ілкарбамат (0,40 г, 1,75 ммоль; Приклад G) і DIEA (0,31 мл, 1,75 ммоль) в трет-аміловому спирті (3 мл) перемішують при 146 °С (баня) протягом 22 год. Розчинник видаляють. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–80 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в метанолі (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням N-(4-((транс-3-аміно-4-метоксипіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (0,065 г, 23 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 411 (M+H)+.

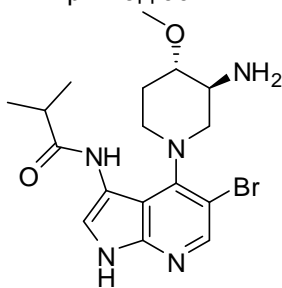
Приклад 90А



N-(4-((3R, 4R)-3-Аміно-4-метоксипіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід

Хіральне розділення сполуки з Прикладу 90: хіральна колонка OD-H (20 мм x 250 мм); 70 % гексану, 30 % суміші етанол/метанол, 1:1; швидкість потоку 15 мл/хв. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Енантімерний надлишок за даними хіральної ВЕРХ (хіральна колонка OD-H (4,6 мм x 250 мм); 70 % гексану, 30 % суміші етанол/метанол, 1:1; швидкість потоку 0,8 мл/хв), енантімерний надлишок 96,2 %.

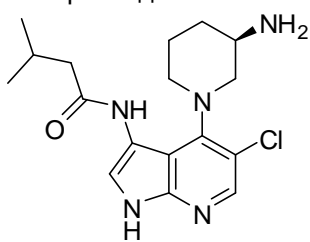
Приклад 90B



N-(4-((3S, 4S)-3-Аміно-4-метоксипіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід

Хіральне розділення сполуки з Прикладу 90: хіральна колонка OD-H (20 мм x 250 мм); 70 % гексану, 30 % суміші етанол/метанол (1:1); швидкість потоку 15 мл/хв. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Енантімерний надлишок за даними хіральної ВЕРХ (хіральна колонка OD-H (4,6 мм x 250 мм); 70 % гексану, 30 % суміші етанол/метанол (1:1); швидкість потоку 0,8 мл/хв), енантімерний надлишок 100 %.

Приклад 91



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-3-метилбутанамід

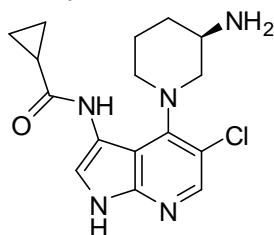
Стадія А: До круглодонної колби об'ємом 250 мл вміщують 5-хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-амін (1,6 г, 8,62 ммоль; Приклад 8, стадія D), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (5,18 г, 25,9 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,51 мл, 25,9 ммоль) та NMP (15,5 мл). Далі N_2 пропускають крізь суміш протягом 5 хв. та перемішують при 120 $^\circ\text{C}$ в атмосфері азоту протягом 16 год. з одержанням неочищеного (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія В: Триетиламін (522 мкл, 3,83 ммоль) додають до аліквоти (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (200 мг, 0,547 ммоль) в NMP (3 мл) при 0 $^\circ\text{C}$ в атмосфері азоту. Далі суміш обробляють краплинами з 3-метилбутаноїлхлоридом (231 мг, 1,91 ммоль) та перемішують при 0 $^\circ\text{C}$. Через 1 год., реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (4 мл), і додають 2 М розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3 мл). Одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Далі суміш розбавляють додатковою кількістю CH_2Cl_2 (50 мл) і

промивають водою (3 × 10 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, 15–85 % CH₃CN у воді, 40 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(3-метилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (130 мг, вихід 53 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(3-метилбутанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (128 мг, 0,284 ммоль) в нерозведений ТФО (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Маслянистий залишок випаровують з CH₃CN (4 × 10 мл) з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилбутанаміду гідрохлориду (95 мг, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 350 (M+H)⁺.

Приклад 92

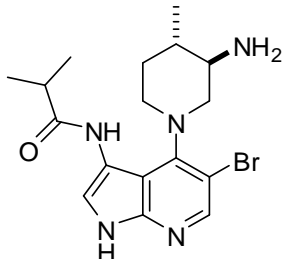


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: Триетиламін (1018 мкл, 7,462 ммоль) додають до аліквоти (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (390 мг, 1,066 ммоль; Приклад 91, стадія А) в NMP (3 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Суміш обробляють краплинами циклопропанкарбонілхлоридом (580,4 мкл, 6,396 ммоль) та перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. Далі реакційну суміш розбавляють CH₂Cl₂ (4 мл). Додають 2 М розчин LiOH·H₂O (9 мл), і суміш перемішують протягом 24 год. Далі суміш розбавляють 2 % MeOH/EtOAc (100 мл), і промивають водою (4 × 20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, 15–85 % CH₃CN у воді, 38 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропан карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (462 мг, 1,06 ммоль) в нерозведений ТФО (4 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Одержаний маслянистий залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (1 мл) та обробляють 2 М HCl в ефірі (4 мл). Одержаний осад випарюють з CH₃CN (4 × 10 мл) з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (271 мг, вихід 63 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 334 (M+H)⁺.

Приклад 93

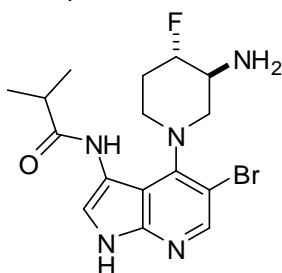


N-(4-(транс-3-Аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутираміду (0,20 г, 0,67 ммоль; Приклад 15, стадія А), трет-бутил-транс-4-метилпіперидин-3-ілкарбамату (0,43 г, 2,00 ммоль; Приклад І) і ДІЕА (0,35 мл, 2,00 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 146 °C (баня) протягом 24 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл),

промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–80 % CH₃CN у воді, 30 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, градієнт 0–80 % CH₃CN у воді, 20 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в метанолі (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням N-(4-(транс-3-аміно-4-метилпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (0,011 г, 4 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 394 (M+H)+.

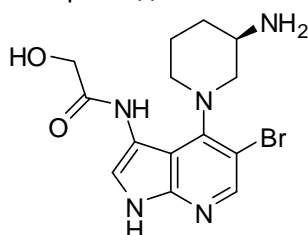
Приклад 94



N-(4-(транс-3-Аміно-4-фторпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід (0,10 г, 0,33 ммоль; Приклад 15, стадія А), трет-бутил-транс-4-фторпіперидин-3-ілкарбамату (0,22 г, 1,00 ммоль, Приклад J) і ДІЕА (0,17 мл, 1,00 ммоль) в n-BuOH (3 мл) перемішують при 146 °C (баня) протягом 40 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–80 % CH₃CN у воді, 20 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в метанолі (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням N-(4-(транс-3-аміно-4-фторпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (0,017 г, 11 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 398 (M+H)+.

Приклад 95



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-гідроксиацетамід

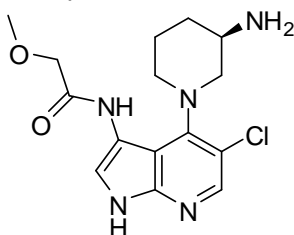
Стадія А: 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,600 г, 2,61 ммоль; Приклад 1, стадія Н), 2-ацетоксиоцтову кислоту (0,647 г, 5,48 ммоль), VOP-Cl (1,39 г, 5,48 ммоль) і триетиламіні (1,82 мл, 13,0 ммоль) вмішують в ДХМ (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год., виливають у воду, та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 CH₃CN у воді) з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксиацетамід (0,400 г, вихід 53 %).

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси-ацетамід (0,200 г, 0,694 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (0,417 г, 2,08 ммоль) і ДІЕА (0,363 мл, 2,08 ммоль) вмішують в n-BuOH (2 мл) та нагрівають до 140 °C, витримуючи за цієї температури

протягом 18 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–75 CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідроксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,220 г, вихід 68 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідроксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,220 г, 0,470 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–50 CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксиацетаміду гідрохлориду (0,045 г, вихід 22 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 368, 370 (M+H)+.

Приклад 96

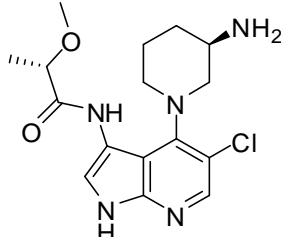


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-метоксиацетамід

Стадія А: Розчин (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,200 г, 0,547 ммоль; Приклад 91, стадія А), 2-метоксиацетил-хлориду (0,302 мл, 3,28 ммоль) і триетиламіну (0,533 мл, 3,83 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., виливають у воду, та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-метоксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,185 г, вихід 77 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-метоксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,185 г, 0,422 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–50 CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксиацетаміду гідрохлориду (0,170 г, вихід 98 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 338 (M+H)+.

Приклад 97

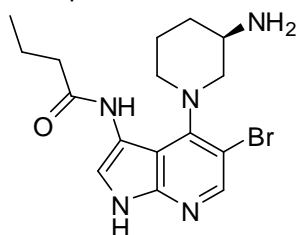


(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

Стадія А: Розчин (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,200 г, 0,547 ммоль; Приклад 91, стадія А), (S)-2-метоксипропанову кислоту (0,310 мл, 3,28 ммоль), BOP-Cl (0,835 г, 3,28 ммоль) і триетиламіну (0,533 мл, 3,83 ммоль) в NMP (2 мл) перемішують протягом 18 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., виливають у воду, та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 CH₃CN у воді) з одержанням продукту трет-бутил-(R)-1-(5-хлор-3-((S)-2-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,190 г, вихід 77 %).

Стадія В: трет-бутил-(R)-1-(5-хлор-3-((S)-2-метокси пропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,190 г, 0,420 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду гідрохлориду (0,100 г, вихід 56 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,09 (с, 1H), 7,46 (с, 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 352 (M+H)+.

Приклад 98



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)бутирамід

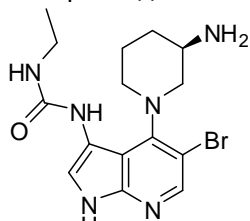
Стадія А: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (7,84 г, 39,12 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (5,06 г, 6,82 мл, 39,12 ммоль) додають до розчину 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (3,00 г, 13,04 ммоль; Приклад 1, стадія Н) в NMP (32 мл). Одержану суміш нагрівають до 120 °C на олійній бані в атмосфері азоту, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Неочищену реакційну суміш використовують на наступній стадії. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410 (M+H)+, час утримання = 3,32 хв.

Стадія В: бутирил (234 мг, 2,19 ммоль) в безводному дихлорметані (0,5 мл) додають краплями до розчину (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (150 мг, 0,366 ммоль) і триетиламіну (259 мг, 0,357 мл, 2,56 ммоль) в NMP (0,900 мл), охолодженого на бані з льодом. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляють ТГФ (10 мл), обробляють 2 н водним розчином LiOH (3 мл) та перемішують протягом 1 год. ТГФ випарюють. Залишок перемішують водою (20 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-бутирамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (176 мг, 100 % вихід) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 482,1, 382, 380 (M+H)+, час утримання = 3,80 хв.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-бутирамідо-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (176 мг, 0,366 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 2–50 % CH₃CN у воді, 16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)бутираміду (110 мг, вихід 66 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 380, 383,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,38 хв.

Приклад 99



5

(R)-1-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-етилсечовина

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,150 г, 0,366 ммоль; Приклад 98, стадія А) вміщують в суміш NMP/піридин (1:1, загальний об'єм 2 мл). Далі додають ізоціанатетан (0,146 мл, 1,83 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв., після чого випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, ACN/вода, 5:95) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-етилуреїдо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,130 г, вихід 74 %).

10

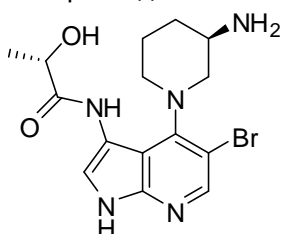
Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-етилуреїдо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,130 г, 0,270 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Далі залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % ACN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-1-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-етилсечовина гідрохлориду (0,100 г, вихід 81,5 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 381, 383 (M+H)⁺.

15

20

25

Приклад 100



(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксипропанамід

30

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,200 г, 0,487 ммоль; Приклад 98, стадія А), (S)-2-ацетоксипропанову кислоту (0,386 г, 2,92 ммоль), BOP-Cl (0,745 г, 2,92 ммоль) і триетиламін (0,679 мл, 4,87 ммоль) вміщують в ДХМ (6 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (6 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., виливають у воду, та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH₃CN у воді) з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гідроксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (0,120 г, вихід 51 %).

35

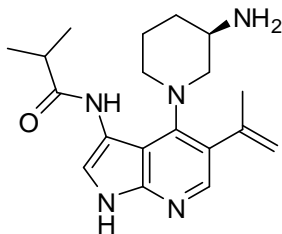
Стадія В: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гідрокси пропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,120 г, 0,249 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–50 CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-

40

45

амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідрокси пропанаміду HCl (0,070 г, вихід 62 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 382, 384 (M+H)+.

Приклад 101

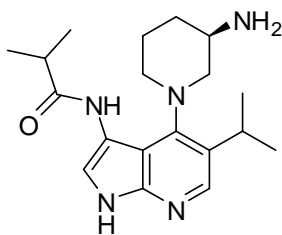


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Стадія А: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборолан (174 мг, 1,03 ммоль), PS-паладію тетракіс (470 мг, 0,0517 ммоль, 0,10 ммоль/1 г) і 2 н розчин натрію карбонату (775 мкл, 1,55 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (300 мг, 0,517 ммоль; Приклад 81, стадія А) в дегазованому діоксані (1 мл). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. при опроміненні мікрохвилями. Додають 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборолан (174 мг, 1,03 ммоль) і 2 н розчин натрію карбонату (775 мкл, 1,55 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 120 °С, витримуючи за цієї температури ще протягом 2 год. Далі реакційну суміш охолоджують та фільтрують. Фільтрат розбавляють ДХМ і промивають водою. Шари розділяють. Органічну фракцію сушать (MgSO_4), випаровують, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15-100 % CH_3CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамід-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (141 мг, вихід 50 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-ізобутирамід-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилат (20 мг, 0,0369 ммоль) вміщують в трифтороцтову кислоту (2 мл) та перемішують протягом 30 хв. Реакційну суміш випаровують і знову розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ. Розчин додають краплями при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Далі реакційну суміш випаровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (13,8 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 342,1 (M+H)+, час утримання = 2,13 хв. (Метод 3).

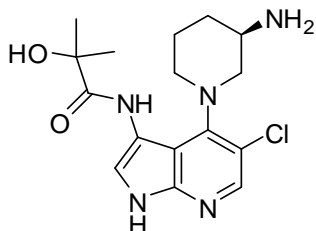
Приклад 102



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-ізопропіл-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід
(R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-ізобутирамід-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-1-карбоксилат (125 мг, 0,231 ммоль; Приклад 101, стадія А), Pd/C (123 мг, 0,115 ммоль) та етанол (5 мл) вміщують в атмосферу водню (балон) з тиском приблизно 1–2 атм на 24 год. Далі додають 0,5 екв. Pd/C (61,5 мг, 0,058 ммоль), і реакційну суміш перемішують ще протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрують, випаровують, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Gilson, C-18, 0-95 % CH_3CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО). Продукт далі розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплями до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-ізопропіл-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) ізобутирамід гідрохлориду (29,1 мг, вихід 30 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,07 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,21 (м, 2H), 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 344,2 (M+H)⁺, час утримання = 2,26 хв. (Метод 3).

Приклад 103



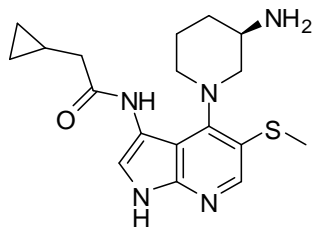
5

(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід

Стадія А: Розчин 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ілу ацетату (540 мг, 0,469 мл, 3,28 ммоль) в безводному дихлорметані (2 мл) додають краплями до розчину (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (200 мг, 547 ммоль; Приклад 91, стадія А) і триетиламіну (387 мг, 0,533 мл, 3,83 ммоль) в NMP (15 мл), охолодженого на бані з льодом. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Додають ТГФ (10 мл). Суміш обробляють 2 н водним розчином LiOH (10 мл) і перемішують протягом ночі. Суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20–75 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (221 мг, вихід 89 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 452, 454 (M+H)⁺, час утримання = 3,44 хв.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (221 мг, 0,489 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 2–55 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду гідрохлориду (103 мг, вихід 50 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 352,1, 354,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,02 хв.

Приклад 104



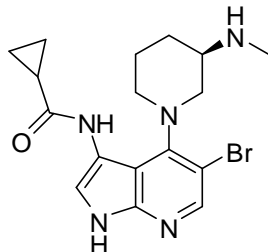
35

(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-циклопропілацетамід

(R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-циклопропілацетамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (225 мг, 0,457 ммоль; Приклад 58, стадія В) розчиняють в ТГФ (25 мл) та охолоджують до -78 °С. Повільно додають MeLi (1142 мкл, 1,83 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Повільно додають н-бутил-літій (366 мкл, 0,914 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., після чого додають 1,2-диметилдисульфід (129 мг, 1,37 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв., після чого гасять водою. Реакційну суміш екстрагують декілька разів ДХМ. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Gilson, C-18, 0-95 % CH₃CN у воді з вмістом 0,1 % ТФО). Продукт далі розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ (2 мл) та додають краплями до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-

амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-циклопропілацетаміду гідрохлориду (45 мг, вихід 23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 360,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,19 хв. (Метод 3).

Приклад 105



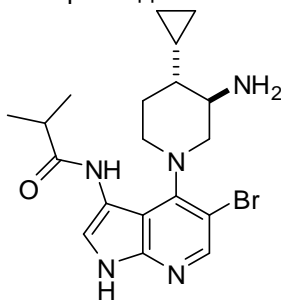
(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: До круглодонної колби об'ємом 250 мл вміщують 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (1,00 г, 4,35 ммоль; Приклад 1, стадія Н), (R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамат (1,86 г, 8,69 ммоль), N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (2,27 мл, 13,0 ммоль) та NMP (10,8 мл). Азот пропускають крізь суміш протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішують при 125 °C (олійна баня) в атмосфері азоту з позитивним тиском протягом 20 год. з одержанням неочищеного (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату.

Стадія В: Розчин (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату (305 мг, 0,7188 ммоль) в NMP (3 мл) охолоджують до 0 °C, і додають піридин (1,5 мл). Далі суміш обробляють краплями циклопропанкарбонілхлоридом (195,7 мкл, 2,156 ммоль) і перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Далі додають 2 М розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 мл), і суміш перемішують за кімнатної температури. Через 48 год., суміш розбавляють етилацетатом (100 мл) і промивають водою (3 \times 20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, 15–85 % CH_3CN у воді, 35 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату гідрохлориду (127 мг, вихід 36 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропан карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл (метил)карбамату (125 мг, 0,254 ммоль) в нерозведений ТФО (3 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. та випаровують під вакуумом. Маслянистий залишок розчиняють в CH_2Cl_2 та випаровують з CH_3CN (5 мл) з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (90 мг, вихід 76 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 392,1, 394,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

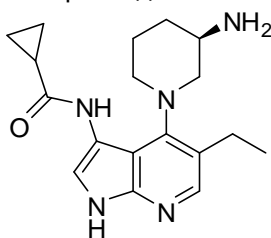
Приклад 106



N-(4-(транс-3-Аміно-4-циклопропілпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід

Суміш N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід (0,20 г, 0,67 ммоль; Приклад 15, стадія А), трет-бутил-транс-4-циклопропілпіперидин-3-ілкарбамату (0,48 г, 2,00 ммоль; Приклад К) і ДІЕА (0,35 мл, 2,00 ммоль) в n-BuOH (2 мл) перемішують при 146 °С (баня) протягом 20 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин НСІ в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням N-(4-(транс-3-аміно-4-циклопропілпіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (0,17 г, 52 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 420 (M+H)+.

Приклад 107



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-етил-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: Ди-трет-бутил-дикарбонат (150 мг, 0,687 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,172 ммоль) і триетиламін (174 мг, 0,239 мл, 1,72 ммоль) додають до розчину (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (274 мг, 0,573 ммоль; Приклад 29, стадія В) в безводному дихлорметані (6 мл). Одержану суміш перемішують за кімнатної температури в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш випаровують. Залишок переносять в етилацетат, промивають водою (3 × 10 мл) і сольовим розчином (3 × 10 мл), сушать над магнію сульфатом та фільтрують. Фільтрат випаровують при зниженому тиску, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-95 % CH₃OH-трет-бутил-дикарбонат (150 мг, 0,687 ммоль), ДМАП (21 мг, 0,172 ммоль) і триетиламін (174 мг, 0,239 мл, 1,72 ммоль)CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b] піридин-1-карбоксилату (237 мг, вихід 71 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 580 (M+2H)+, час утримання = 4,53 хв.

