



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97816** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 05046</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Жанг Чао (CN/US),</b> <b>Жанг Джяжонг (CN/US),</b> <b>Ібрахім Прабха Н. (US),</b> <b>Артіс Дін Р. (US),</b> <b>Бремер Раян (US),</b> <b>Ву Гуоксян (US),</b> <b>Жу Хонгяо (US),</b> <b>Неспі Маріка (IT/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.11.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ПЛЕКСІКОН, ІНК.,</b> 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.03.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/860,749</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/062795 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA [US]), 14.07.2005 WO 2006/009755 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; HURT CLARENCE R [US]; ZHANG), 26.01.2006 WO 2006/009797 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; HURT CLARENCE R [US]; ZHANG), 26.01.2006 WO 2007/013896 A (PLEXXIKON INC [US]; ZHANG CHAO [CN]; ZHANG JIAZHONG [CN]; IBRAHIM PRAB), 01.02.2007 WO 2007/106236 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARNOLD WILLIAM D [US]; BOUNAUD PIERRE [US]), 20.09.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.11.2006</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.07.2009, Бюл.№ 14</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.03.2012, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2007/085289, 20.11.2007</b>	

**(54) СПОЛУКИ, ЩО МОДУЛЮЮТЬ АКТИВНІСТЬ C-FMS І/АБО C-KIT, І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Одержані сполуки, які мають активність щодо рецептора тирозинкінази c-kit і c-fms. Також описані композиції, які використовуються для лікування c-kit-опосередкованого захворювання або стану і c-fms-опосередкованого захворювання або стану, і їх застосування.

**UA 97816 C2**



[0001] Пріоритет цієї заявки заявлений в попередній заявці Сполучених Штатів № 60/860,749, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Fms і/або c-Kit, і їх застосування", яка подана 22 листопада 2006, і є залежною від патентної заявки Сполучених Штатів № 11/435,381, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Fms і/або c-Kit, і їх застосування", яка подана 16 травня 2006, яка походить від попередньої заявки Сполучених Штатів № 60/682,063, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Kit, і їх застосування", яка подана 17 травня 2005, попередньої заявки Сполучених Штатів № 60/682,051, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Fms, і їх застосування", яка подана 17 травня 2005, попередньої заявки Сполучених Штатів № 60/682,042, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Fms і/або c-Kit, і їх застосування", яка подана 17 травня 2005, попередньої заявки Сполучених Штатів № 60/692,750, що має назву "Сполуки, що модулюють активність c-Fms і/або c-Kit, і їх застосування", яка подана 22 червня 2005 і попередньої заявки Сполучених Штатів № 60/692,960, що має назву "Сполуки і способи модулювання кінази, і їх призначення", яка подана 22 червня 2005, всі з яких включені сюди як посилення у всій їх повноті і для всіх цілей.

[0002] Цей винахід стосується лігандів для c-kit та c-fms, а також способів їх застосування. Наведена інформація призначена виключно для полегшення розуміння предмету читачем. Жодні дані, а також посилення на джерела, наведені у цій заявці, не є частиною рівня техніки для даного винаходу. Кожне джерело, цитоване у цій заявці, включене у неї у повному об'ємі і для будь-якої цілі.

[0003] C-kit і c-fms є тирозинкіназами протеїну трансмембранного рецептора типу III (RPTK), які регулюють каскади трансдукції ключового сигналу, що контролюють ріст і проліферацію клітин. Обидва рецептори мають подібну структуру, яка включає п'ять позаклітинних доменів імуноглобуліну (IG), один трансмембранний домен і домен розщепленої цитоплазматичної кінази, відділений вставним сегментом кінази.

c-Fms

[0004] C-fms є членом родини генів, які були вперше виділені із штаму Сюзан МакДонах (Susan McDonough) вірусу саркоми котятчих. Клітинний прото-онкоген FMS (c-fms, клітинна саркома котятчих McDonough) кодує рецептор для фактора, що стимулює колонію макрофагів (M-CSF). C-fms має критичне значення для росту і диференціації лінії спадковості моноцитів-макрофагів, і при зв'язуванні M-CSF до позаклітинного домену c-fms, цей рецептор димеризується і транс-автофосфорилує цитоплазматичні тирозинові залишки.

[0005] M-CSF, впевне описаний Робінсоном (Robinson) і колегами (Blood. 1969, 33:396-9), є цитокіном, який контролює продукування, диференціацію і функціонування макрофагів. M-CSF стимулює диференціацію клітин-попередників до зрілих моноцитів і продовжує виживання моноцитів. Більше того, M-CSF посилює цитотоксичність, продукування супероксиду, фагоцитоз, хемотаксис і продукування вторинних цитокінів додаткових факторів у моноцитах і макрофагах. Приклади таких додаткових факторів включають фактор стимулювання колонії гранулоцитів (G-CSF), інтерлейкін-6 (IL-6) і інтерлейкін-8 (IL-8). M-CSF стимулює гематопоез, сприяє диференціації і проліферації клітин-попередників остеокластів і має значний вплив на метаболізм ліпідів. Більше того, M-CSF має значення для вагітності. Фізіологічно великі кількості M-CSF виробляються у плаценті, і вважається, що M-CSF відіграє суттєву роль у диференціації трофобластів (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67:109-22). Підвищені сироваткові рівні M-CSF на ранніх строках вагітності можуть брати участь в імунологічних механізмах, які відповідають за її збереження (Flanagan & Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

[0006] 3 c-fms і c-kit пов'язані два тромбоцитарні рецептори фактору росту, альфа (a same, pdgfra) і бета (pdgfrb) (PDGF). Ген, який кодує pdgfra, знаходиться на хромосомі 4ql 1-ql2 у тій самій ділянці хромосоми 4, що і онкоген, який кодує c-kit. Ці гени, які кодують pdgfra і c-fms, схоже, виникли із спільного гену-предка шляхом дуплікації генів, оскільки ці два гени з'єднані на хромосомі 5 один за одним. Вони орієнтовані один відносно одного за принципом голова-хвіст, при цьому 5-прайм екзон гену c-fms розташований лише на 500 bp від останнього 3-прайм екзону гену, що кодує pdgfra. Більшість стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту (GIST) мають активуючі мутації в c-kit, і більшість пацієнтів з GIST добре реагують на Gleevec, який інгібує c-kit. Heinrich et al. (Science 2003,299:708-10) довели, що приблизно 35% GIST, в яких відсутні мутації c-kit, мають внутрішньогенні активні мутації в гені, що кодує pdgfra, і що пухлини, які експресують c-kit або pdgfra не відрізняються в активуванні ними нижніх сигнальних проміжних ділянок і цитогенних змінах, пов'язаних з розростанням пухлини. Таким чином, мутації c-kit і pdgfra забезпечують альтернативні і взаємовиключаючі онкогенні механізми в GIST.

[0007] Подібним чином, зауваження, що продукування M-CSF, основного фактора росту макрофагів, посилюється в тканинах під час запалення вказує на роль c-fms в захворюваннях,

такий як наприклад, запальні захворювання. Більш конкретно, оскільки у випадку захворювань виявляються підвищені рівні M-CSF, модулювання активності c-fms може усунути захворювання, пов'язані з підвищеними рівнями M-CSF.

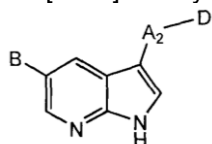
c-Kit

[0008] Рецептор c-kit Фактора стовбурових клітин (SCF) відіграє важливу роль у розвитку меланоцитів і мастоцитів, ембріональних і гематопоетичних клітин. Фактор стовбурових клітин (SCF) є протеїном, що кодується локусом S1, і називається "kit лігандом" (KL) та фактором росту мастоцитів (MGF) на основі біологічних властивостей, що використовуються для його ідентифікації (описано в Tsujimura, Pathol Int 1996, 46:933-938; Loveland, et al., J. Endocrinol 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., Clin Immunol 1997, 100:435-440; Broudy, Blood 1997, 90:1345-1364; Pignon, Dermatol Cell Ther 1997, 39:114-116; і Lyman, et al., Blood 1998, 91:1101-1134.). У цьому описі під аббревіатурою SCF мається на увазі фізіологічний ліганд для c-kit.