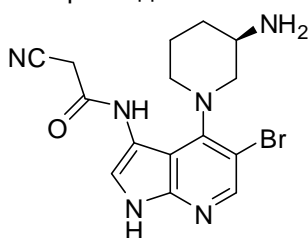
Стадія В: Розчин (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбокс амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (200 мг, 0,346 ммоль), калію трифтор(вініл)борату (60 мг, 0,449 ммоль), PdCl₂(dppf) дихлорметанового аддукту (31 мг, 0,038 ммоль) і триетиламіну (39 мг, 0,053 мл, 0,38 ммоль) в етанолі (6 мл) нагрівають до 100 °С в атмосфері азоту, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують при зниженому тиску. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-вініл-1H-пірол[2,3-b] піридин-1-карбоксилату (64 мг, вихід 35 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 526 (M+H)+, час утримання = 4,53 хв.

Стадія С: 10 % Pd/C (65 мг, 0,061 ммоль) додають до розчину (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-вініл-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (64 мг, 0,12 ммоль) в етанолі (6 мл). Суміш перемішують в атмосфері водню (балон) протягом 3,5 год. Суміш фільтрують крізь шар броунмілериту, промивають метанолом, і фільтрат випаровують під вакуумом. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-(циклопропан-

карбоксамідо)-5-етил-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (29,4 мг, вихід 46 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 528 (M+H)⁺, час утримання = 4,37 хв.

Стадія D: (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніл аміно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-етил-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилат (29 мг, 0,056 ммоль) перемішують за кімнатної температури в трифтороцтовій кислоті (1,5 мл) протягом 1,5 год. Кислоту видаляють під вакуумом, і залишок очищують флеш-хроматографією C-18 (12M⁺), модуль Biotage SP4, елюація з градієнтом 2–50 % CH₃CN у воді (16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-етил-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (22 мг, вихід 98 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 328,1, 329,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,28 хв.

Приклад 108

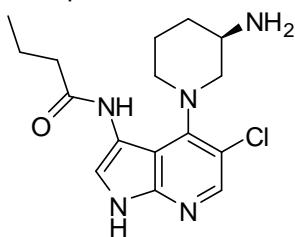


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-ціаноацетамід

Стадія A: 2-Ціанооцтову кислоту (0,332 г, 3,90 ммоль), BOP-Cl (0,993 г, 3,90 ммоль) і триетиламін (1,02 мл, 7,31 ммоль) додають до розчину (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,200 г, 0,487 ммоль; Приклад 98, стадія A) в NMP (2 мл). Далі реакційну суміш перемішують протягом 18 год., виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M⁺, 5–95 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-ціаноацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,06 г, вихід 26 %).

Стадія B: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-ціаноацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,050 г, 0,10 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M⁺, 5–50 % CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-ціаноацетаміду гідрохлориду (0,035 г, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 377, 379 (M+H)⁺.

Приклад 109



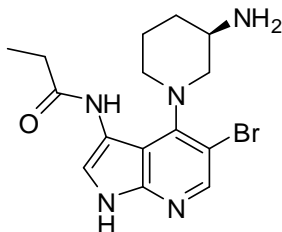
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)бутирамід

Стадія A: Бутирилхлорид (350 мг, 3,28 ммоль) в безводному дихлорметані (0,5 мл) додають краплями до розчину (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (200 мг, 0,547 ммоль; Приклад 91, стадія A) і триетиламіну (387 мг, 0,533 мл, 3,83

ммоль) в NMP (1,0 мл), охолодженого на бані з льодом. Одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Суміш розбавляють ТГФ (10 мл), обробляють 2 н водним розчином LiOH (3 мл) та перемішують протягом 1 год. ТГФ випарюють, залишок перемішують водою (20 мл) та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-бутирамід-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (221 мг, вихід 93 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336,1, 436,1 (M+H)⁺, час утримання = 3,75 хв.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(3-бутирамід-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (221 мг, 0,507 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 2–50 % CH₃CN у воді, 16 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)бутирамід (153 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336,1, 338,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,38 хв.

Приклад 110

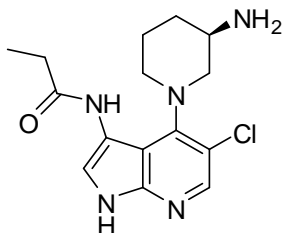


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)пропіонамід

Стадія А: ДХМ (2 мл), піридин (о, 5 мл) та пропіоніл хлорид (0,180 г, 1,95 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,200 г, 0,487 ммоль; Приклад 98, стадія А) в NMP (3 мл). Далі реакційну суміш перемішують протягом 1 год. за кімнатної температури. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), та органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту. Очищення обернено-фазовою ВЕРХ (5–95 % ACN у воді) дає продукт (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-пропіонамідо-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,120 г, вихід 52,8 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-пропіонамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,150 г, 0,322 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)пропіонаміду гідрохлориду (0,110 г, вихід 77,9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366, 368 (M+H)⁺.

Приклад 111

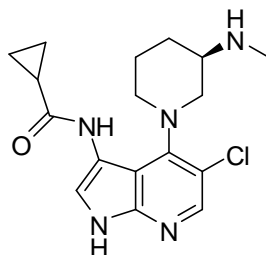


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)пропіонамід

Стадія А: ДХМ (2 мл) та піридин (1 мл) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (0,3 г, 0,820 ммоль; Приклад 91, стадія А) в NMP (2 мл), після чого додають пропіонілхлорид (0,228 г, 2,46 ммоль). Далі реакційну суміш перемішують протягом 1 год. за кімнатної температури, і далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), і органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Очищення неочищеного продукту обернено-фазовою ВЕРХ (5–95 % ACN у воді) дає продукт, (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропіонамідо-1Н-пірол [2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,220 г, вихід 63,6 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропіонамідо-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,22 г, 0,521 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою ВЕРХ (0–50 % ACN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) і додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)пропіонаміду гідрохлориду (0,190 г, 92,3 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 322 (M+H)⁺.

Приклад 112



(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

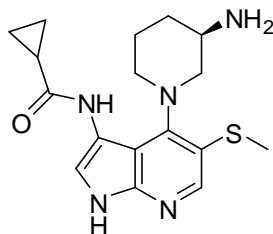
Стадія А: 5-Хлор-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-амін (0,60 г, 3,2 ммоль; Приклад 8, стадія D), (R)-трет-бутил-метил(піперидин-3-іл)карбамат (2,1 г, 9,7 ммоль) і ДІЕА (1,7 мл, 9,7 ммоль, d 0,742) вміщують в NMP (6 мл) та нагрівають до 120 °С, витримуючи за цієї температури протягом 20 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і неочищений розчин (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол [2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату в NMP використовують на наступній стадії, без подальшого очищення.

Стадія В: Піридин (1 мл) і циклопропанкарбонілхлорид (0,413 г, 3,95 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил) карбамату (0,300 г, 0,790 ммоль) в NMP (2 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать, фільтрують та випаровують. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил) карбамату (0,170 г, вихід 48 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопропан карбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-іл (метил)карбамат (0,150 г, 0,335 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % CH₃CN у воді). Після цього

одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-хлор-4-(3-(метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропан карбоксаміду гідрохлориду (0,120 г, вихід 85 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 348 (M+H)⁺.

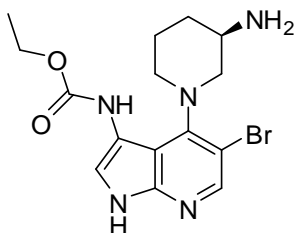
Приклад 113



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

(R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (820 мг, 1,71 ммоль; Приклад 15, стадія В) розчиняють в ТГФ (35 мл) та охолоджують до -78 °С. Повільно додають MeLi (4285 мкл, 6,86 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Повільно додають н-бутил-літій (1714 мкл, 4,29 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 хв. Далі додають 1,2-диметилдисульфід (646 мг, 6,86 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, після чого гасять водою. Водну фракцію екстрагують декілька разів ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою флеш-хроматографією C-18 (препаративна PX Gilson, елюація з градієнтом 5–95 % води в ACN з 0,1 % ТФО протягом 20 хв.). Одержану тверду речовину розчиняють в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і перемішують протягом 20 хв. Далі реакційну суміш випаровують, і залишок розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Випаровування дає (R)-N-(4-(3-аміно піперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) циклопропанкарбоксаміду гідрохлорид (177 мг, вихід 24,7 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 346,1 (M+H)⁺, час утримання = 1,97 хв. (Метод 3).

Приклад 114



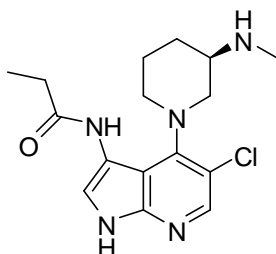
(R)-Етил 4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-ілкарбамат

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,200 г, 0,487 ммоль; Приклад 98, стадія А) і триетиламіну (0,204 мл, 1,46 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл), з наступним додаванням діетил-дикарбонату (0,237 г, 1,46 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(етоксикарбоніламіно)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,130 г, вихід 55 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(етоксикарбоніл аміно)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,120 г, 0,249 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення

розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-етил-4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-ілкарбамат гідрохлориду (0,090 г, вихід 79 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 382, 384 (M+H)+.

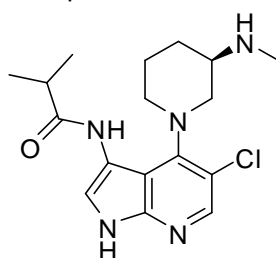
Приклад 115



(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)пропіонамід
Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамат (0,300 г, 0,790 ммоль; Приклад 112, стадія А) в NMP (2 мл), піридин (1 мл) та пропіонілхлорид (0,365 г, 3,95 ммоль) перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать, фільтрують та випаровують. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–95 % CH_3CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропіонамідо-1H-пірол[2,3-b] піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату (0,160 г, вихід 46 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-пропіонамідо-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамат (0,180 г, 0,413 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % CH_3CN у воді). Одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-хлор-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)пропіонаміду гідрохлориду (0,150 г, вихід 89 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336 (M+H)+.

Приклад 116

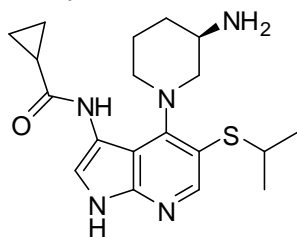


(R)-N-(5-Хлор-4-(3-(метиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)ізобутирамід
Стадія А: Піридин (1 мл) та ізобутирилхлорид (0,421 г, 3,95 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил) карбамату (0,300 г, 0,790 ммоль; Приклад 112, стадія А) в NMP (2 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв. Далі додають воду (10 мл) та ДХМ (10 мл), органічну фракцію відокремлюють, сушать, фільтрують та випаровують. Неочищений залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 5–95 % CH_3CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамату (0,180 г, вихід 51 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-ізобутирамід-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-іл(метил)карбамат (0,180 г, 0,400 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі

додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 12M+, 0–50 % CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-хлор-4-(3-

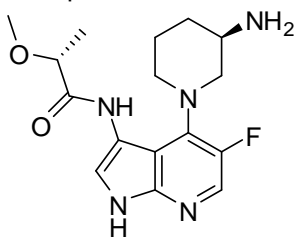
Приклад 117



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(ізопропілтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

(R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (150 мг, 0,314 ммоль; Приклад 29, стадія В), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (18,1 мг, 0,0314 ммоль), Pd₂dba₃ (14,4 мг, 0,0157 ммоль), пропан-2-тіол (71,6 мг, 0,941 ммоль) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (109 мкл, 0,627 ммоль) вмішують в діоксан (1 мл) та нагрівають до 150 °C при опроміненні мікрохвилями протягом 2 год. Далі ДХМ та воду додають до реакційної суміші. Фракції розділяють, і органічну фракцію промивають 1 М розчином NaOH. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH₃CN у воді). Продукт далі розчиняють в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і перемішують протягом 15 хв. Реакційну суміш випаровують, одержаний залишок розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ, після чого додають краплями при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(ізопропілтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (72 мг, вихід 51 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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, 1H), 1,81-1,70 (м, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,08 (дд, 6H), 0,94-0,80 (м, 4H). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 374,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,38 хв. (Метод 3).

Приклад 118



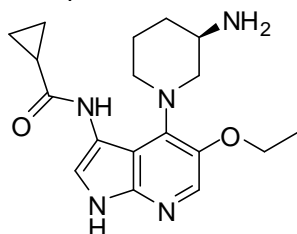
(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

Стадія А: ТЕА (0,82 мл, 5,91 ммоль) додають до суміші 4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (0,20 г, 1,18 ммоль; Приклад 13, стадія С), (R)-2-метоксипропанової кислоти (0,25 г, 2,37 ммоль) і BOP-Cl (0,60 г, 2,37 ммоль) в ДХМ (5 мл) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н розчин LiOH (3 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв., і додають воду (10 мл) та етилацетат (30 мл). Органічну фракцію відокремлюють, промивають сольовим розчином, сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат, 1:2) з одержанням (R)-N-(4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду (0,21 г, 70 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: Суміш (R)-N-(4,5-дифтор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду (0,21 г, 0,82 ммоль), (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамату (0,33 г, 1,65 ммоль) і DIEA (0,43 мл, 2,47

ммоль) в н-BuOH (2 мл) перемішують при 140 °C (баня) протягом 12 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в етилацетаті (20 мл), промивають водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), сушать (натрію сульфат) та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, градієнт 10–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки). Виділений продукт розчиняють в ДХМ (2 мл), і додають трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Розчинник видаляють. Залишок розчиняють в ДХМ (1 мл), і додають 2 н розчин HCl в ефірі (3 мл). Утворену тверду речовину збирають з одержанням (R)-N-(4-((R)-3-аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метокси пропанаміду гідрохлориду (0,31 г, 93 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 336 (M+H)⁺.

Приклад 119



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-етокси-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: втор-Бутиллітій (27 мл, 38 ммоль; 1,4 М в циклогексан) додають краплинами до 4-фтор-1-(триізопропіл силіл)-1H-пірол[2,3-b]піридину (5,0 г, 17 ммоль; Приклад 1, стадія D) в ТГФ (200 мл) при -78 °C, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Швидко додають (1S)-(+)-(10-камфорсульфоніл)оксазирин (9,4 г, 41 ммоль) в ТГФ (40 мл), і реакційну суміш перемішують при -78 °C, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Додають насичений розчин амонію хлориду (50 мл), і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Через 1 год. водну фракцію екстрагують AcOEt, сушать над магнію сульфатом та випаровують до стану твердої речовини, яку розтирають з ефіром. Тверду речовину (в основному камфорний побічний продукт) відфільтровують, фільтрат випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, вода/ACN 40/60→0/100, 12 об'ємів колонки), з одержанням 4-фтор-1-(триізо пропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-5-олу (2,6 г, вихід 49 %) у вигляді пасти.

Стадія В: Калію карбонат (3,49 г, 25,3 ммоль) та брометан (1,10 г, 10,1 ммоль) додають до 4-фтор-1-(триізо пропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-5-олу (2,6 г, 8,43 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакційну суміш нагрівають до 60 °C в закупореній пробірці протягом 24 год., після чого фільтрують. Після випаровування фільтрат очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, вода/ACN, 90/10→10/90, 20 об'ємів колонки), з одержанням 5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридину (360 мг, вихід 12 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: Холодну (від приблизно 0 до приблизно 5 °C) димлячу азотну кислоту (10 мл) додають до 5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридину (340 мг, 0,944 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °C, витримуючи за цієї температури протягом 15 хв., після чого додають лід. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням 5-етокси-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (165 мг, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія D: Олова хлорид (674 мг, 3,55 ммоль) додають до 5-етокси-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (160 мг, 0,711 ммоль) в 6 н HCl (5 мл) за температури від 0 до приблизно 5 °C, після чого реакційну суміш перемішують за температури від 0 до приблизно 5 °C, витримуючи за цієї температури протягом 2 год. Розчин нейтралізують додаванням 6 н розчину NaOH, після чого екстрагують сумішшю хлороформ/ІПА (3:1). Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують з одержанням 5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (120 мг, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія Е: Циклопропанкарбонілхлорид (63,1 мкл, 0,676 ммоль) додають краплинами при 0 °C до 5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (120 мг, 0,615 ммоль) в піридині (5 мл). Реакційну суміш перемішують температурі від 0 до приблизно 5 °C, витримуючи за цієї температури протягом 2 год., після чого випаровують до сухого стану. Додають воду (10 мл), і екстрагують сумішшю хлороформ/ІПА (3:1). Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують з одержанням N-(5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (90 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини.

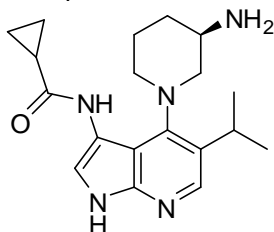
Стадія F: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (205 мг, 1,0 ммоль) додають до N-(5-етокси-4-фтор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (90 мг, 0,34 ммоль) в н-бутанолі (2 мл). Реакційну суміш перемішують при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Після охолодження і випаровування, залишок

очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, вода/ACN 90/10→10/90, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-етокси-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (39 мг) у вигляді твердої речовини.

Стадія G: ТФО (3 мл) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбокс-амідо)-5-етокси-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (39 мг, 0,088 ммоль), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Після випаровування залишок розчиняють в метанолі (0,5 мл) та додають до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину збирають і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-етокси-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропан карбоксаміду гідрохлориду (28 мг, вихід 93 %) у вигляді

твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 344,1 (M+H)+.

Приклад 120



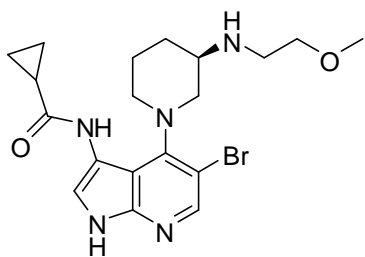
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-ізопропіл-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія A: 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-іл)-1,3,2-диоксаборолан (436 мг, 2,59 ммоль), PS-тетракіс(трифеніл фосфін)паладій (786 мг, 0,0864 ммоль, 0,10 ммоль/1 г) і 2 н розчин натрію карбонату (1296 мкл, 2,59 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (500 мг, 0,864 ммоль; Приклад 107, стадія A) в дегазованому діоксані (1 мл). Реакційну суміш нагрівають до 120 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год. при опроміненні мікрохвилями. Далі реакційну суміш нагрівають до 150 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують та екстрагують ДХМ. Органічну фракцію випаровують, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Gilson, C-18, 5–95 % CH₃CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбокс амідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (236 мг, вихід 62 %).

Стадія B: (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-(проп-1-ен-2-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (236 мг, 0,53 ммоль), 2,2,2-трифторацетат (290 мг, 0,524 ммоль) і 10 % Pd/C (558 мг, 0,524 ммоль) вмішують в етанол (10 мл). Далі реакційну суміш гідрогенізують при тиску приблизно 1–2 атм. (балон) за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрують крізь шар броунмілериту та випаровують. Залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Gilson, C-18, 5–95 % CH₃CN у воді). Далі продукт розчиняють в трифтороцтовій кислоті та перемішують протягом 15 хв. Реакційну суміш випаровують, і одержаний залишок розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують, і одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Gilson, C-18, 0–60 % CH₃CN у воді). Продукт далі розчиняють в 10 % MeOH в ДХМ та додають при перемішуванні до 2 М розчину HCl в ефірі. Реакційну суміш випаровують з одержанням (R)-N-(4-(3-аміно піперидин-1-іл)-5-ізопропіл-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (21 мг, вихід 10 %) у вигляді

твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 342,1 (M+H)+, час утримання = 2,37 хв. (Метод 3).

Приклад 121



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(2-метоксиетиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

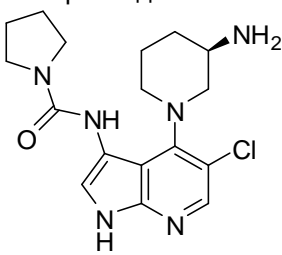
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-

5 іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлорид (0,100 г, 0,222 ммоль; Приклад 29, стадія С), 1-бром-2-метоксиетан (0,0246 мл, 0,266 ммоль) і ДІЕА (0,154 мл, 0,887 ммоль, d 0,742) вмішують в ДМФА (2 мл) та нагрівають до 80 °С, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Далі реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують

10 обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20–50 % CH_3CN у воді). Далі продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-метоксиетил аміно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)цикло пропанкарбоксаміду (0,03

15 г, 30 %). 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 436, 438 ($M+H$) $^+$.

Приклад 122



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)піролідин-1-карбоксамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (1619 мг, 8,08 ммоль) додають до суміші 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (500 мг, 2,69 ммоль; Приклад 8, стадія D) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (1408 мкл, 8,08 ммоль) в NMP (6,75 мл). N_2 пропускають крізь суміш

25 протягом 5 хв., і реакційну суміш перемішують при 120 °С в атмосфері азоту протягом 24 год. Суміш дозволяють охолонути, розбавляють 20 % $EtOAc/Et_2O$ (200 мл) і промивають водою (5 × 50 мл). Органічну фракцію далі сушать над магнію сульфатом, фільтрують та випаровують під вакуумом з одержанням неочищеного (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним

30 зарядом) співвідношення маси і заряду 366 ($M+H$) $^+$.

Стадія В: Ди(1H-імідазол-1-іл)метанон (2185 мг, 13,5 ммоль) додають при перемішуванні до розчину неочищеного (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (986 мг, 2,70 ммоль) в ТГФ (10 мл), і суміш перемішують за кімнатної температури. Через 18 год., реакційну суміш випаровують під вакуумом. Одержаний залишок розчиняють в

35 етилацетаті (100 мл) і промивають водою (4 × 20 мл) та сольовим розчином (1 × 20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–85 % CH_3CN у воді). Продукт екстрагують з водної фракції етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (2 × 10 мл), сушать ($MgSO_4$), фільтрують та

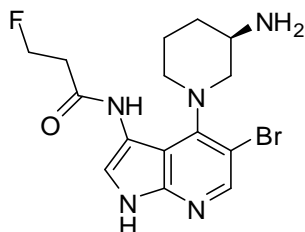
40 випаровують під вакуумом з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(піролідин-1-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (920 мг, вихід 74 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 463,1 ($M+H$) $^+$.

Стадія С: Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(піролідин-1-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (130 мг, 0,281 ммоль) в нерозведений ТФО (4 мл) перемішують за кімнатної температури протягом 10 хв., після чого ТФО видаляють під

45

вакуумом. Одержаний маслянистий залишок розчиняють в CH_3OH (5 мл) та випаровують з CH_3CN (2×5 мл) з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)піролідин-1-карбоксаміду гідрохлориду (112 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 363 (M+H)+.

Приклад 123

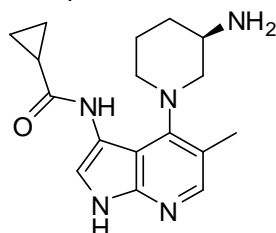


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-фторпропанамід

Стадія А: (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,280 г, 0,682 ммоль; Приклад 98, стадія А), 3-фторпропанову кислоту (0,314 г, 3,41 ммоль), BOP-Cl (0,869 г, 3,41 ммоль) і триетиламін (0,761 мл, 5,46 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (5 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год., виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH_3CN у воді) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторпропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (0,050 г, вихід 15 %).

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-фторпропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (50 мг, 0,103 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Далі залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % CH_3CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням продукту, (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-фторпропанаміду гідрохлориду (0,018 г, вихід 38 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 384, 386 (M+H)+.

Приклад 124



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-метил-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

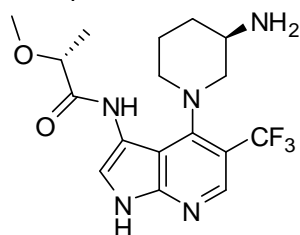
Стадія А: Триетиламін (551 мкл, 3,96 ммоль) додають до суспензії (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (357 мг, 0,791 ммоль; Приклад 29, стадія С) в CH_2Cl_2 (15 мл) за кімнатної температури. Одержаний розчин обробляють ди-трет-бутил-дикарбонатом (363 мг, 1,66 ммоль), з наступним додаванням N, N-диметилпіридин-4-аміну (9,67 мг, 0,0791 ммоль) та перемішують за кімнатної температури. Через 18 год., суміш розбавляють CH_2Cl_2 (100 мл) і промивають водою (3×20 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують під вакуумом. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (Biotage, 40S+, 20 % етилацетату в гексані) з одержанням (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніл аміно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (173

мг, вихід 38 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 578,1. 580,1 (M+H)+.

Стадія В: Розчин (R)-трет-бутил-5-бром-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбокс амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (175 мг, 0,303 ммоль) в діоксані (5 мл) за кімнатної температури обробляють калію карбонатом (107 мг, 0,771 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (31,5 мг, 0,0272 ммоль) і 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатри боринаном (34,2 мг, 0,272 ммоль). N₂ пропускають крізь суміш протягом 5 хв., і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 24 год. в атмосфері азоту. Далі суміш розбавляють етилацетатом (20 мл) і промивають водою (1 × 5 мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують під вакуумом. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 40-95 % CH₃CN у воді, 24 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропанкарбокс-амідо)-5-метил-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (86 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 514,1 (M+H)+.

Стадія С: ТФО (3 мл) додають до (R)-трет-бутил-4-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл)-3-(циклопропан карбоксамідо)-5-метил-1H-пірол[2,3-b]піридин-1-карбоксилату (70 мг, 0,14 ммоль) у вигляді твердої речовини, і суміш перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Далі ТФО видаляють під вакуумом, та одержаний маслянистий залишок розчиняють в суміші метанолу (1 крапля) і CH₂Cl₂ (2 мл). Одержаний розчин обробляють 2 М НСІ в ефірі (3 мл). Одержаний залишок випаровують під вакуумом, і залишок випаровують з CH₃CN (3 × 5 мл) та сушать під глибоким вакуумом протягом 24 год. з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-метил-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (48 мг, вихід 91 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 314 (M+H)+.

Приклад 125



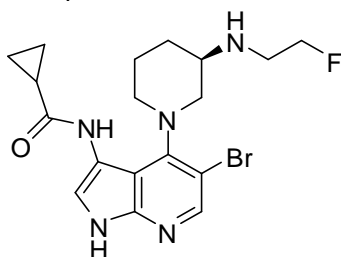
(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

Стадія А: Триетиламін (430 мг, 0,592 мл, 4,25 ммоль) повільно додають до суміші 4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 0,849 ммоль; Приклад 12, стадія G), (R)-2-метоксипропанової кислоти (106 мг, 1,02 ммоль) і біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлориду (238 мг, 0,934 ммоль) в безводному дихлорметані (10 мл). Одержану суміш перемішують за кімнатної температури протягом 16 год. Суміш випаровують, залишок перемішують в ТГФ (5 мл) та обробляють водою (20 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду (263 мг, вихід 96 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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).

Стадія В: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (456 мг, 2,28 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (294 мг, 0,396 мл, 2,28 ммоль) додають до суспензії (R)-N-(4-хлор-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метокси пропанаміду (244 мг, 0,759 ммоль) в n-BuOH (3 мл). Одержану суміш нагрівають в закупореній пробірці в атмосфері азоту при 160 °C, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Охолоджену суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фракцію сушать над магнію сульфатом, фільтрують, і фільтрат випаровують до стану олії, яку очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 15–80 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(R)-1-(3-((R)-2-метокси пропанамідо)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (151 мг, 41 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 386,1, 486,1 (M+H)+, час утримання = 3,85 хв.

Стадія С: (R)-1-(3-((R)-2-Метоксипропанамідо)-5-(трифтор метил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (152 мг, 0,292 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 10–60 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-(трифтор метил)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду гідрохлориду (76 мг, вихід 53 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 386, 387 (M+H)⁺, час утримання = 2,30 хв.

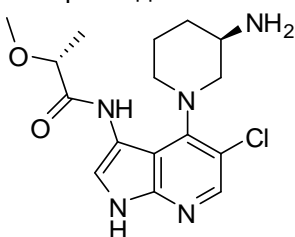
Приклад 126



(R)-N-(5-Бром-4-(3-(2-фторетиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлорид (0,112 г, 0,248 ммоль; Приклад 29, стадія С), 1-бром-2-фторетан (0,0222 мл, 0,298 ммоль) і ДІЕА (0,173 мл, 0,993 ммоль, d 0,742) вмішують в ДМФА (2 мл) та нагрівають до 80 °С, витримуючи за цієї температури протягом 36 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду, та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, 5–50 % води в ACN). Далі продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(5-бром-4-(3-(2-фторетиламіно)піперидин-1-іл)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (0,018 г, вихід 15 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 424, 426 (M+H)⁺.

Приклад 127

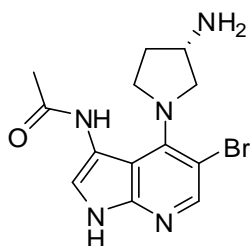


(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

NMP (4 мл), ДІЕА (2,47 г, 19,1 ммоль), (R)-2-метокси пропанову кислоту (1,42 г, 13,7 ммоль) і ВОР-Cl (3,48 г, 13,7 ммоль) додають до розчину неочищеного (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (1,00 г, 2,73 ммоль; Приклад 91, стадія А) в NMP (3,3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Далі додають 3 М розчин LiOH (25 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Воду та ДХМ додають до реакційної суміші, і шари розділяють. Органічну фракцію сушать, фільтрують та випаровують. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 40M+, 5–95 % води в ACN) з одержанням (R)-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду гідрохлориду (655 мг, вихід 56 %) у вигляді

твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 352,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,28 хв. (Метод 3).

5 Приклад 128



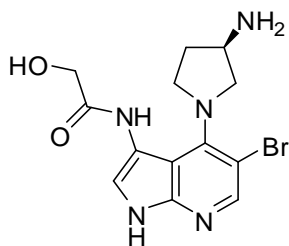
(S)-N-(4-(3-Амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)ацетамід

Стадія А: 5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (750 мг, 3,26 ммоль; Приклад 1, стадія Н), TEA (1363 мкл, 9,78 ммоль) та As_2O_3 (646 мкл, 6,85 ммоль) вмішують в ТГФ (15 мл) за кімнатної температури та перемішують протягом 30 хв. Далі реакційну суміш фільтрують і тверду речовину сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетаміду (595 мг, 2,19 ммоль, вихід 67 %).

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетамід (0,190 г, 0,698 ммоль), ДІЕА (0,365 мл, 2,10 ммоль) та (S)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (0,390 г, 2,10 ммоль) вмішують в n-BuOH (2 мл) та нагрівають до 135 °С, витримуючи за цієї температури протягом 8 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (500:18 ДХМ:MeOH) з одержанням (S)-трет-бутил-1-(3-ацетамідо-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамату (0,240 г, вихід 78 %).

Стадія С: (S)-трет-бутил-1-(3-ацетамідо-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (0,250 г, 0,570 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % води в ACN). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (S)-N-(4-(3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)ацетаміду гідрохлориду (0,21 г, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 338, 340 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 129



(R)-N-(4-(3-Амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-гідроксиацетамід

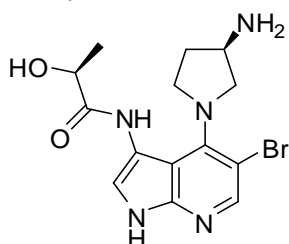
Стадія А: 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,600 г, 2,61 ммоль; Приклад 1, стадія Н), 2-ацетоксиоцтову кислоту (0,647 г, 5,48 ммоль), BOP-Cl (1,39 г, 5,48 ммоль) і триетиламін (1,82 мл, 13,0 ммоль) вмішують в ДХМ (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год., виливають у воду, та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH_3CN у воді) з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксиацетаміду (0,400 г, вихід 53 %).

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксиацетамід (0,200 г, 0,694 ммоль), (R)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (0,388 г, 2,08 ммоль) і ДІЕА (0,121 мл, 0,694 ммоль, d 0,742) вмішують в n-BuOH та нагрівають до 135 °С, витримуючи за цієї температури

протягом 8 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–75 % CH₃CN у воді) з одержанням продукту, (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідроксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піролідін-3-ілкарбамату (0,150 г, вихід 48 %).

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-гідроксиацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (0,150 г, 0,330 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксиацетаміду гідрохлориду (0,120 г, вихід 85 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 354, 356 (M+H)+.

Приклад 130



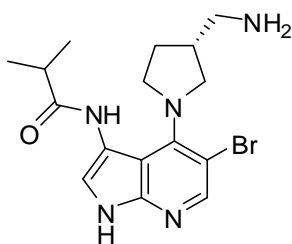
(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксипропанамід

Стадія А: 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,350 г, 1,52 ммоль; Приклад 1, стадія Н), (S)-2-ацетоксипропанову кислоту (0,422 г, 3,20 ммоль), ВОР-Cl (0,813 г, 3,20 ммоль) і триетиламін (1,06 мл, 7,61 ммоль) вміщують в ДХМ (5 мл) та перемішують протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год., після чого виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO₄), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–60 % CH₃CN у воді) з одержанням (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксипропанаміду (0,040 г, вихід 9 %).

Стадія В: (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксипропанамід (0,040 г, 0,13 ммоль), (R)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (0,074 г, 0,40 ммоль) і DIEA (0,069 мл, 0,40 ммоль, d 0,742) вміщують в n-BuOH (1 мл) та нагрівають до 135 °C, витримуючи за цієї температури протягом 8 год. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0-60 % CH₃CN у воді) з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гідроксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамату (0,040 г, вихід 65 %).

Стадія С: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-гідроксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (0,040 г, 0,085 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % CH₃CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-гідроксипропанаміду гідрохлориду (0,022 г, вихід 58 %). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 368, 370 (M+H)+.

Приклад 131



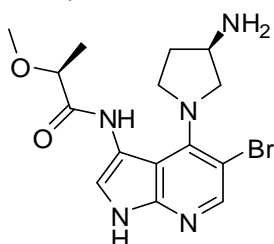
(R)-N-(4-(3-(Амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід

Стадія А: Розчин ізобутилхлориду (500 мг, 0,492 мл, 4,695 ммоль) в безводному дихлорметані (2 мл) додають краплями до розчину 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (900 мг, 3,912 ммоль; Приклад 1, стадія Н) і триетиламіну (1,78 г, 2,73 мл, 19,56 ммоль) в безводному дихлорметані (30 мл), охолодженого на бані з льодом. Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1,5 год. Суміш випарюють при зниженому тиску. Залишок перемішують в ТГФ (30 мл), обробляють 2 н водним розчином LiOH (8 мл) та перемішують протягом 2 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок перемішують у воді (30 мл). Утворену тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою та дихлорметані (10 мл) та сушать під вакуумом з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід (778,5 мг, 66 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 12,04 (ш с, 1Н), 9,41 (с, 1Н), 8,34 (д, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 2,72–2,60 (м, 1Н), 1,11 (д, 6Н). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 299,9 (M⁺)⁺, час утримання = 2,80 хв.

Стадія В: (S)-трет-бутил-піролідин-3-ілметилкарбамат (505 мг, 2,52 ммоль) додають до суспензії N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід (252 мг, 0,84 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (326 мг, 0,439 мл, 2,52 ммоль) в n-BuOH (2,5 мл). Одержану суміш нагрівають в закупореній пробірці в атмосфері азоту при 160 °С, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Охолоджену суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднану органічну фракцію сушать над магнію сульфатом та фільтрують, фільтрат випаровують до стану олії та очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 20-85 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-(1-(5-бром-3-ізобутирамід-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамату (245 мг, вихід 61 %) у вигляді твердої речовини. РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 480,1, 482,1 (M+H)⁺, час утримання = 3,66 хв.

Стадія С: (R)-трет-бутил-(1-(5-бром-3-ізобутирамід-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піролідин-3-іл)метилкарбамат (245 мг, 0,510 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (3 мл) за кімнатної температури протягом 1,5 год. Розчинник випарюють під вакуумом, і залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 2-55 % CH₃CN у воді, 25 об'ємів колонки). Виділений продукт переносять в мінімальну кількість метанолу та додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl-Et₂O. Утворену сіль відокремлюють фільтрацією, промивають ацетонітрилом і сушать під вакуумом з одержанням (R)-N-(4-(3-(амінометил)піролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)ізобутирамід гідрохлориду (128 мг, вихід 55 %) у вигляді твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 11,74 (ш с, 1Н), 9,32 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,15 (ш с, 1Н), 7,63 (д, 1Н), 3,68–3,61 (м, 1Н), 3,57–3,43 (м, 2Н), 3,31–3,24 (м, 1Н), 3,03–2,92 (м, 2Н), 2,80–2,60 (м, 2Н), 2,30–2,20 (м, 1Н), 1,93–1,80 (м, 1Н), 1,16 (д, 6Н). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 380, 382,1 (M+H)⁺, час утримання = 2,11 хв.

Приклад 132А



(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіролідин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

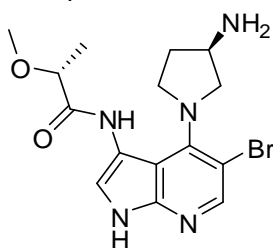
Стадія А: 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-амін (0,5 г, 2,17 ммоль; Приклад 1, стадія Н), (S)-2-метоксипропанамід (0,471 г, 4,56 ммоль), BOP-Cl (1,16 г, 4,56 ммоль) і триетиламін (1,51 мл, 10,9 ммоль) вмішують в ДХМ (10 мл) та перемішують протягом 18 год. за кімнатної

температури, після чого виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 5–95 % CH_3CN у воді) з одержанням (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду (0,6 г, вихід 87 %).

Стадія В: (S)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід (0,6 г, 1,9 ммоль), (R)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (1,1 г, 5,7 ммоль) і ДІЕА (0,99 мл, 5,7 ммоль) вмішують в н-BuOH (4 мл) та нагрівають до 135 °С, витримуючи за цієї температури протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують та очищують хроматографією на силікагелі (500:15 ДХМ:MeOH) з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамату (0,55 г, вихід 60 %).

Стадія С: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((S)-2-метокси пропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (0,41 г, 0,85 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % CH_3CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (S)-N-(4-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду гідрохлориду (0,35 г, вихід 90 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 382, 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 132В



(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід

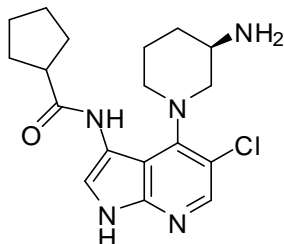
Стадія А: 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (0,5 г, 2,17 ммоль; Приклад 1, стадія Н), (R)-2-метоксипропанову кислоту (0,475 г, 4,56 ммоль), BOP-Cl (1,16 г, 4,56 ммоль) і триетиламін (1,51 мл, 10,9 ммоль) вмішують в ДХМ (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Далі додають 3 М водний розчин LiOH (3 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв., потім виливають у воду та екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фракції сушать (MgSO_4), фільтрують та випаровують з одержанням неочищеного продукту, який очищують хроматографією на силікагелі (500:15 ДХМ:MeOH) з одержанням (R)-N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду.

Стадія В: (R)-N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід (0,6 г, 1,9 ммоль), (R)-трет-бутил-піролідін-3-ілкарбамат (1,1 г, 5,7 ммоль) і ДІЕА (0,99 мл, 5,7 ммоль, d 0,742) вмішують в н-BuOH (4 мл) та нагрівають до 135 °С, витримуючи за цієї температури протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, випаровують та очищують хроматографією на силікагелі (500:15 ДХМ:MeOH) з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((R)-2-метоксипропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамату (0,56 г, вихід 61 %).

Стадія С: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-((R)-2-метокси пропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піролідін-3-ілкарбамат (0,150 г, 0,311 ммоль) вміщують в ДХМ (3 мл) за кімнатної температури. Далі додають ТФО (1 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. та випаровують до сухого стану. Одержаний залишок далі очищують обернено-фазовою хроматографією (Biotage SP4, C-18 25M+, 0–50 % CH_3CN у воді). Після цього одержаний продукт розчиняють в мінімальній кількості ДХМ (додають метанол для покращення розчинності) та додають при перемішуванні до 1 М розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають ефіром та сушать з одержанням (R)-N-(4-((R)-3-амінопіролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метоксипропанаміду гідрохлориду

(0,110 г, вихід 78 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,16 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,71-3,64 (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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 382, 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Приклад 133



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксамід

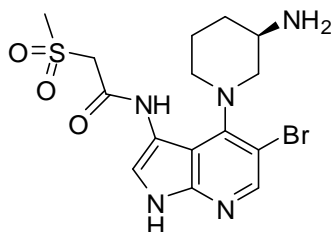
Стадія А: 5-хлор-4-фтор-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридин (1,00 г, 4,6 ммоль) і платину-0,5 % Fe (0,452 г, 0,06 ммоль) суспендують в ТГФ (12,4 мл) з вмістом ІПА (6,2 мл). Суміш гідрогенізують при тиску 20 фунт/дюйм² протягом 20 год., після чого каталізатор видаляють фільтрацією. Фільтрат випаровують до сухого стану, і 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-амін (923 мг, вихід 107 %) виділяють у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (279 мг, 2,16 ммоль), і далі циклопентанкарбонілхлорид (143 мг, 1,08 ммоль) додають краплями до 5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (200 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при 0 °С, витримуючи за цієї температури протягом 1 год., після чого випаровують до сухого стану. Залишок розтирають з водою, і далі фільтрують. Тверду речовину промивають ACN та сушать під вакуумом з одержанням N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентан карбоксаміду (186 мг, вихід 61 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (192 мг, 0,96 ммоль) додають до N-(5-хлор-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксаміду (90 мг, 0,32 ммоль) у втор-BuOH (2 мл), і реакційну суміш нагрівають до 130 °С, витримуючи за цієї температури протягом 30 год. в закупореній пробірці. Після охолодження, реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в AcOEt (10 мл) і промивають 10 % водним розчином лимонної кислоти і сольовим розчином. Водну фракцію розбавляють гексаном (10 мл) та пропускають крізь короткий стовпчик силікагелю. Силікагель промивають сумішшю AcOEt/гексан (1:1, 100 мл) та об'єднані органічні фракції випаровують під вакуумом. Одержану тверду речовину кристалізують з AcOEt з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопентанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (85 мг, вихід 58 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія D: (R)-трет-бутил-1-(5-хлор-3-(циклопентанкарбокс амідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (80 мг, 0,17 ммоль) перемішують в 4 н HCl в ІПА (5 мл) за температури приблизно 30–40 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопентанкарбоксаміду гідрохлориду (72 мг, вихід 115 %) у вигляді твердої речовини.