[0009] SCF синтезується як трансмембранний протеїн з молекулярною масою 220 або 248 Дальтон, залежно від альтернативного сплайсингу мРНК для кодування екзону 6. Більший протеїн може протеолітично відщеплюватися з утворенням розчинного, глікозильованого протеїну, який нековалентно димеризується. Як розчинна, так і мембранно зв'язана форми SCF можуть зв'язуватися з c-kit і активувати його. Наприклад, у шкірі SCF переважно експресується фібробластами, кератиноцитами і ендотеліальними клітинами, які модулюють активність меланоцитів і мастоцитів, що експресують c-kit. У кістках стромальні клітини кісткового мозку експресують SCF і регулюють гематопоез c-kit-експресуючих стовбурових клітин. У шлунково-кишковому тракті кишкові епітеліальні клітини експресують SCF і впливають на інтерстиціальні клітини Кахала та інтраепітеліальні лімфоцити. У яєчках суспензії і зернисті клітини експресують SCF, який регулює сперматогенез через взаємодію з c-kit на ембріональних клітинах.

[0010] Представлений винахід стосується сполук активних щодо c-kit, c-fms, або щодо c-kit і c-fms одночасно. Відповідно до одного з аспектів винаходу було виявлено, що у випадку лікування захворювань, чутливих до ефективної кількості модулятора або c-kit, або c-fms, що застосовуються окремо, ефективність лікування може бути підвищена, якщо такі сполуки є одночасно подвійними інгібіторами c-kit і c-fms. В іншому аспекті представленого винаходу, сполуки активні щодо c-fms, c-kit, або і c-fms, і c-kit також є активними щодо одного або більше TrkA, TrkB і HGK. Зокрема, винахід забезпечує сполуки Формули II і всі їх субгенеричні формули (наприклад, Формули IIa, IIb, IIc, IIg і IIp), Формули III або додаткові сполуки, як описано в синтетичних прикладах, також як і способи використання таких сполук, як описано нижче. Таким чином, винахід забезпечує способи використання сполук, які можуть застосовуватися для терапії і/або профілактики захворювань, в яких має місце модуляція c-kit та c-fms окремо, або одночасна модуляція як c-kit, так і c-fms, або включає один або більше TrkA, TrkB і HGK на додаток до c-fms, c-kit, або і c-fms, і c-kit.

[0011] Сполуки Формули II, що мають наступну структуру:

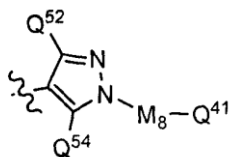
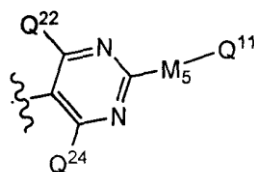
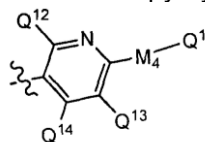


Формула II

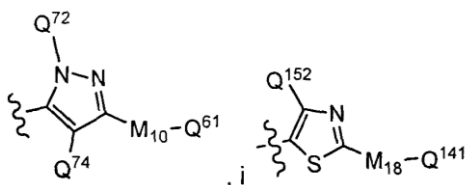
її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

D має структуру, що вибирають з групи, яка містить







в якій  $\xi$  вказує місце приєднання D до A<sub>2</sub> Формули II;

A<sub>2</sub> є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-;

В вибирають з групи, що містить водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, -SR<sup>41</sup>, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, -C(O)NR<sup>39</sup>R<sup>41</sup>, -C(O)R<sup>41</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>R<sup>41</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як B, або як замісники нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

M<sub>4</sub> є -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, або -NR<sup>39</sup>C(O)-;

M<sub>5</sub>, M<sub>10</sub> і M<sub>18</sub> вибирають з групи, що містить зв'язок, -NR<sup>39</sup>-, -S-, -O-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)-, -SCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -CH(R<sup>40</sup>)NR<sup>39</sup>-, -NR<sup>39</sup>C(O)-, і -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

M<sub>8</sub> вибирають з групи, що містить зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-, і -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Q<sup>1</sup>, Q<sup>11</sup>, Q<sup>41</sup>, Q<sup>61</sup>, і Q<sup>141</sup> є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить -OR<sup>41</sup>, -SR<sup>41</sup>, -S(O)R<sup>41</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як замісник Q<sup>1</sup>, Q<sup>11</sup>, Q<sup>41</sup>, Q<sup>61</sup>, або Q<sup>141</sup>, або як замісник нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

Q<sup>12</sup> є фтор, хлор або -CF<sub>3</sub>;

Q<sup>13</sup> і Q<sup>14</sup> є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