Приклад 134



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетамід

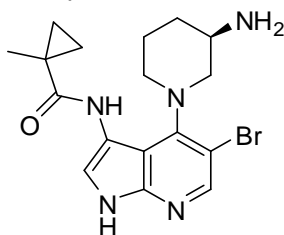
Стадія А: 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (601 мг, 4,35 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) і триетиламін (1100 мг, 10,9 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний розчин Na_2CO_3 (50 мл). Одержану суспензію фільтрують, і тверду речовину промивають ДХМ та водою. Після сушіння N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетамід (503 мг, вихід 66,1 %) одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-(метилсульфоніл) ацетамід (300 мг, 0,857 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (515 мг, 2,57 ммоль) у втор-BuOH (5 мл) нагрівають до 135 °С в закупореній пробірці протягом 24 год. Після охолодження залишок випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 80/20→0/100, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-

(метилсульфоніл)ацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (306 мг, вихід 67,3 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-(метилсульфоніл) ацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (300 мг, 0,566 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в метанолі (4 мл), після чого додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду (98 мг, вихід 40,3 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 432,3 (M+2H)+.

Приклад 135



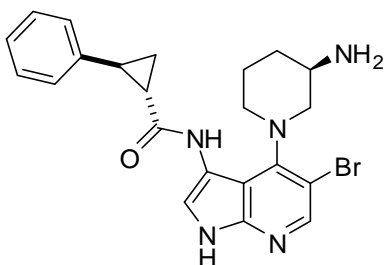
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-1-метилциклопропанкарбоксамід

Стадія А: 1-метилциклопропанкарбонову кислоту (435 мг, 4,35 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (553 мг, 2,17 ммоль) і триетиламін (1100 мг, 10,9 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний розчин Na₂CO₃ (50 мл). Одержану суспензію фільтрують, і тверду речовину промивають ДХМ та водою. Після сушіння N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метилциклопропанкарбоксамід (464 мг, вихід 68,4 %) одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-Бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метилцикло-пропанкарбоксамід (464 мг, 1,49 ммоль) і (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (298 мг, 1,49 ммоль) у втор-BuOH (5 мл) нагрівають до 135 °С в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. Після охолодження залишок випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 80/20→0/100, 30 об'ємів колонки) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метил циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (382 мг, вихід 52,2 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-метилциклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамат (380 мг, 0,772 ммоль) розчиняють у трифтороцтовій кислоті (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в метанолі (4 мл), після чого додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метилциклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (150 мг, вихід 49,5 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 392,3 (M).

Приклад 136



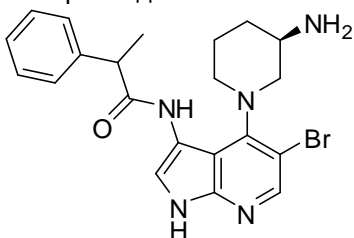
транс-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол [2,3-б]піридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід

Стадія А: транс-2-фенілциклопропанкарбонову кислоту (705 мг, 4,35 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) і триетиламін (1100 мг, 10,9 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний Na_2CO_3 (50 мл). Одержану суспензію фільтрують, і тверду речовину промивають ДХМ та водою. Після сушіння, транс-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (503 мг, 61,8 % вихід) одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія В: транс-N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксамід (500 мг, 1,34 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (1338 мг, 6,68 ммоль) у втор-BuOH (5 мл) нагрівають до 135°C в закупореній пробірці протягом 24 год. Після охолодження залишок випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 80/20→0/100, 30 об'ємів колонки) з одержанням трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-(транс-2-фенілциклопропанкарбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (359 мг, вихід 48,5 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: трет-бутил-(R)-1-(5-бром-3-(транс-2-фенілциклопропанкарбоксамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (350 мг, 0,631 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в метанолі (4 мл), після чого додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням транс-N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-фенілциклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (230 мг, вихід 80,2 %) у вигляді твердої речовини (суміш діастереомерів). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 454,4 (M).

Приклад 137



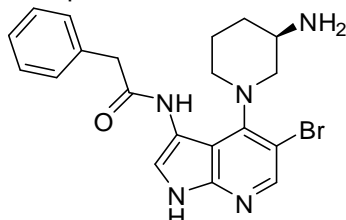
N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-фенілпропанамід

Стадія А: 2-Фенілпропанову кислоту (653 мг, 4,35 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) і триетиламін (1100 мг, 10,9 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-аміну (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний Na_2CO_3 (50 мл). Одержану суспензію фільтрують та тверду речовину промивають ДХМ та водою. Після сушіння N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-фенілпропанаміду (384 мг, вихід 48,8 %) одержують у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-феніл-пропанамід (170 мг, 0,469 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (282 мг, 1,41 ммоль) у втор-BuOH (5 мл) нагрівають до 135°C в закупореній пробірці протягом 24 год. Після охолодження залишок випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 80/20→0/100, 30 об'ємів колонки) з одержанням трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2-фенілпропанамідо)-1Н-пірол[2,3-б]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (142 мг, вихід 55,8 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: трет-бутил-(3R)-1-(5-бром-3-(2-фенілпропанамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (140 мг, 0,258 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в метанолі (4 мл), після чого додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням N-(4-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілпропанаміду гідрохлориду (100 мг, вихід 87,6 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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, 3 H), 1,45 (дд, 3 H). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 442,4 (M).

Приклад 138



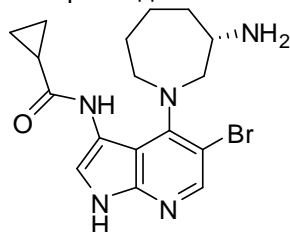
(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-фенілацетамід

Стадія А: 2-фенілоцтову кислоту (592 мг, 4,35 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфінію хлорид (1107 мг, 4,35 ммоль) і триетиламін (1100 мг, 10,9 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (500 мг, 2,17 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний розчин Na₂CO₃ (50 мл). Одержану суспензію фільтрують, і тверду речовину промивають ДХМ та водою. Після сушіння одержують N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілацетамід (606 мг, вихід 80,1 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілацетамід (300 мг, 0,86 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (518 мг, 2,58 ммоль) у втор-BuOH (5 мл) нагрівають до 135 °C в закупореній пробірці протягом 24 год. Після охолодження залишок випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 80/20→0/100, 30 об'ємів колонки) з одержанням (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фенілацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл) піперидин-3-ілкарбамату (320 мг, вихід 70 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія С: (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-фенілацетамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (310 мг, 0,587 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (10 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, розчиняють в метанолі (4 мл), після чого додають при перемішуванні до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фенілацетаміду гідрохлориду (280 мг, 111 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 428,4 (M).

Приклад 139



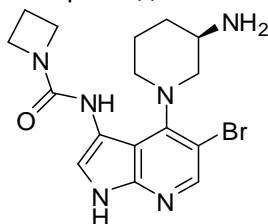
(S)-N-(4-(3-Аміноазепан-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

Стадія А: (S)-трет-бутил-азепан-3-ілкарбамат (431 мг, 2,01 ммоль; комерційно доступний або одержаний у відповідності до Moon, Sung-Hwan, et al. "An Efficient Conversion of Chiral α-Amino Acids to Enantiomerically Pure 3-Amino Cyclic Amines." Synthetic Communications. Vol. 28, No. 21 (1998): pp. 3919-3926) додають до N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (200 мг, 0,671 ммоль) в n-BuOH (3 мл), і реакційну суміш нагрівають до 160 °C в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год. Після випаровування залишок очищують хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 100/0→0/100, 40

об'ємів колонки), з одержанням (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)азепан-3-ілкарбамату (30 мг, вихід 9 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(циклопропан карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)азепан-3-ілкарбамат (30 мг, 0,061 ммоль) перемішують в трифтороцтовій кислоті (5 мл) протягом 1 год. Після випаровування залишок розчиняють в мінімальній кількості метанолу, після чого додають краплями до 2 н HCl розчину в ефірі. Одержану тверду речовину збирають і сушать з одержанням (S)-N-(4-(3-аміноазепан-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (16 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 392,0 (M).

Приклад 140

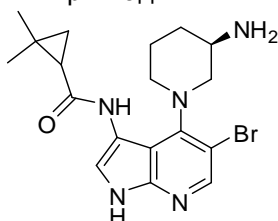


(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)азетидин-1-карбоксамід

Стадія А: ди(1H-імідазол-1-іл)метанон (3,2 г, 19 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(3-аміно-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (2,0 г, 4,9 ммоль; Приклад 98, стадія А) в ТГФ (100 мл), і реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 18 год. Реакційний розчин використовують в неочищеному вигляді. Азетидин (113 мг, 1,98 ммоль) додають до (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1H-імідазол-1-карбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (200 мг, 0,397 ммоль) в ТГФ (20 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 18 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, після чого очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 90/10→0/100, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(азетидин-1-карбоксамідо)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (90 мг, вихід 46,0 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: (R)-трет-бутил-1-(3-(азетидин-1-карбоксамідо)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (74 мг, 0,15 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (3 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Після випаровування залишок розчиняють в метанолі (1 мл) та додають краплями до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)азетидин-1-карбоксаміду гідрохлориду (43 мг, вихід 73 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 394,4 (M+H).

Приклад 141



N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамід

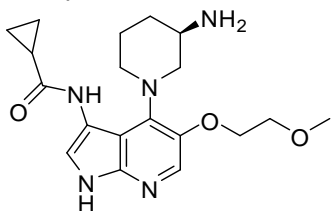
Стадія А: 2,2-диметилциклопропанкарбонову кислоту (0,992 г, 8,69 ммоль), біс(2-оксооксазолідин-3-іл)фосфіну хлорид (2,21 г, 8,69 ммоль) і триетиламін (2,20 г, 21,7 ммоль) додають до 5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (1 г, 4,35 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год., після чого додають 2 н водний розчин Na_2CO_3 . Суміш фільтрують, тверду речовину промивають водою і сушать з одержанням N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксаміду (672 мг, вихід 47,4 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія В: N-(5-бром-4-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксамід (500 мг, 1,53 ммоль) та (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (921 мг, 4,60 ммоль) у втор-BuOH (10 мл) перемішують при 130 °C, витримуючи за цієї температури протягом

18 год. Реакційну суміш випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 90/10→0/100, 30 об'ємів колонки), з одержанням трет-бутил-(1R)-3-(5-бром-3-(2,2-диметилциклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)циклогексилкарбамату (360 мг, вихід 46,5 %) у вигляді твердої речовини.

- 5 Стадія С: трет-бутил-(1R)-3-(5-бром-3-(2,2-диметилциклопропанкарбоксамідо)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)циклогексилкарбамат (341 мг, 0,675 ммоль) розчиняють в трифтороцтовій кислоті (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 1 год. Після випаровування залишок розчиняють в метанолі (2 мл) і додають краплинами до 2 н розчину HCl в ефірі. Одержану
- 10 тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням N-(4-((3R)-3-аміноциклогексил)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (237 мг, вихід 86,7 %) у вигляді твердої речовини (суміш діастереомерів 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 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, 6H), 0,96 (м, 1H), 0,90 (с, 1H). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску
- 15 з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 406,4 (M+H).

Приклад 142



(R)-N-(4-(3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

- 20 Стадія А: 1-бром-2-метоксиетан (0,586 г, 4,21 ммоль) і калію карбонат (1,16 г, 8,43 ммоль) додають до 4-фтор-1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-5-олу (1,3 г, 4,21 ммоль; Приклад 119, стадія А) в ДМФА (13 мл). Реакційну суміш нагрівають до 65 °С в закупореній пробірці, витримуючи за цієї температури протягом 18 год., охолоджують і фільтрують. Фільтрат випаровують та очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 90/10→0/100, 30 об'ємів колонки), з одержанням 4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридину (440 мг, вихід 49,7 %) у вигляді олії.

- 25 Стадія В: 4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин (440 мг, 2,09 ммоль) додають до димлячої HNO₃ (4 мл) при 0–5 °С, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають лід, утворену тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням 4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (360 мг, вихід 67 %) у вигляді твердої речовини.

- 30 Стадія С: SnCl₂ (1337 мг, 7,05 ммоль) додають до 4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-3-нітро-1H-пірол[2,3-b]піридину (360 мг, 1,41 ммоль) в 6 н HCl (10 мл) при 0–5 °С, і реакційну суміш перемішують за температури 0–5 °С протягом 1 год. Розчин нейтралізують додаванням 6 н розчину NaOH, після чого екстрагують сумішшю хлороформ/ІПА 3/1. Об'єднані органічні фракції сушать над магнію сульфатом та випаровують з одержанням 4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-аміну (300 мг, вихід 95 %) у вигляді олії.

- 35 Стадія D: (R)-трет-бутил-піперидин-3-ілкарбамат (307 мг, 1,53 ммоль) додають до N-(4-фтор-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол [2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду (150 мг, 0,511 ммоль) у втор-BuOH (3 мл), і реакційну суміш перемішують при 150 °С, витримуючи за цієї температури протягом 24 год. в закупореній пробірці. Після охолодження та випаровування залишок очищують обернено-фазовою хроматографією (SP4, 25M, вода/ACN 90/10→0/100, 30 об'ємів колонки), з одержанням (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамату (113 мг, вихід 46,7 %) у вигляді твердої речовини.

- 45 Стадія Е: (R)-трет-бутил-1-(3-(циклопропанкарбоксамідо)-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин-4-іл)піперидин-3-ілкарбамат (0,110 г, 0,232 ммоль) розчиняють в 5 н розчині HCl в ІПА (2,32 мл, 11,6 ммоль) та перемішують за кімнатної температури протягом 2 год. Реакційну суміш випаровують до сухого стану, суспендують в ацетонітрилі (5 мл) та перемішують за кімнатної температури протягом 30 хв. Одержаний осад відфільтровують і сушать з одержанням (R)-N-(4-(3-амінопіперидин-1-іл)-5-(2-метоксиетокси)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду гідрохлориду (0,094 г, вихід 90,7 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 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). РХМС
- 50

(хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 374,2 (M+H).

Сполуки за Прикладами 143-184, показані в табл. 1, також можуть бути одержані у відповідності до описаних вище способів.

5

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
143		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,81 (р, 1H), 8,44 (р, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,57 (р, 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 (р, 3H), 2,01-1,99 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 2H), 1,49-1,47 (м, 1H); ПУМР ($\text{U}^3\mu^3\chi\nu\ddot{\text{U}}\text{ }^3\xi\nu^3\eta\ddot{\text{U}}\text{f}^3\text{ } \square \text{ } \text{от}\theta\text{ } \ddot{\text{U}}\text{z}\mu\text{z}\text{r}\text{t}\text{e}\text{p}\text{v}\text{z}\mu\text{z}\text{ } \text{z}\theta\text{p}\text{z}\text{ } \eta\text{ } \text{o}\text{z}\eta\theta\text{z}\theta\text{v}\theta\mu\text{ } \eta\ddot{\text{U}}\text{p}\text{ } \square\text{ } \delta\xi\mu$) співвідношення маси і заряду 370 (M+H)+
144		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-фтор-2-метилпропан амід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 400 (M+2H)+, час утримання = 2,26 хв.
145		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-4-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 418, 420 (M+H)+
146		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-метилбутанамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 394, 396 (M+H)+

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
147		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-2-ізопропоксиацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410, 412 (M+H)+
148		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл) нікотинамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 428,2 (M+H)+, час утримання = 1,94 хв. (Метод 3)
149		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-3-метоксипропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410, 412 (M+H)+
150		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-3-метилохетане-3-карбоксамід	РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408, 410 (M+H)+

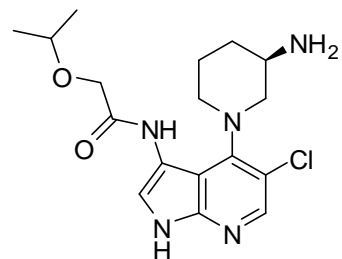
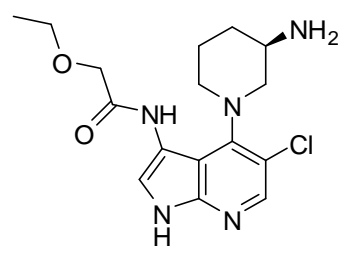
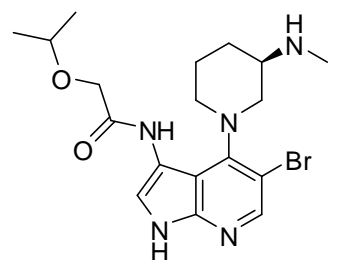
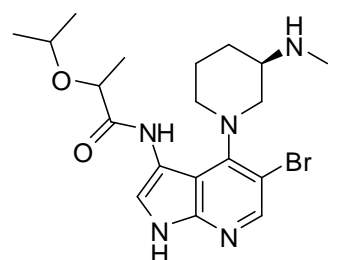
Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
151		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл) піримідин-2-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 430,1, 432,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,11 хв.
152		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин-3-іл)-5-етилпіримідин-2-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 444,1 (M) $^+$, час утримання = 2,30 хв.
153		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-фтор-2-метилпропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,60–1,45 (м, 1H); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 388,1, 389,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,25 хв.
154		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл) ізобутирамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 370,1, 371,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,02 хв.

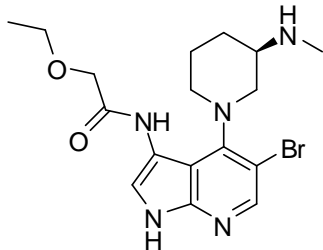
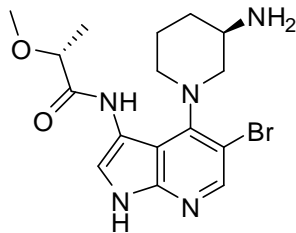
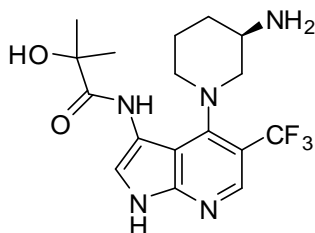
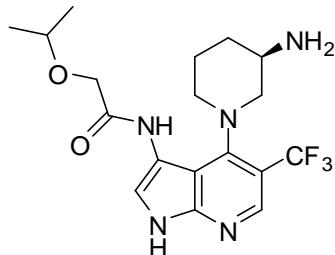
Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
155		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-циклопропілацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 382,1 (M+H) ⁺ , час утримання = 2,13 хв.
156		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл) ізобутирамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 348,1 (M+H) ⁺ , час утримання = 1,99 хв. (Метод 3)
157		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-хлор-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-гідроксіяцетамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 324 (M+H) ⁺
158		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-етоксіяцетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 396, 398 (M+H) ⁺

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
159		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-ізопропокси ацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366,1 (M+H)+
160		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-хлор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-етоксиацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 352,1 (M+H)+
161		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-б] піридин -3-іл)-2-ізопропоксиацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 424,1, 426,1 (M+H)+
162		N-(5-Бром-4-((R)-3-(метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-б] піридин -3-іл)-2-ізопропоксипропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
			440,2 (M+H)+
163		(R)-N-(5-Бром-4-(3-метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-етоксиацетамід	¹ H ЯМР (400 МГц, (CD ₃) ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 410,1, 412,1 (M+H)+
164		(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 398,0 (M+H)+, час утримання = 2,26 хв. (Метод 3)
165		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метил пропанамід	¹ H ЯМР (400 МГц, (CD ₃) ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 386,1, 387,1 (M+H)+, час утримання = 2,14 хв.
166		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-пірол[2,3-b] піридин-3-іл)-2-ізопропоксиацетамід	¹ H ЯМР (400 МГц, (CD ₃) ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 400,1 (M+H)+, час утримання = 2,32 хв.

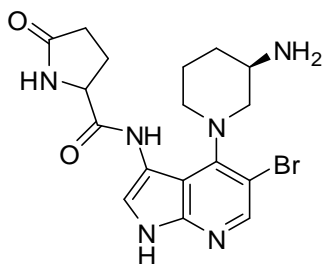
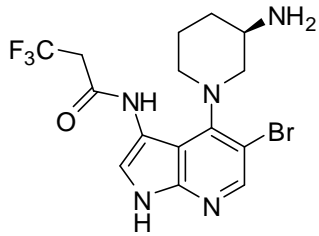
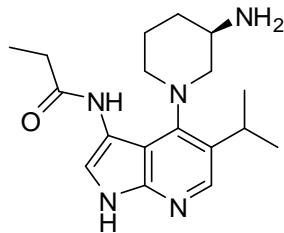
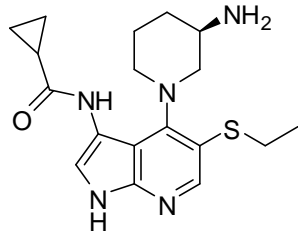
Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
167		(R)-N-(5-Бром-4-(3-метиламіно) піперидин-1-іл)-1H-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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). РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 460 (M+H)+
168		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідро піридазин-3-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 474 (M+H)+
169A		(S)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 398,0 (M+H)+, час утримання = 2,08 хв. (Метод 3)
169B		(R)-N-(4-((R)-3-Амінопіперидин-1-іл)-5-(метилтіо)-1H-пірол[2,3-б] піридин-3-іл)-2-метоксипропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 364,1 (M+H)+, час утримання = 2,26 хв. (Метод 3)

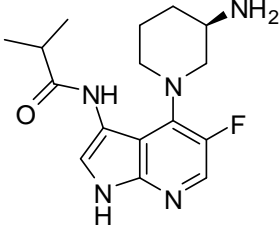
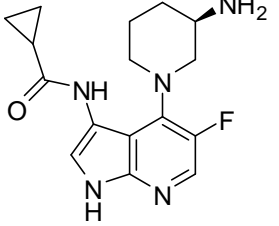
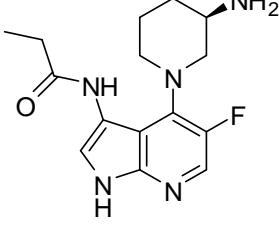
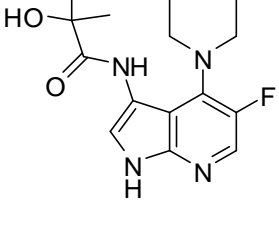
Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
170		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1Н-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-1-(циклопропілметил)-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 486 (M+H)+
171		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(етиламіно) піперидин-1-іл)-1Н-пірол[2,3-б] піридин-3-іл) циклопропанкарбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 406,1, 408 (M+H)+
172		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(етиламіно) піперидин-1-іл)-1Н-пірол [2,3-б] піридин-3-іл) ізобутирамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 408,1, 410,1 (M+H)+
173		(R)-N-(5-Бром-4-(3-(етиламіно) піперидин-1-іл)-1Н-пірол [2,3-б] піридин-3-іл)-2-циклопропілацетамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 420,1, 422 (M+H)+

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
174		N-(4-((R)-3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин -3-іл)-5-оксопіролідин-2-карбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 421 (M+H) $^+$, час утримання = 2,38 хв.
175		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3-b]піридин -3-іл)-3,3,3-трифтор пропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 420 (M) $^+$, час утримання = 2,47 хв.
176		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-ізопропіл-1H-пірол[2,3-b]піридин -3-іл) пропіонамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 330,1 (M+H) $^+$, час утримання = 2,25 хв. (Метод 3)
177		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-(етилтіо)-1H-пірол[2,3-b]піридин -3-іл) циклопропанкарбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 360,0 (M+H) $^+$, час утримання = 2,21 хв. (Метод 3)

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
178		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл) ізобутирамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 320,1, 321,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,11 хв.
179		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл) циклопропанкарбоксамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,99 хв.
180		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл) пропіонамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 306, 307,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 1,95 хв.
181		(R)-N-(4-(3-Аміно піперидин-1-іл)-5-фтор-1H-пірол[2,3-б]піридин-3-іл)-2-гідрокси-2-метил пропанамід	^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, час утримання = 2,06 хв.

Таблиця 1

Приклад №	Структура	Назва	ЯМР / РХМС
182		N-(5-Бром-4-(гексагідропірол[3,4- <i>b</i>] пірол-5(1H)-іл)-1H-пірол[2,3- <i>b</i>] піридин-3-іл) нікотинамід	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 427, 429 (M+H) ⁺
183A		(S)-N-(4-(3-Аміно піролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3- <i>b</i>]піридин -3-іл) ізобутирамід	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366, 368 (M+H) ⁺
183B		(R)-N-(4-(3-Аміно піролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3- <i>b</i>]піридин -3-іл) ізобутирамід	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 366, 368 (M+H) ⁺
184		(R)-N-(4-(3-Аміно піролідін-1-іл)-5-бром-1H-пірол[2,3- <i>b</i>]піридин -3-іл)-2-ізопропокси ацетамід	¹ H ЯМР (400 МГц, D ₂ 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); РХМС (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом) співвідношення маси і заряду 396, 398 (M+H) ⁺

Хоча опис винаходу супроводжується наведеними варіантами, слід розуміти, що вони не призначені обмежувати винахід. Навпаки, передбачається, що винахід охоплює всі альтернативи, модифікації і еквіваленти, які можуть бути включені в межі контексту даного винаходу, визначеного формулою винаходу. Таким чином, наведений вище опис розглядається тільки як ілюстрація принципів винаходу.

5

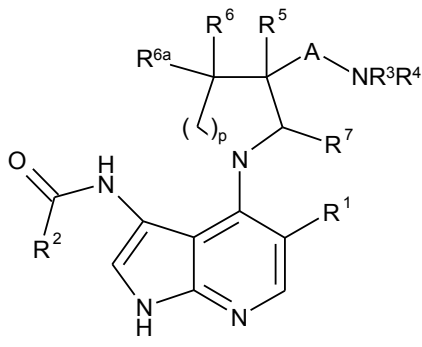
Слова та вирази "містить", "що містить", "включають", "у тому числі" і "включає" при застосуванні в описі і доданій формулі винаходу, призначені вказувати на присутність вказаних ознак, цілих чисел, компонентів або стадій, але не виключають

присутності або додавання однієї або більше інших ознак, цілих чисел, компонентів, стадій або груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

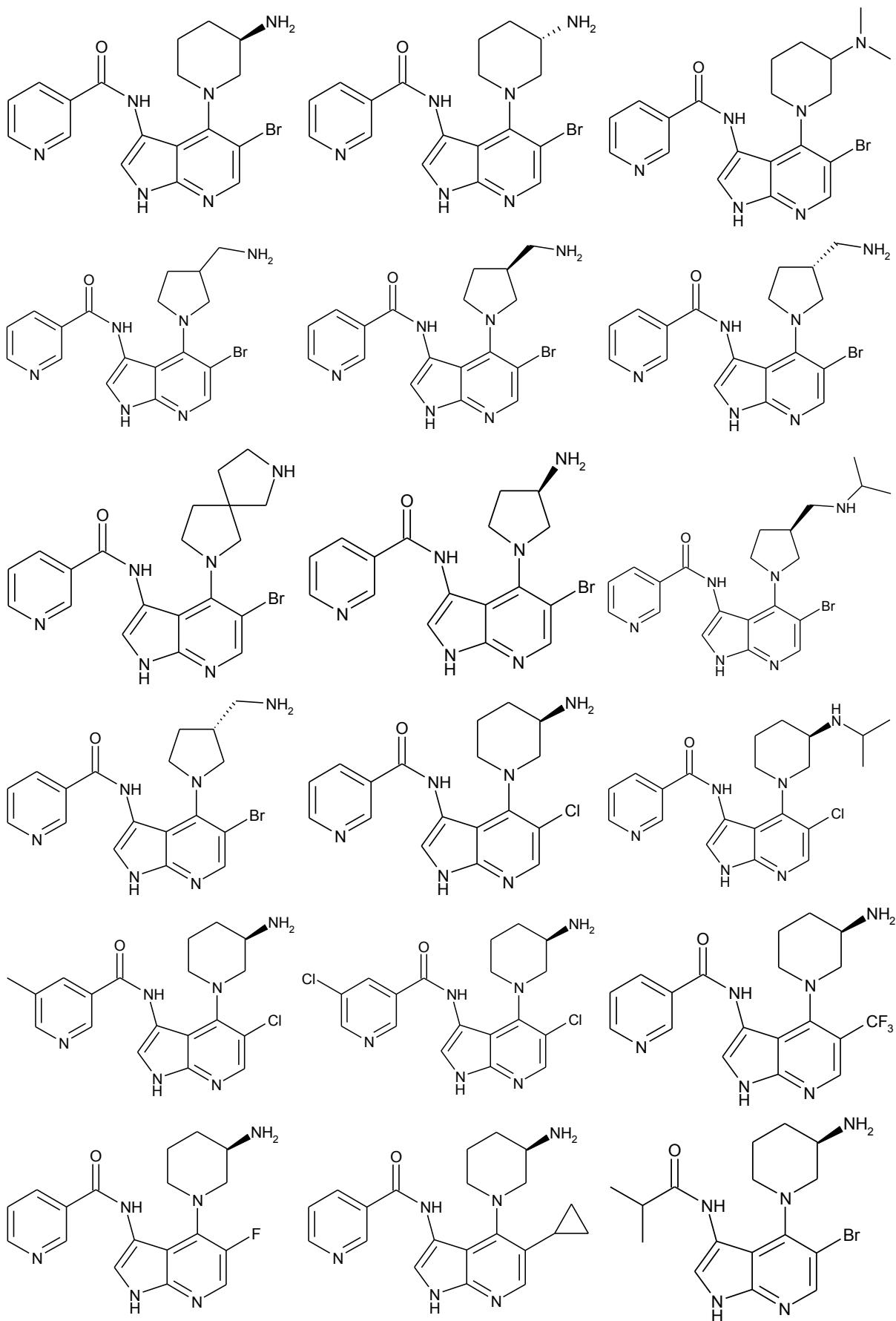
1. Сполука, вибрана з Формули I:

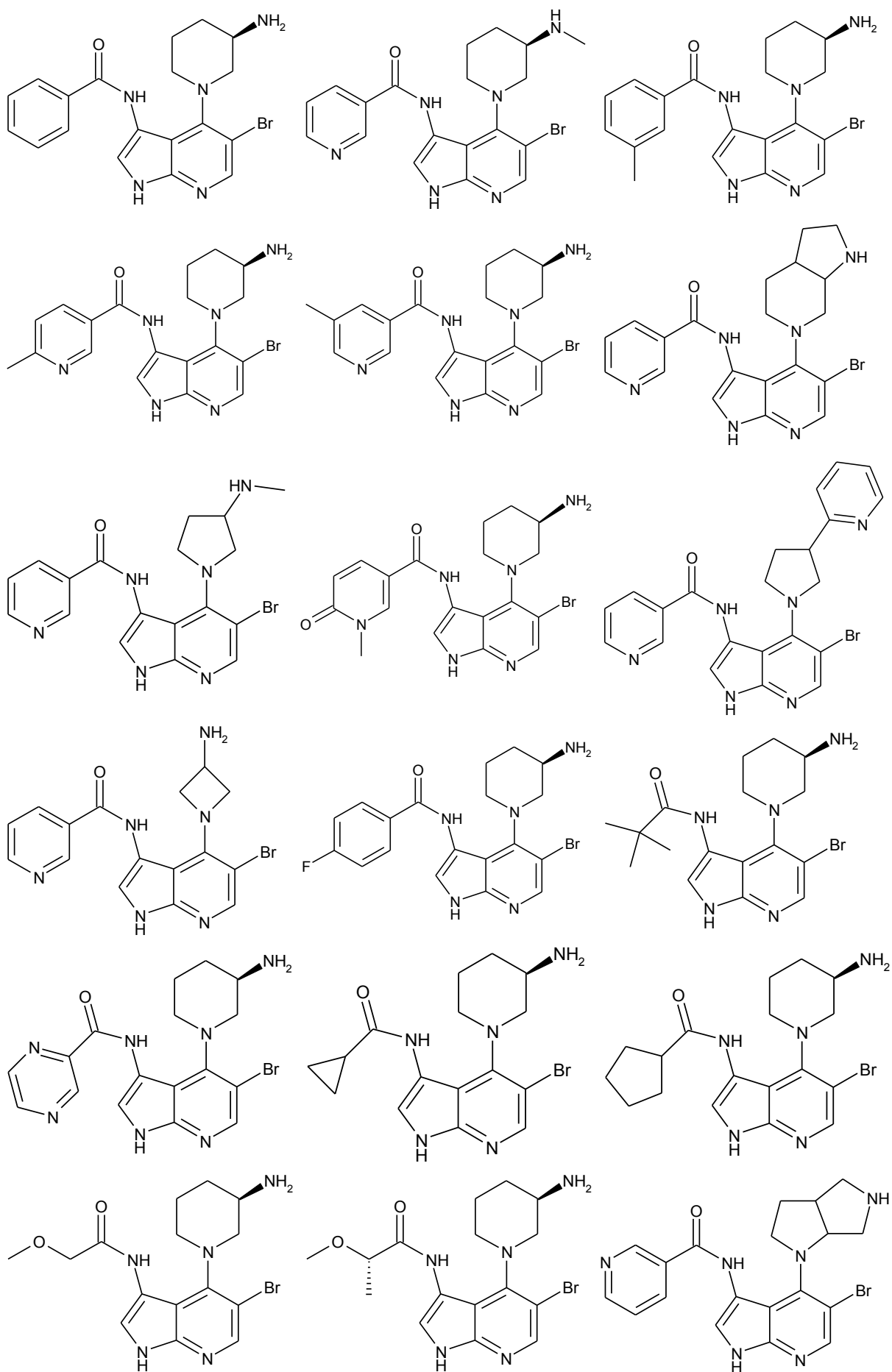


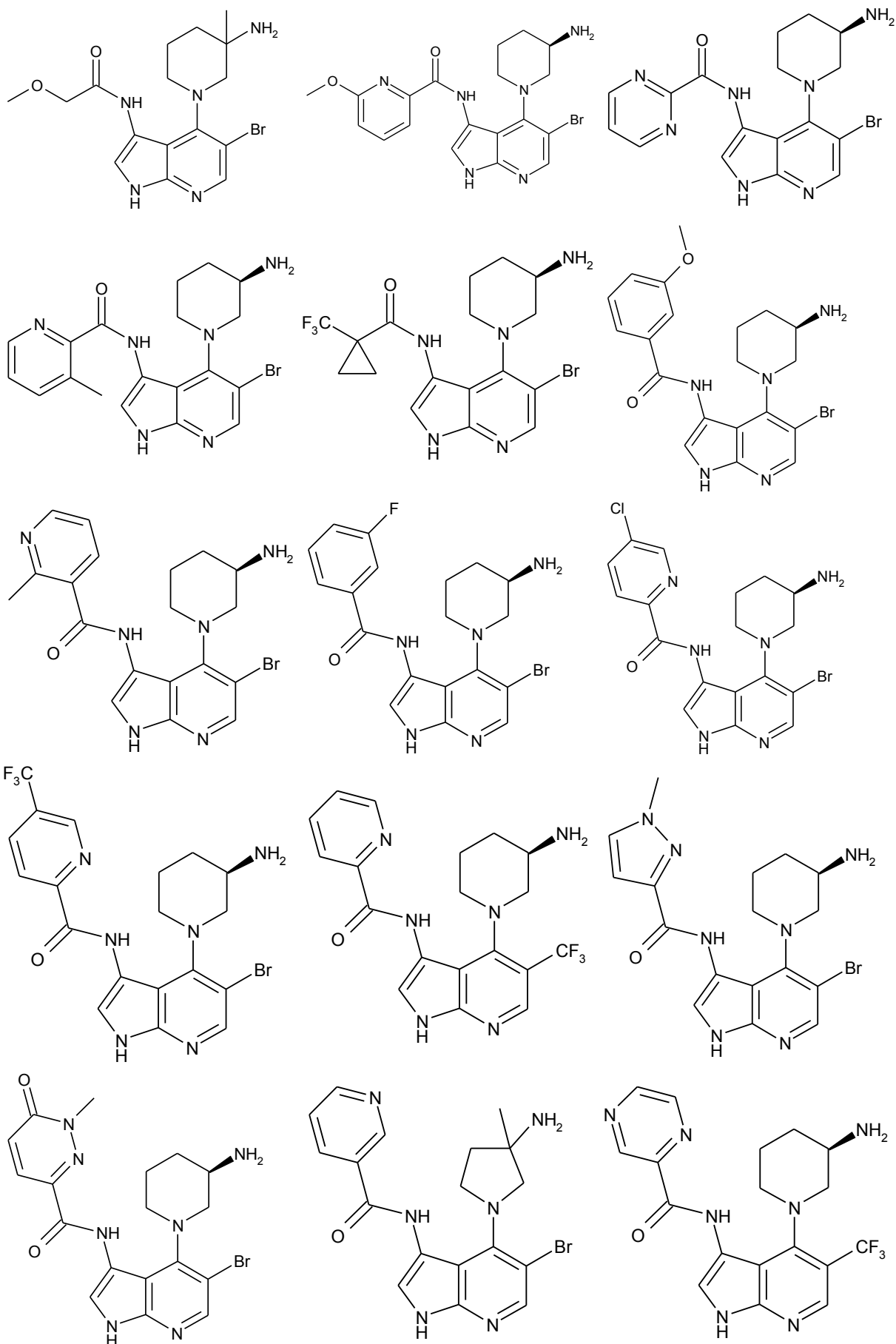
- 10 та її стереоізмери, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, де:
 А вибраний з одинарного зв'язку або CR^aR^b ;
 R^1 вибраний з-поміж водню, галогену, CN, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкенілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу,
 де алкіли, алкеніли, циклоалкіли, гетероцикли, феніли або гетероарил необов'язково заміщені
 15 однією або більше групами, вибраними з-поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d ;
 R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), заміщеного або частково
 незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 4-6-членного
 20 гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного
 біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіли,
 феніли, гетероцикли, гетероарилли та арил необов'язково заміщені однією або більше групами,
 вибраними з-поміж OH, CN, галогену, оксо (за виключенням фенілу, арилу або гетероарилу),
 CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^1$, C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл), NR^eR^f
 та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж
 25 OH, CN, галогену, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^gR^h ;
 R^3 та R^4 незалежно вибрані з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, -
 $O(C_1$ - C_3 алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом, або
 R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або
 30 А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b є воднем, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані,
 утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^6 вибраний з-поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1 - C_3 алкілу та циклопропілу, або
 А представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони
 приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 35 R^{6a} вибраний з-поміж водню, F, OH та CH_3 ;
 R^7 є воднем, або
 А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-
 членне кільце;
 R^a є воднем, або
 40 R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють ароматичне 5-
 або 6-членне кільце;
 R^b є воднем або відсутній;
 R^c та R^d незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу, або
 R^c та R^d разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 45 R^e та R^f незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу;
 R^g та R^h незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу;
 R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл; та
 р дорівнює 0, 1, 2 або 3.
 2. Сполука за п. 1, в якій:

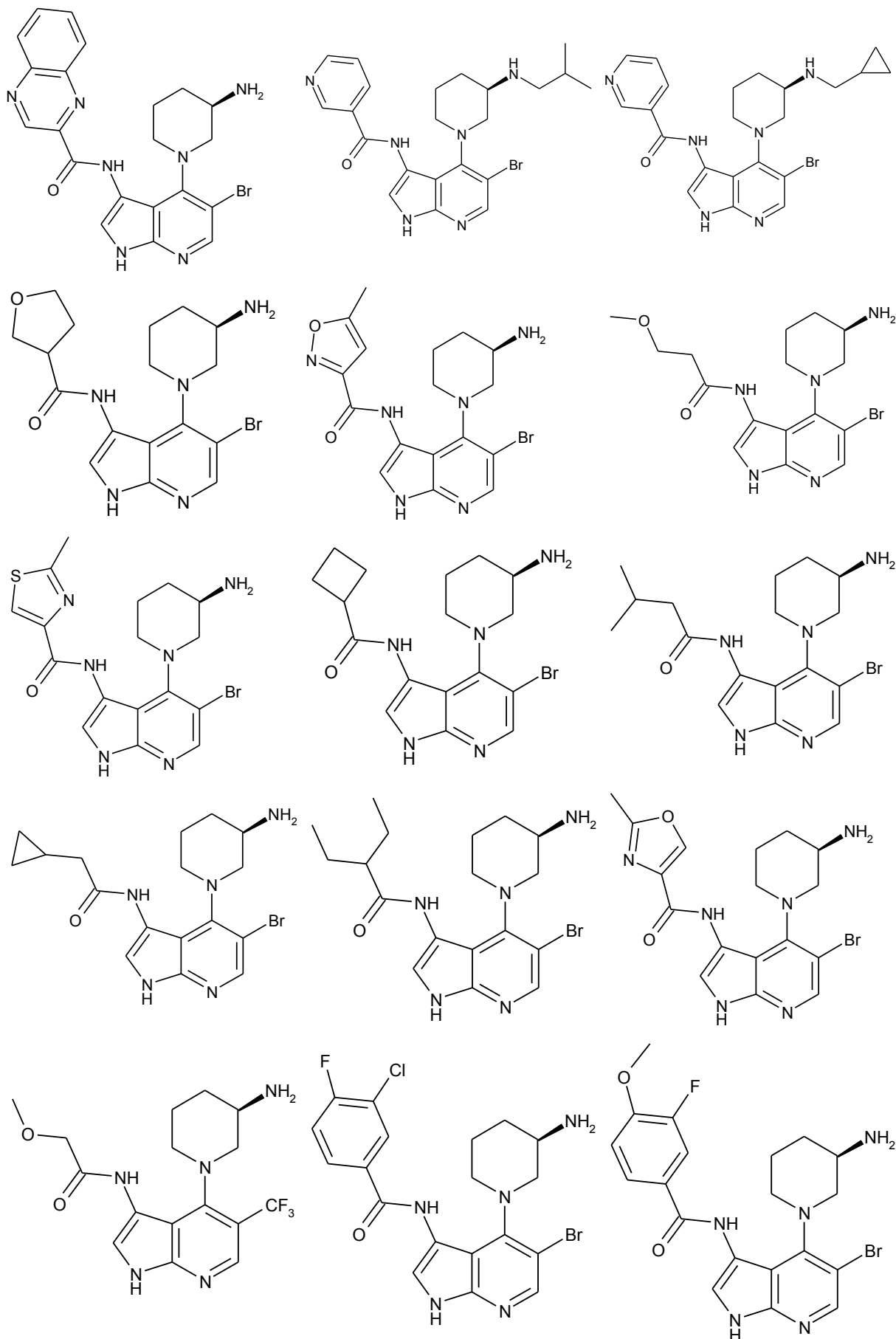
- А вибраний з-поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ;
 R^1 вибраний з-поміж водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, $-S(C_1$ - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероциклу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами,
 5 вибраними з-поміж галогену, CN , CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d ;
 R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або частково незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково заміщені однією або більше групами,
 10 вибраними з-поміж OH , CN , галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл) та NR^eR^f ;
 R^3 та R^4 незалежно вибрані з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH , F або C_3 - C_6 циклоалкілом, або
 15 R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або
 А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^6 вибраний з-поміж водню, F , OH , $-OCH_3$ та C_1 - C_3 алкіл, або
 20 А представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^{6a} вибраний з-поміж водню, F , OH та CH_3 ;
 R^7 є воднем, або
 А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 25 R^a є воднем, або
 R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце;
 R^b є воднем або відсутній;
 30 R^c та R^d незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу, або
 R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
 R^e та R^f незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; та
 r дорівнює 0, 1, 2 або 3.
 3. Сполука за п. 1 або 2, в якій r дорівнює 0.
 35 4. Сполука за п. 1 або 2, в якій r дорівнює 1.
 5. Сполука за п. 1 або 2, в якій r дорівнює 2.
 6. Сполука за п. 1 або 2, в якій r дорівнює 3.
 7. Сполука за пп. 1-6, в якій R^1 вибраний з-поміж водню, галогену, C_1 - C_6 алкілу, $-S(C_1$ - C_6 алкіл), C_3 - C_6 циклоалкілу, 5- або 6-членного гетероциклу, фенілу та 5- або 6-членного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, гетероцикл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж галогену, CN , CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d .
 40 8. Сполука за пп. 1-7, в якій R^1 вибраний з галогену, C_3 - C_6 циклоалкілу та C_1 - C_6 алкілу, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомами F .
 9. Сполука за пп. 1-8, в якій R^1 вибраний з-поміж Br , Cl , F , циклопропілу і CF_3 .
 45 10. Сполука за п. 1, в якій R^1 вибраний з-поміж водню, Br , Cl , F , CN , CF_3 , метилу, етилу, ізопропілу, проп-1-ен-2-ілу, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, циклопропілу, фенілу та 6-метилпіридин-3-ілу.
 11. Сполука пп. 1-9, в якій R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, заміщеного або частково незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикл, гетероарил та арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж OH , CN , галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл) та NR^eR^f .
 50 12. Сполука за пп. 1-9, в якій R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, насиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 5- або 6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіл, циклоалкіл, феніл, гетероцикл та гетероарил необов'язково заміщені галогеном, оксо (за винятком фенілу або гетероарилу), CF_3 , C_1 - C_6 алкілом, $-O(C_1$ - C_6 алкіл)циклопропілом або циклопропілметилом.
 55

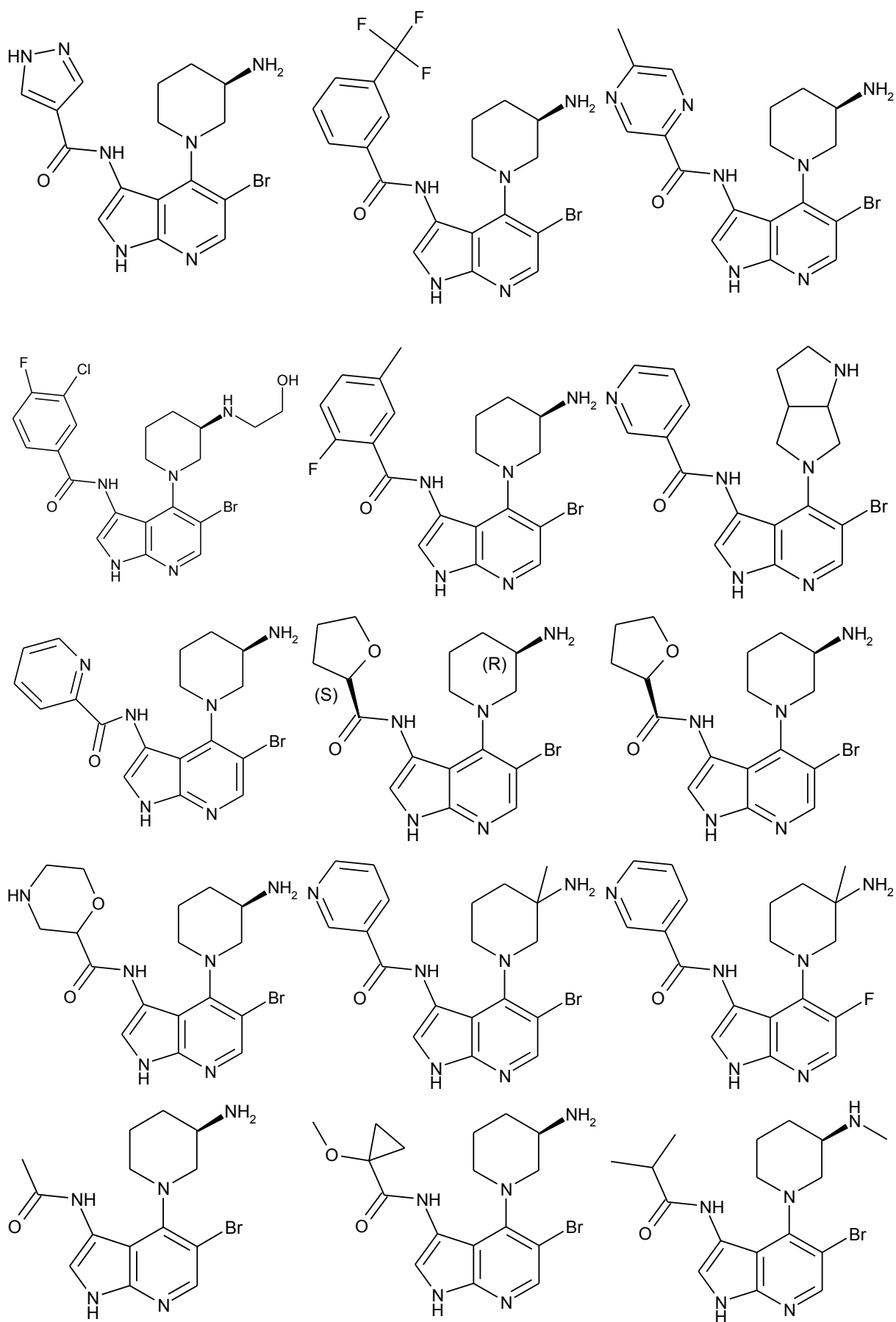
13. Сполука за пп. 1-9, в якій R^2 вибраний з-поміж ізопропілу, трет-бутилу, ізобутилу, циклопропілметилу, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, фенілу, 3-метилфенілу, 4-фторфенілу, 3-метоксифенілу, 3-фторфенілу, 3-хлор-4-фторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-фтор-5-метилфенілу, тетрагідрофуран-2-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1, 6-дигідропіридин-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1, 6-дигідропіридазин-3-ілу, морфолін-2-ілу, піразол-4-ілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метоксипіридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлорпіридин-2-ілу, 5-метилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, піразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу та хіноксалін-2-ілу.
14. Сполука за пп. 1-10, в якій R^2 вибраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трет-бутилу, ізобутилу, циклопропілметилу, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, CH_2CN , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{фенілу}$, $-\text{CH}_2(\text{феніл})$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, 1-(трифторметил)циклопропілу, 1-(метокси)циклопропілу, 2,2-дифторциклопропілу, 1-метилциклопропілу, 2-фенілциклопропілу, 2,2-диметилциклопропілу, фенілу, 3-метилфенілу, 4-фторфенілу, 3-метоксифенілу, 3-фторфенілу, 3-хлор-4-фторфенілу, 3-фтор-4-метоксифенілу, 3-трифторметилфенілу, 2-фтор-5-метилфенілу, 3-метилоксетан-3-ілу, азетидин-1-ілу, тетрагідрофуран-2-ілу, тетрагідрофуран-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1, 6-дигідропіридин-3-ілу, 1-метил-6-оксо-1, 6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-ілу, 1-(циклопропілметил)-6-оксо-1, 6-дигідропіридазин-3-ілу, морфолін-2-ілу, піролідин-1-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, піразол-4-ілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 1-метил-1Н-піразол-4-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 5-метилізоксазол-3-ілу, 2-метилтіазол-4-ілу, піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, 6-метоксипіридин-2-ілу, 3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлорпіридин-2-ілу, 5-трифторметилпіридин-2-ілу, 2-метилпіридин-3-ілу, 5-метилпіридин-3-ілу, 5-хлорпіридин-3-ілу, 6-метилпіридин-3-ілу, піримідин-2-ілу, 5-етилпіримідин-2-ілу, піразин-2-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу та хіноксалін-2-ілу.
15. Сполука за пп. 1-14, в якій А представлено прямим зв'язком.
16. Сполука за пп. 1-14, в якій А являє собою CR^aR^b .
17. Сполука за пп. 1-16, в якій R^3 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного ОН, F або C_3 - C_6 циклоалкілом.
18. Сполука за пп. 1-17, в якій R^3 вибраний з-поміж водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ та циклопропілметилу.
19. Сполука за пп. 1, 10 або 14, в якій R^3 вибраний з-поміж водню, метилу, етилу, ізопропілу, ізобутилу, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ та циклопропілметилу.
20. Сполука за пп. 1-19, в якій R^4 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного ОН, F або C_3 - C_6 циклоалкілом.
21. Сполука за пп. 1-20, в якій R^4 вибраний з-поміж водню та метилу.
22. Сполука за пп. 1-14 або 16, в якій R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце.
23. Сполука за пп. 1-14, 16 або 22, в якій R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце.
24. Сполука за пп. 1-23, в якій R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 .
25. Сполука за пп. 1-14 або 16, в якій А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце.
26. Сполука за пп. 1-25, в якій R^6 вибраний з-поміж водню, F, ОН, $-\text{OCH}_3$ та C_1 - C_3 алкілу.
27. Сполука за пп. 1-26, в якій R^6 є воднем.
28. Сполука за пп. 1-15, в якій А представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце.
29. Сполука за пп. 1, 10, 14, 19, в якій R^6 вибраний з-поміж водню, F, $-\text{OCH}_3$, метилу та циклопропілу.
30. Сполука за пп. 1-29, в якій R^7 є воднем.
31. Сполука за пп. 1-14 або 16, в якій А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце.
32. Сполука Формули I, визначена в п. 1, що має структуру:

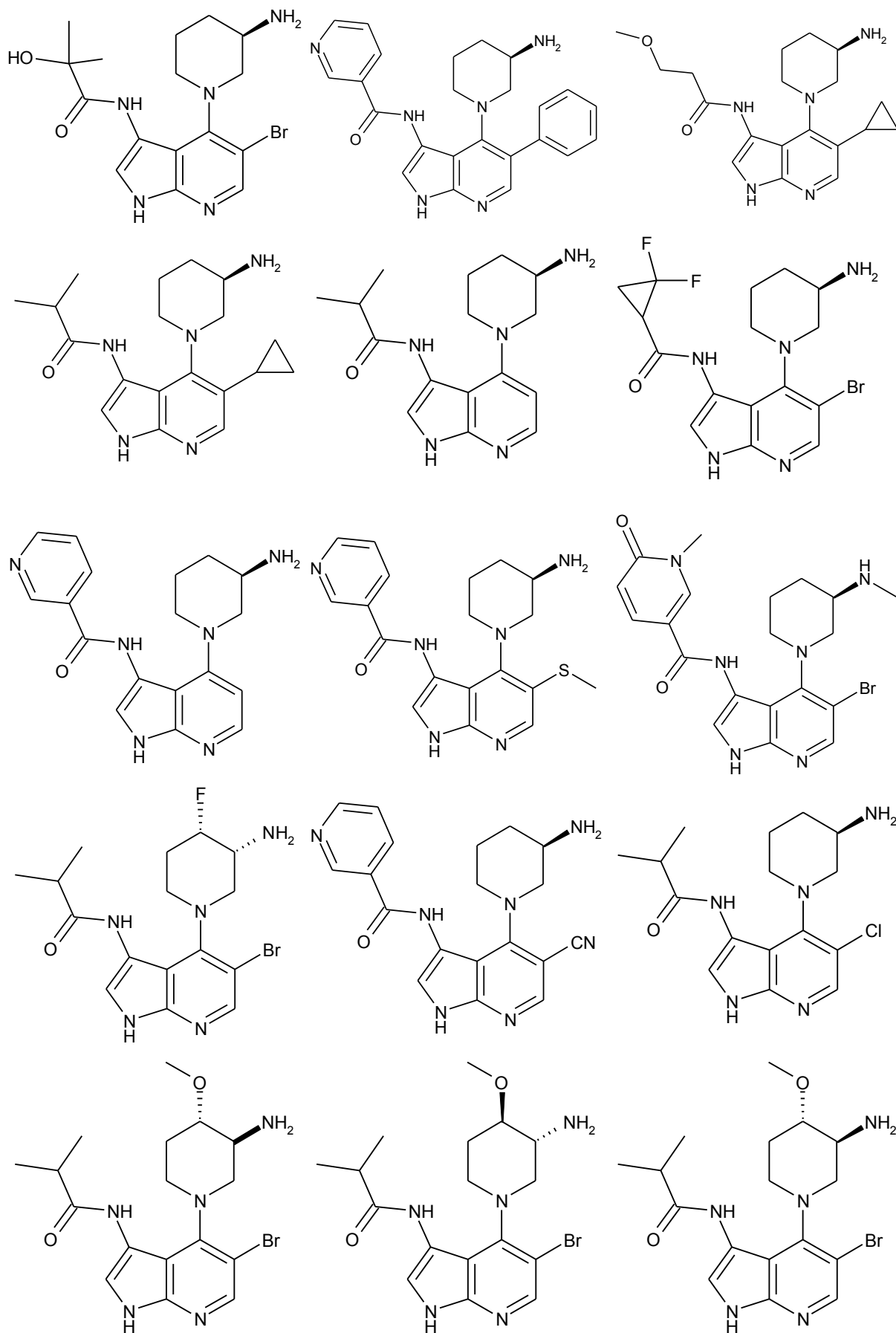


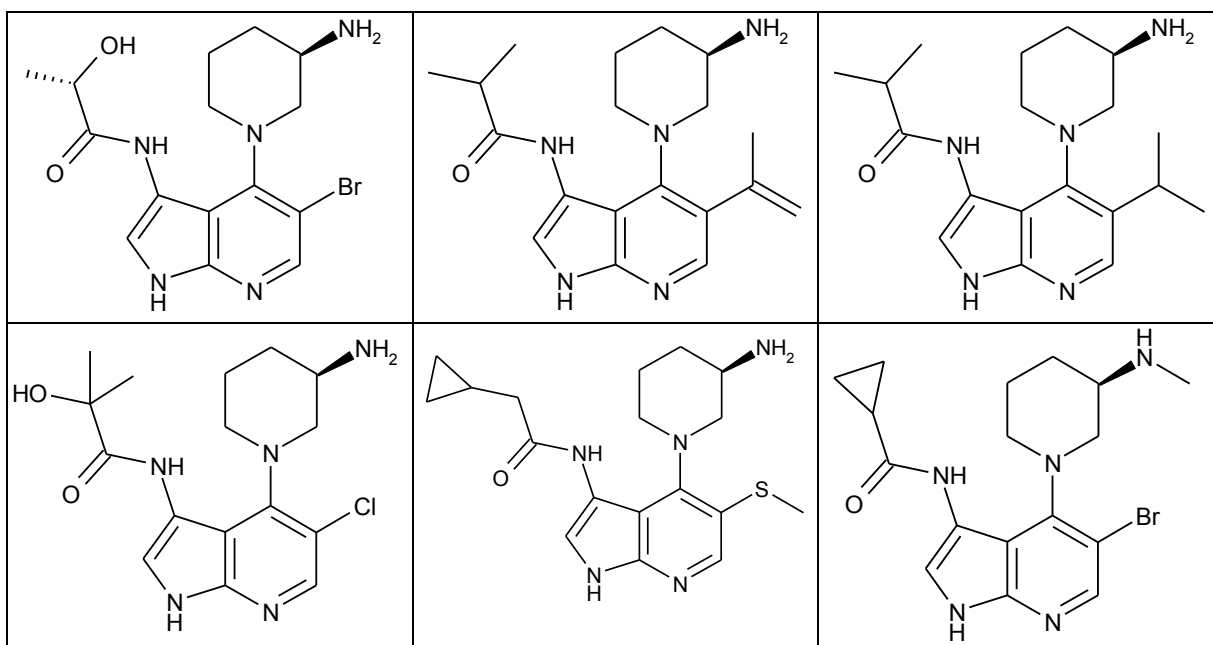
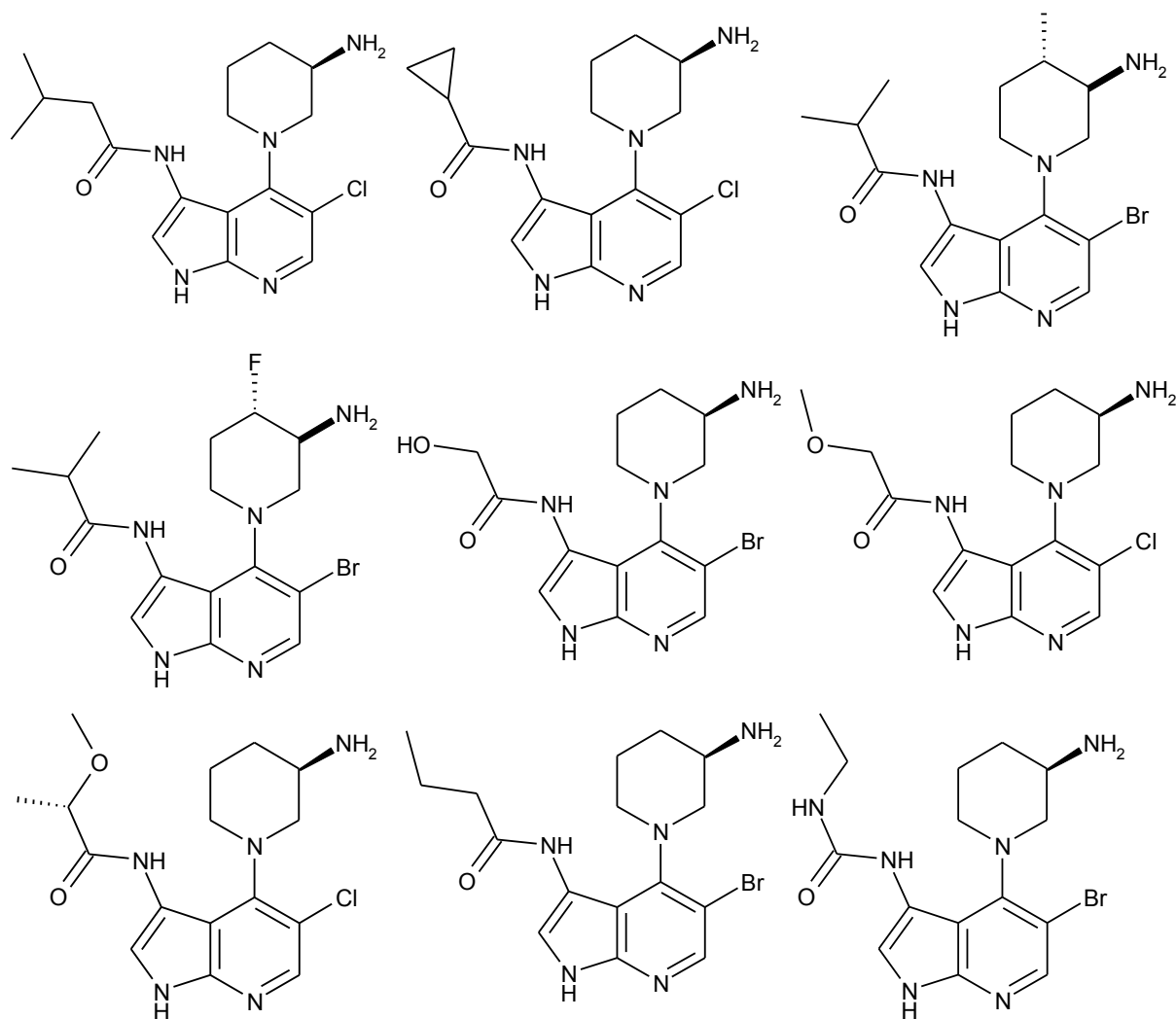