Q<sup>22</sup>, Q<sup>24</sup>, Q<sup>62</sup>, і Q<sup>54</sup> незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NR<sup>44</sup>R<sup>44</sup>, -OR<sup>44</sup>, і -SR<sup>44</sup>, однак, за умови, що принаймні один з Q<sup>22</sup> і Q<sup>24</sup> і принаймні один з Q<sup>52</sup> і Q<sup>54</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

Q<sup>74</sup> і Q<sup>152</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NR<sup>44</sup>R<sup>44</sup>, -OR<sup>44</sup>, або -SR<sup>44</sup>; Q<sup>72</sup> є водень, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

R<sup>39</sup> в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить водень і нижчий алкіл;

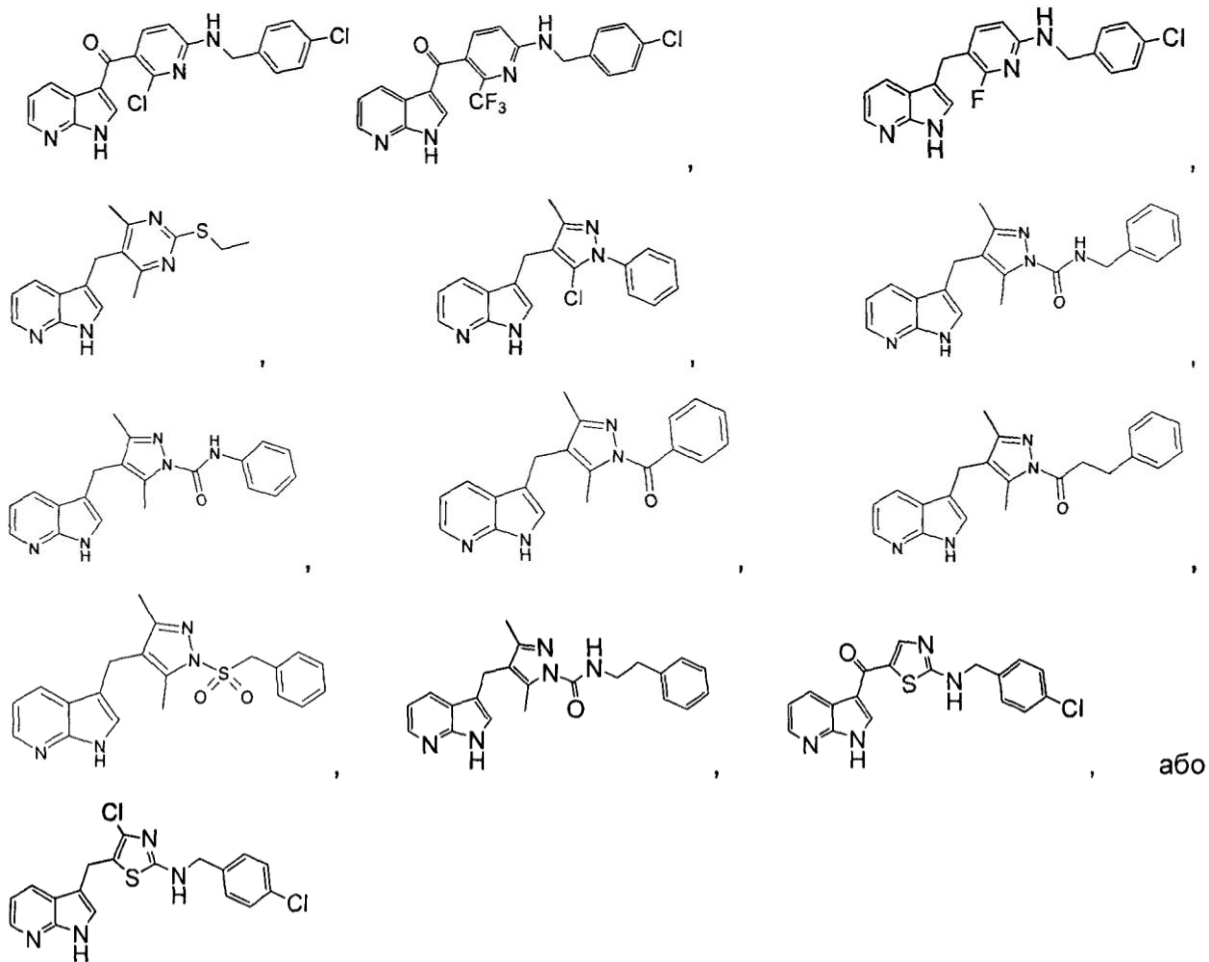
R<sup>40</sup> вибирають з групи, що містить нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