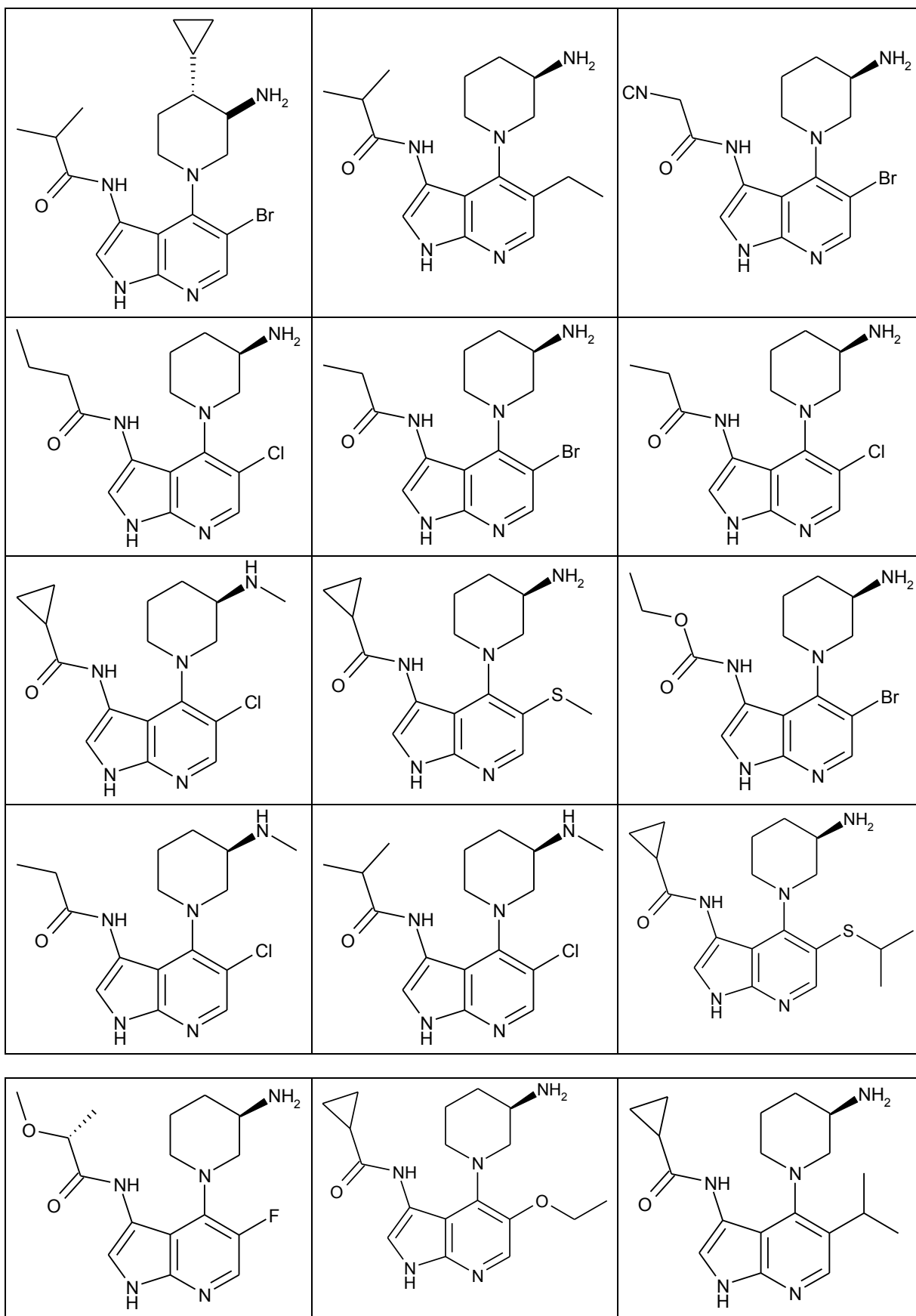


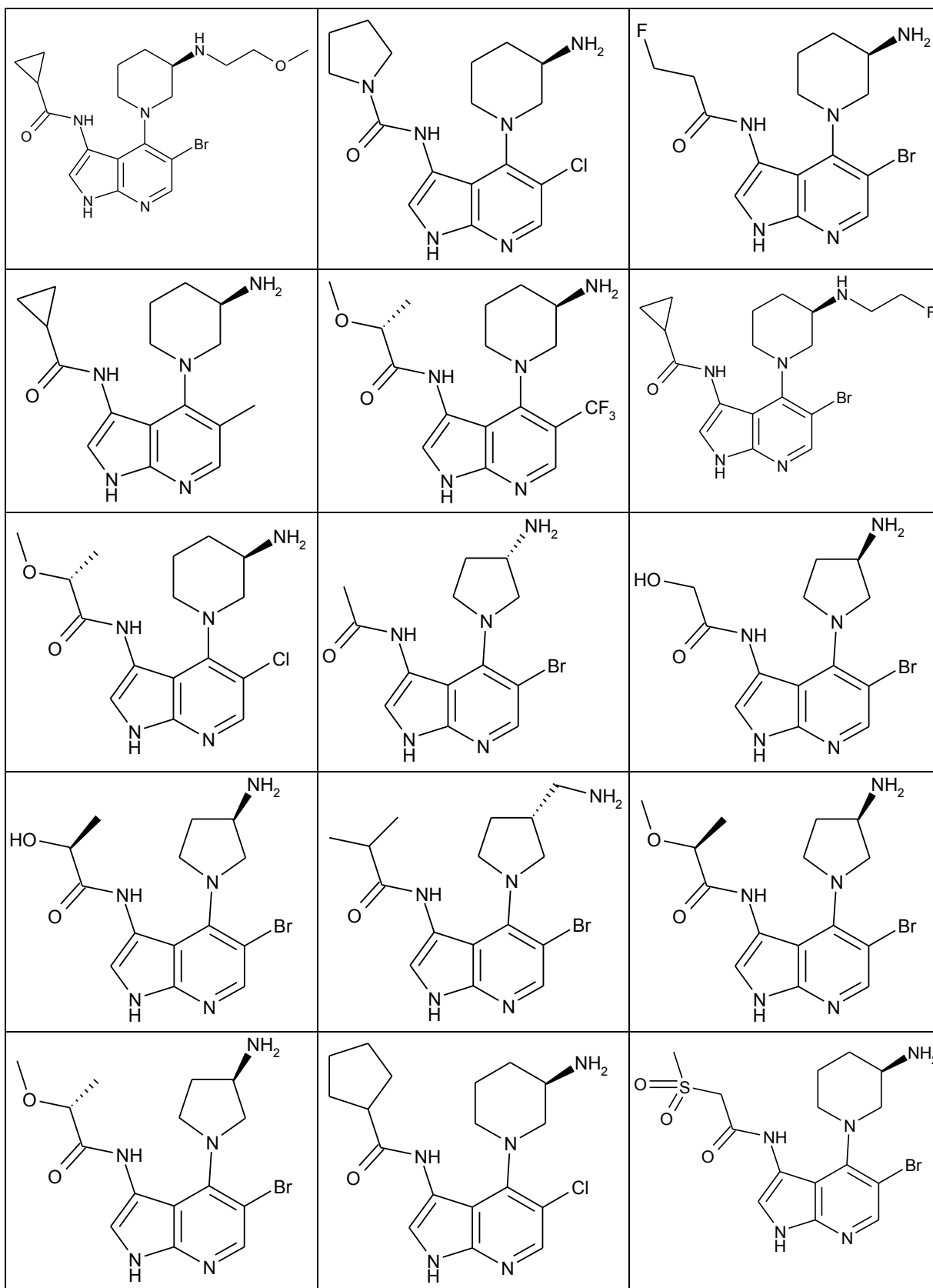


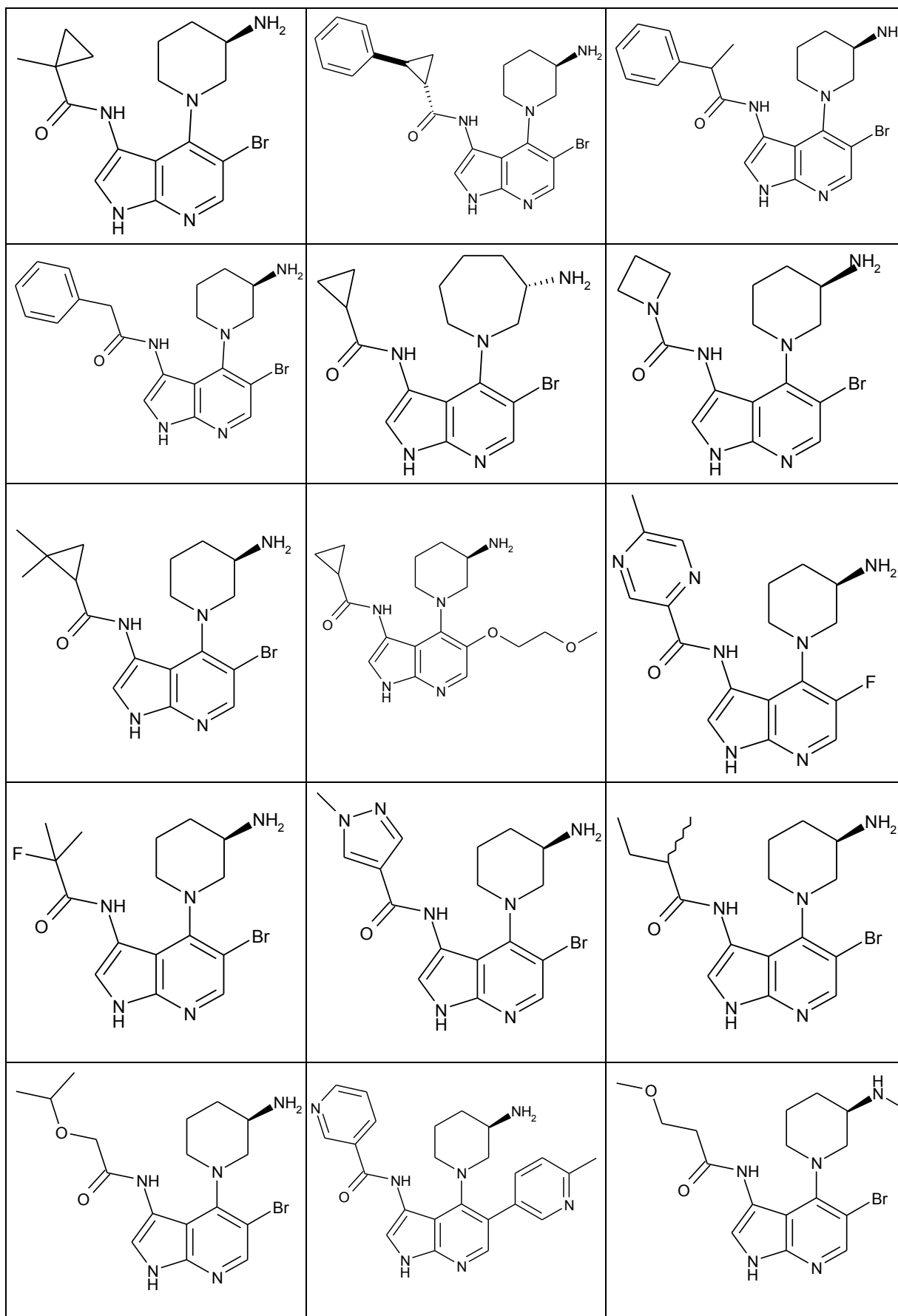


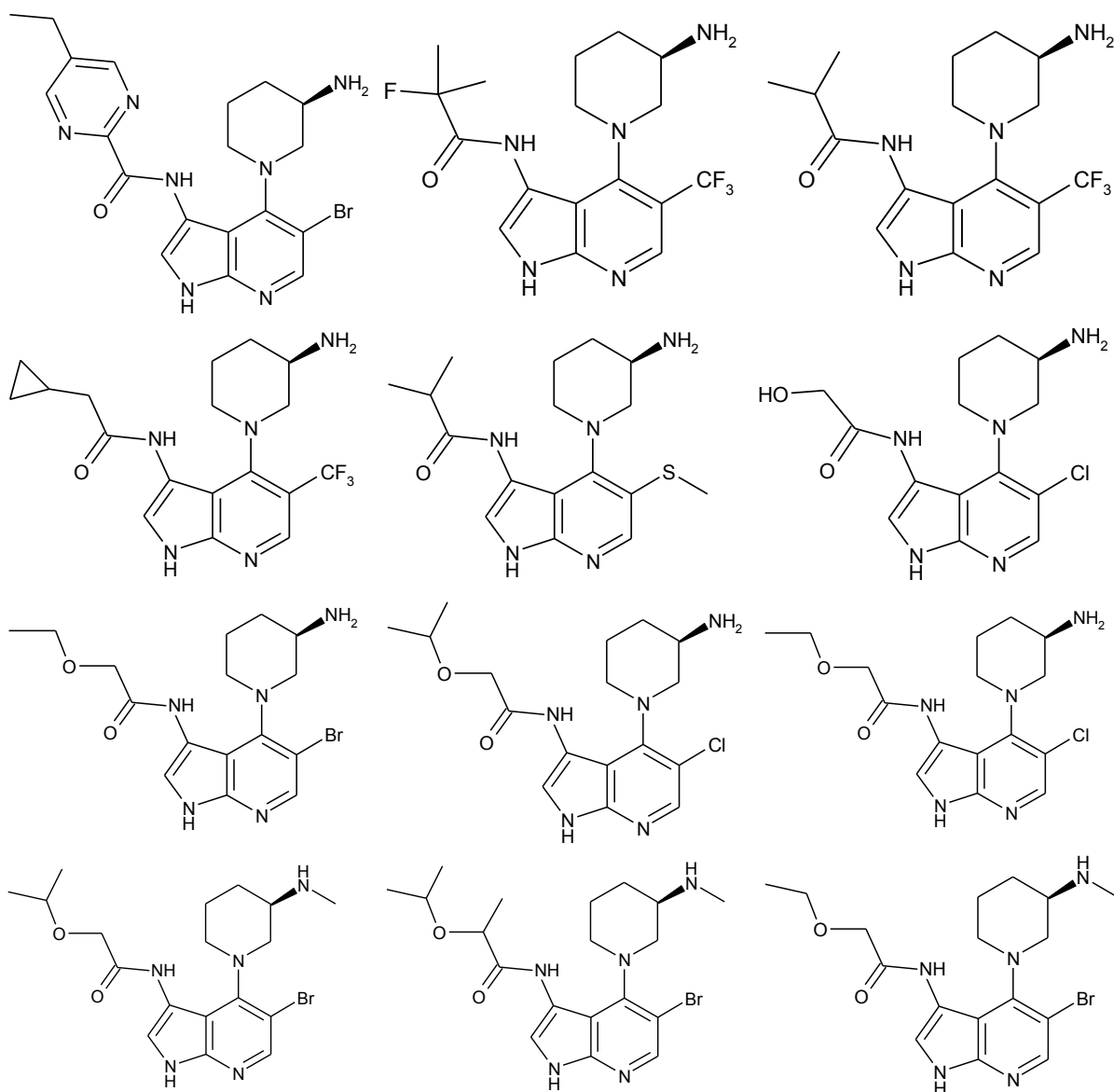
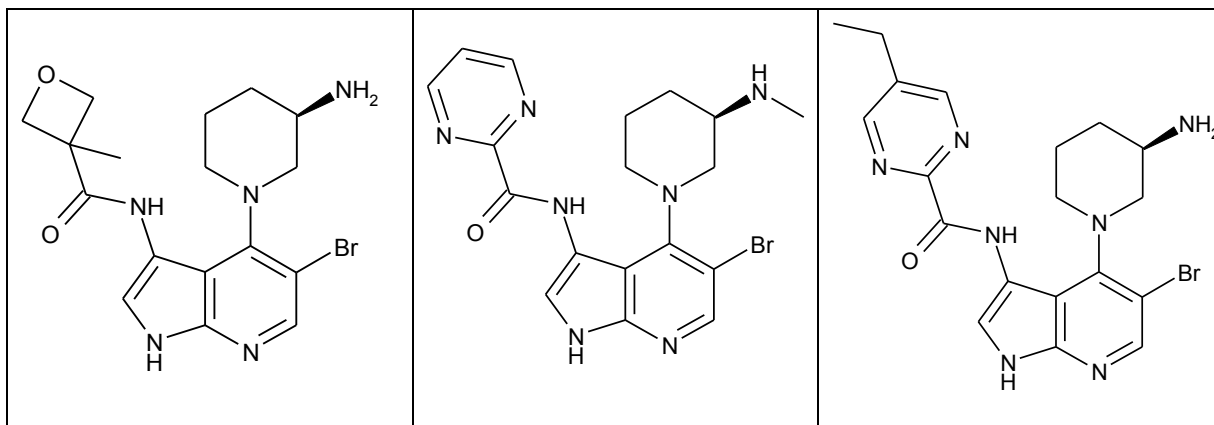


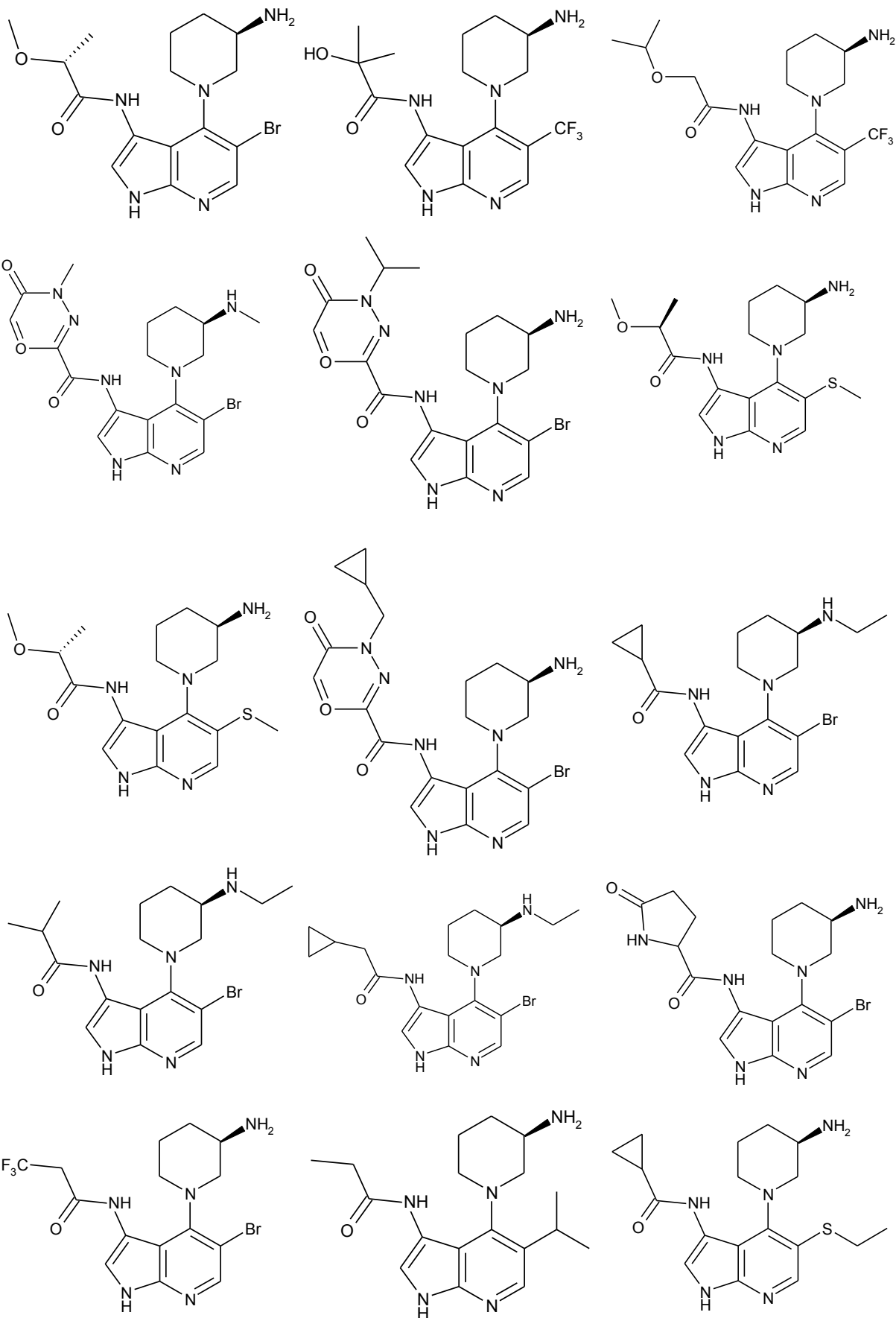


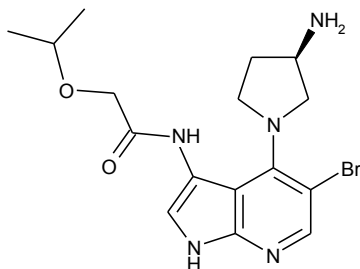
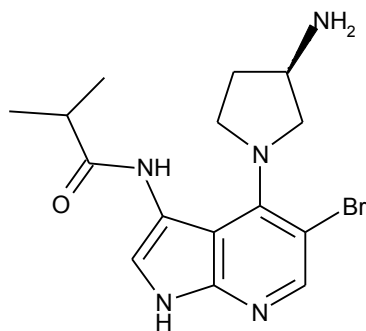
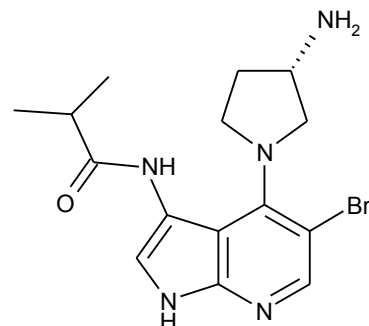
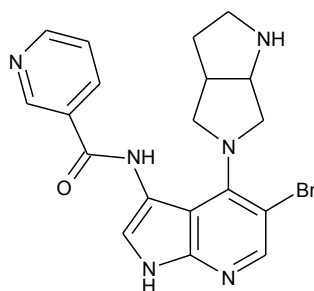
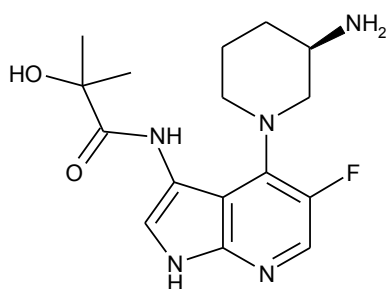
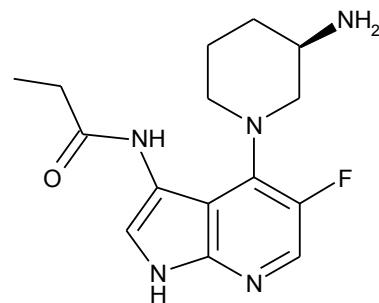
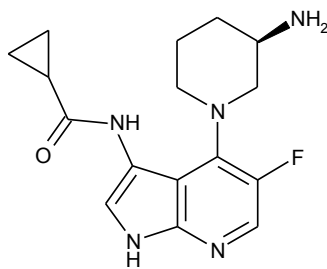
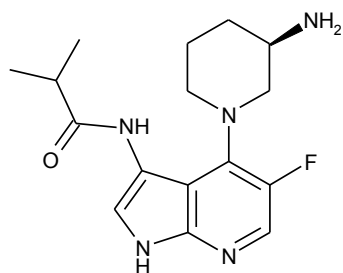




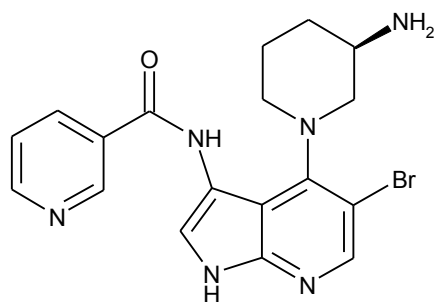






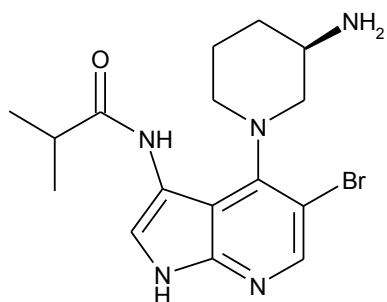


або її фармацевтично прийнятна сіль.
33. Сполука за п. 32, яка має структуру:



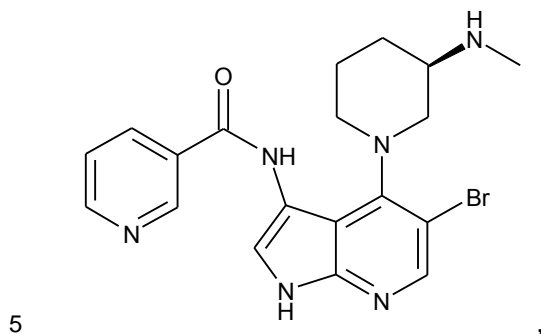
5

або її фармацевтично прийнятна сіль.
34. Сполука за п. 32, яка має структуру:

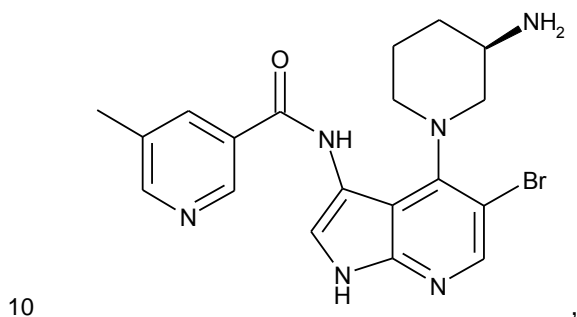


10

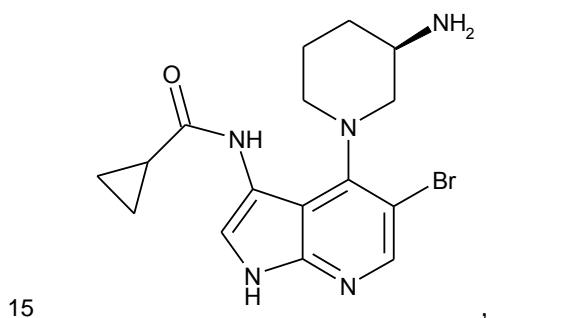
або її фармацевтично прийнятна сіль.
35. Сполука за п. 32, яка має структуру:



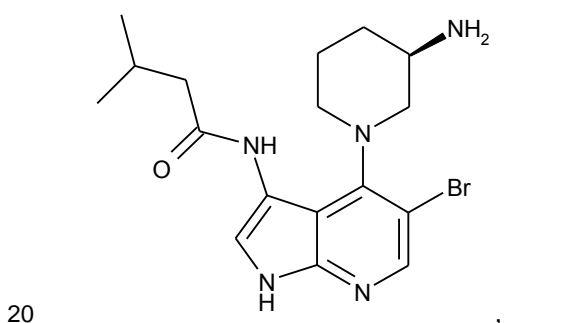
або її фармацевтично прийнятна сіль.
36. Сполука за п. 32, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.
37. Сполука за п. 32, яка має структуру:

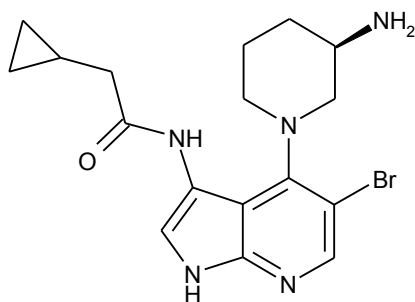


або її фармацевтично прийнятна сіль.
38. Сполука за п. 32, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

39. Сполука за п. 32, яка має структуру:



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
40. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.
41. Спосіб попередження або лікування захворювання або розладу, що модулюється СНК1, який **відрізняється** тим, що передбачає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі.
- 10 42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що захворювання є раком.
43. Спосіб за п. 41 або 42, який **відрізняється** тим, що додатково вводять агент, який пошкоджує ДНК.
44. Спосіб за п. 43, який **відрізняється** тим, що агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.
- 15 45. Спосіб попередження або лікування раку, який **відрізняється** тим, що включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-32 окремо або в комбінації з однією або більше додатковими сполукам, які мають протиракові властивості.
- 20 46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що додаткова сполука являє собою агент, який пошкоджує ДНК.
47. Спосіб за п. 46, який **відрізняється** тим, що агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.
- 25 48. Спосіб лікування гіперпроліферативного захворювання у ссавця, який **відрізняється** тим, що передбачає введення ссавцю терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі.
49. Спосіб за п. 48, який **відрізняється** тим, що гіперпроліферативне захворювання є раком.
- 30 50. Спосіб за п. 48 та 49, який **відрізняється** тим, що також вводиться агент, який пошкоджує ДНК.
51. Спосіб за п. 50, який **відрізняється** тим, що агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.
- 35 52. Сполука за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі, яку використовують для застосування в терапії захворювання або розладу, модульованого СНК1 і/або СНК2.
53. Сполука за п. 52, терапія додатково включає введення агента, який пошкоджує ДНК.
54. Сполука за п. 53, де агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.
- 40 55. Сполука за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, яку застосовують для лікування гіперпроліферативного захворювання.
56. Сполука за п. 55, де гіперпроліферативне захворювання є раком.
57. Сполука за п. 55 та 56, лікування якою додатково передбачає введення агента, який пошкоджує ДНК.
- 45 58. Сполука за п. 57, де агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломід, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.
59. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання.
- 50 60. Застосування за п. 59, при якому гіперпроліферативне захворювання є раком.

61. Застосування за п. 59 або 60, при якому лікування додатково передбачає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

62. Застосування за п. 61, при якому агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломіду, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.

63. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі у виробництві лікарського засобу для застосування як інгібітора CHK1 для лікування пацієнта, який одержує протиракову терапію.

64. Застосування за п. 63, при якому лікування також передбачає застосування агента, який пошкоджує ДНК.

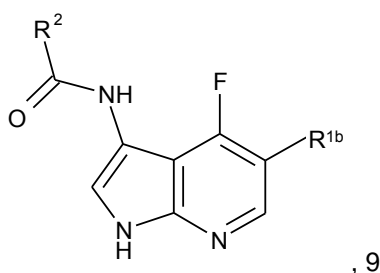
65. Застосування за п. 64, при якому агент, який пошкоджує ДНК, вибраний з групи, яка складається з гемцитабіну, іринотекану, темозоломіду, капецитабіну, камптотецину, цисплатину, aRa-C та 5-фторурацилу.

66. Фармацевтична композиція, містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі, для лікування гіперпроліферативного захворювання.

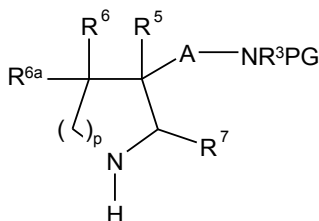
67. Фармацевтична композиція, містить сполуку за будь-яким з пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятні солі, для застосування при лікуванні раку.

68. Спосіб одержання сполуки Формули I, який передбачає:

(a) реакцію сполуки Формули 9:

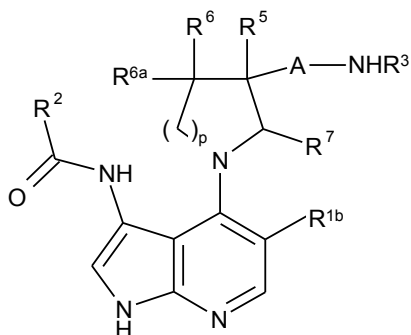


де R^{1b} є галогеном, CF_3 та $-O(C_1-C_6\text{алкіл})$, де алкіл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж галогену, CN, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3\text{алкіл})$ та NR^eR^f ; R^2 вибраний з-поміж C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-NH(C_1-C_6\text{алкіл})$, заміщеного або частково незаміщеного C_3-C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1-C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6\text{алкіл})$, $-S(C_1-C_6\text{алкіл})$, NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1-C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3\text{алкіл})$ та NR^gR^h ; R^c та R^d незалежно вибрані з-поміж водню та C_1-C_3 алкілу, або R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^e та R^f незалежно вибрані з-поміж водню та C_1-C_3 алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з-поміж водню та C_1-C_3 алкілу; та R^i являє собою C_1-C_3 алкіл; з відповідним чином заміщеним аміном формули:

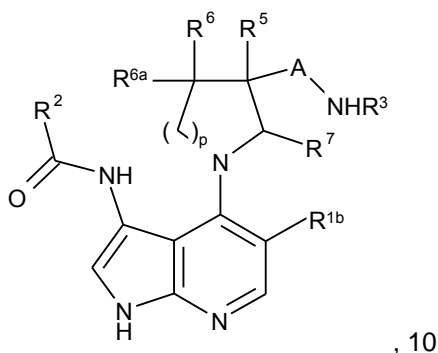


де A вибраний з-поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з-поміж водню або C_1-C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3\text{алкіл})$ або C_3-C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з-поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1-C_3 алкілу та циклопропілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне

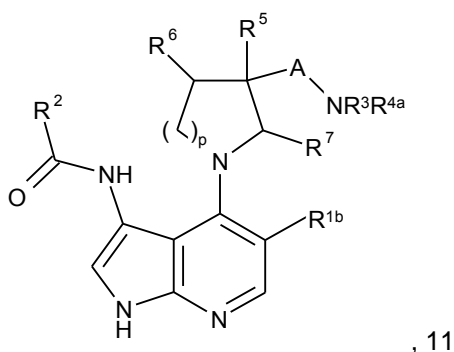
кільце; R^{6a} вибраний з-поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 є воднем, або A являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a є воднем, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце; R^b є воднем або відсутній; p дорівнює 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як Boc, CBz, бензил або R^4 , де R^4 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом, або R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце); з одержанням сполуки Формули 10:



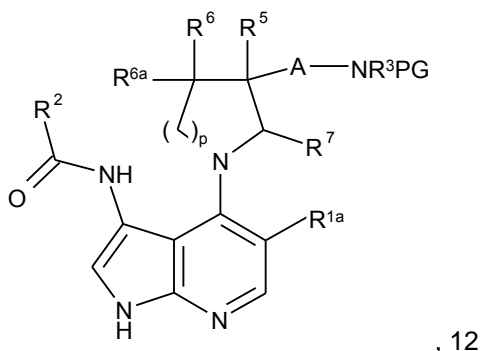
(б) алкілування сполуки Формули 10:



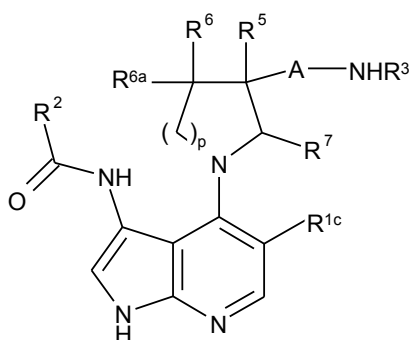
де R^{1b} є галогеном, CF_3 , $-O(C_1-C_6$ алкіл), де алкіл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) та NR^cR^d ; R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл), заміщеного або частково незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) та NR^gR^h ; R^c та R^d незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу, або R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^e та R^f незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл; A вибраний з-поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або A являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з-поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1 - C_3 алкілу та циклопропілу, або A представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^{6a} вибраний з-поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 є воднем, або A являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a є воднем, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце; R^b є воднем або відсутній; та p дорівнює 0, 1, 2 або 3; з одержанням сполуки Формули 11:



- де R^{4a} являє собою C_1 - C_4 алкіл;
 5 (в) перетворення сполуки Формули 12:

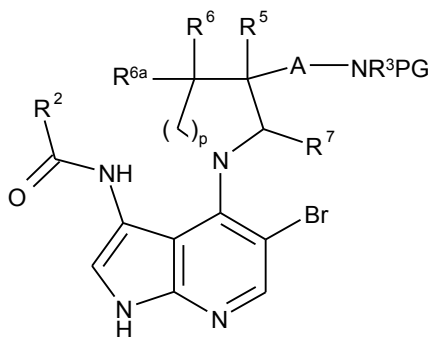


- де R^{1a} є галогеном або OH; R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1-C_6$ алкіл), $-NH(C_1-C_6$ алкіл),
 10 заміщеного або частково незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково
 незаміщеного 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарилу, 8-10-членного
 біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного
 гетероарилу, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково
 15 заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком
 фенілу, арилу або гетероарилу), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1 - C_6 алкілу, $-$
 $O(C_1-C_6$ алкіл), $-S(C_1-C_6$ алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або
 більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1-C_3$ алкіл) та
 NR^gR^h ; R^e та R^f незалежно вибрані з водню та C_1 - C_3 алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з водню
 та C_1 - C_3 алкілу; R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл; А вибраний з-поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3
 20 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1-C_3$ алкіл) або
 C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b
 являють собою водень, і R^3 та R^5 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-
 членне кільце; R^6 вибраний з-поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1 - C_3 алкілу та циклопропілу, або А
 представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 разом з атомами, до яких вони
 25 приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з-поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 є воднем,
 або А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-
 або 6-членне кільце; R^a є воднем, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a разом з атомами, до яких вони
 приєднані, утворюють ароматичне 5- або 6-членне кільце; R^b є воднем або відсутній; р дорівнює
 30 0, 1, 2 або 3; та PG являє собою захисну групу (таку як трет-бутоксикарбоніл, або п-
 метоксибензил);
 на сполуку Формули 15:



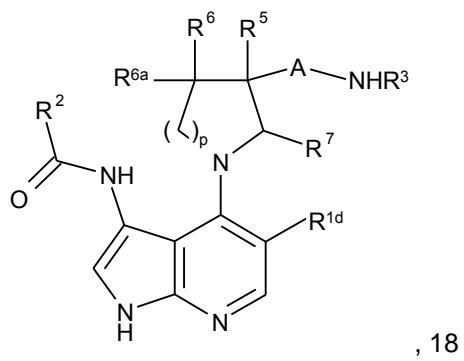
, 15

- де R^{1c} являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, феніл або 5- або 6-членний гетероарил, де алкіл, циклоалкіл, феніл або гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж галогену, CN, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^cR^d ; і R^c та R^d незалежно вибрані з водню та C_1 - C_3 алкілу, або R^c та R^d , разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; та (г) перетворення сполуки Формули 16:



, 16

- де R^2 вибраний з-поміж C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-NH(C_1$ - C_6 алкіл), заміщеного або частково незаміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, фенілу, заміщеного або частково незаміщеного 4-6-членного гетероциклу, 5- або 6-членного гетероарила, 8-10-членного біциклічного арилу, 8-10-членного біциклічного гетероциклу та 8-10-членного біциклічного гетероарила, де алкіли, циклоалкіл, феніл, гетероцикли, гетероарили та арил необов'язково заміщені однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, оксо (за винятком фенілу, арилу або гетероарила), CF_3 , циклопропілу, циклопропілметилу, $-SO_2R^i$, C_1 - C_6 алкілу, $-O(C_1$ - C_6 алкіл), $-S(C_1$ - C_6 алкіл), NR^eR^f та фенілу, де феніл необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з-поміж OH, CN, галогену, CF_3 , C_1 - C_3 алкілу, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) та NR^gR^h ; R^e та R^f незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; R^g та R^h незалежно вибрані з-поміж водню та C_1 - C_3 алкілу; R^i являє собою C_1 - C_3 алкіл; А вибраний з-поміж одинарного зв'язку або CR^aR^b ; R^3 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом; R^5 вибраний з-поміж водню та CH_3 , або А являє собою CR^aR^b , R^a та R^b являють собою водень, і R^3 та R^5 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^6 вибраний з-поміж водню, F, OH, $-OCH_3$, C_1 - C_3 алкілу та циклопропілу, або А представлено прямим зв'язком, R^{6a} є воднем, і R^3 та R^6 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце; R^{6a} вибраний з-поміж водню, F, OH та CH_3 ; R^7 є воднем, або А являє собою CR^aR^b , і R^3 та R^7 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце; R^a є воднем, або R^4 та R^b відсутні, і R^3 та R^a разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне ароматичне кільце; R^b є воднем або відсутній; р дорівнює 0, 1, 2 або 3; PG являє собою захисну групу, таку як Boc, CBz, бензил або R^4 ; та R^4 вибраний з-поміж водню або C_1 - C_4 алкілу, необов'язково заміщеного OH, F, $-O(C_1$ - C_3 алкіл) або C_3 - C_6 циклоалкілом, або R^3 та R^4 , разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце;
- на сполуку Формули 18:



де R^{1d} є воднем або -S(C₁-C₆алкіл).

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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