R<sup>41</sup> в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як R<sup>41</sup> або як замісники нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R<sup>42</sup> в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий

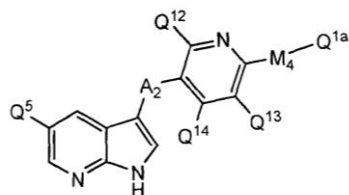
алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, і циклоалкіламіно, і де гетероциклоалкіл і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, -CN, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; і

- 5 кожен  $R^{44}$  є, незалежно, водень, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл; однак, за умови, що сполука не є



10

[0012] В одному з втілень, сполука Формули II має структуру відповідно до наступної субгенеричної структури, Формула IIa,



Формула IIa,

її солі, проліки, таутомери і ізомери,

15

де:

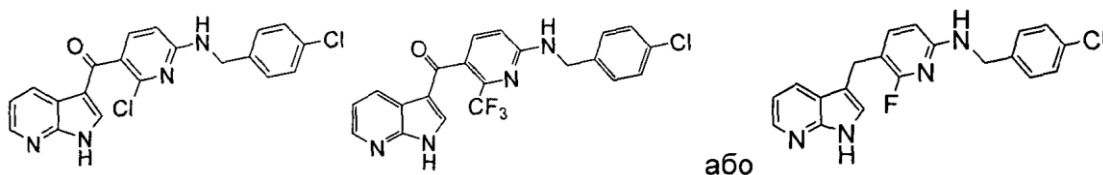
$Q^{1a}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>;

20

$Q^5$  є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>; і

$A_2$ ,  $M_4$ ,  $Q^{12}$ ,  $Q^{13}$ ,  $Q^{14}$  і  $R^{41}$  є такими як визначено для Формули II;

однак, за умови, що сполука не є



5 [0013] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-CH_2-$  і  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ . В одному з втілень  $A_2$  є  $-C(O)-$  і  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ . В одному з втілень  $A_2$  є  $-C(O)-$  і  $M_4$  є  $-NHC(O)-$ . В одному з втілень  $A_2$  є  $-CH_2-$  і  $M_4$  є  $-NHC(O)-$ .

10 [0014] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ,  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ,  $Q^5$  є  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкіл, фтор, хлор, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень.

15 [0015] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-C(O)-$ ,  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ,  $Q^5$  є  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкіл, фтор, хлор, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень.

20 [0016] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-C(O)-$ ,  $M_4$  є  $-NHC(O)-$ ,  $Q^5$  є  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкіл, фтор, хлор, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень.

25 [0017] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ,  $M_4$  є  $-NHC(O)-$ ,  $Q^5$  є  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкіл, фтор, хлор, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень.

[0018] В одному з втілень, на додаток до будь-якого з втілень Формули IIa вище,  $R^{41}$  є  $R^{42}$ .

30 [0019] В одному з втілень, на додаток до будь-якого з втілень Формули IIa вище,  $Q^{1a}$  є феніл або піридиніл, де феніл або піридиніл є заміщеними 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси і трифторметокси;  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ; і  $Q^5$  є  $-CN$ , фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси. В одному з втілень, на додаток до будь-якого з втілень Формули IIa вище,  $Q^{1a}$  є феніл монозаміщений хлором, переважно в 4-положенні,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ; і  $Q^5$  є  $-CN$ , фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси. В одному з втілень, на додаток до будь-якого з втілень Формули IIa,  $Q^{1a}$  є піридин-3-іл монозаміщений метилом, метокси, трифторметилом, дифторметокси або трифторметокси, переважно в 6-положенні;  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ;  $Q^5$  є  $-CN$ , фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси.

45 [0020] В одному з втілень сполуки Формули IIa,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ;  $Q^{1a}$  є феніл або піридиніл, де феніл або піридиніл є заміщеними 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси і трифторметокси;  $Q^5$  є водень, фтор, хлор, метил, метокси, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси,  $-CN$ , або 1-метил-1H-піразол-4-іл;  $Q^{12}$  є фтор або хлор; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень. В одному з втілень,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ;  $Q^{1a}$  є феніл монозаміщений хлором, переважно в 4-положенні;  $Q^5$  є водень, хлор, метил, метокси, або  $-CN$ ;  $Q^{12}$  є фтор або хлор; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень. В одному з втілень,  $A_2$  є  $-CH_2-$ ;  $M_4$  є  $-NHCH_2-$ ;  $Q^{1a}$  є піридин-3-іл монозаміщений метилом, метокси, трифторметилом,

дифторметокси або трифторметокси, переважно в 6-положенні;  $Q^5$  є водень, хлор, метил, метокси, -CN, або 1-метил-1H-піразол-4-іл;  $Q^{12}$  є фтор або хлор; і  $Q^{13}$  і  $Q^{14}$  є водень.

[0021] В одному з втілень сполуки Формули IIa, сполуку вибирають з групи, що містить:

(4-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]амін (P-0132),

(4-Хлорбензил)-[6-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0161),

[6-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0174),

[6-Хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0176),

{6-Хлор-5-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0179),

[5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0186),

[6-Фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0187),

[6-Фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0188),

3-{2-Хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0232),

[6-Хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0233),

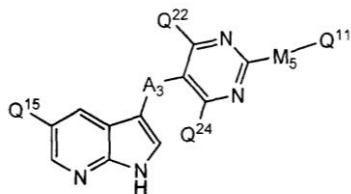
[6-Хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0234),

[6-Фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0378),

[5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0379), і

її солі, проліки, таутомери і ізомери.

[0022] В одному з втілень, сполука Формули II має структуру відповідно до наступної субгенеричної структури, Формула IIb,



Формула IIb,

її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

$A_3$  є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-;

$Q^{15}$  є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>; і

$M_5$ ,  $Q^{11}$ ,  $Q^{22}$ ,  $Q^{24}$ , і  $R^{41}$  є такими як визначено для Формули II.

[0023] В одному з втілень сполуки Формули IIb,  $M_5$  є -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)- або -NR<sup>39</sup>C(O)-;  $A_3$  є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-, переважно -CH<sub>2</sub>-;  $Q^{11}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, і -OR<sup>42</sup>;  $Q^{15}$  є водень, -CN, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, і -OR<sup>42</sup>; і  $Q^{22}$  і  $Q^{24}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл, переважно водень, фтор, хлор, або -CF<sub>3</sub>, більш переважно і  $Q^{22}$ , і  $Q^{24}$  є водень; де  $R^{42}$  є таким як визначено для Формули II.

[0024] В одному з втілень сполуки Формули IIb,  $M_5$  є -NHCH<sub>2</sub>-;  $A_3$  є -CH<sub>2</sub>-;  $Q^{11}$  є феніл або гетероарил, де феніл або гетероарил є необов'язково заміщеними 1 або 2 замісниками, що

вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;  $Q^{15}$  є водень, -CN, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, і фторзаміщений нижчий алкокси;  $Q^{22}$  і  $Q^{24}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл, переважно водень, фтор, хлор, або -CF<sub>3</sub>, більш переважно  $Q^{22}$ , і  $Q^{24}$  є водень.

[0025] В одному з втілень сполуки Формули IIb,  $M_5$  є -NHCH<sub>2</sub>-;  $A_3$  є -CH<sub>2</sub>-;  $Q^{11}$  є феніл заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, метил, фторзаміщений метил, метокси і фторзаміщений метокси;  $Q^{15}$  є водень, -CN, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, переважно водень або хлор;  $Q^{22}$  і  $Q^{24}$  є водень.

[0026] В одному з втілень сполуки Формули IIb, сполуку вибирають з групи, що містить:

(4-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0260),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін (P-0261),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0262),

(2-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0263),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0264),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,4-дифторбензил)амін (P-0265),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилбензил)амін (P-0266),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,5-дифторбензил)амін (P-0267),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-трифторметилбензил)амін (P-0268),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-5-трифторметилбензил)амін (P-0289),

(2-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0291),

(2,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0292),

(2-Хлор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0293),

(3-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0294),

(3,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0295),

(2-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0300),

(2-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0301),

[5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0302),

[5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін (P-0303),

(5-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0304),

(2,4-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0305),

(2,4-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0306),

(4-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0307),

[5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилбензил)амін (P-0308),

(2-Фтор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0309),

(2,5-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0310),

(3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0311),

(2-Дифторметоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0312),

(2,3-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0313),

(4-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0314),

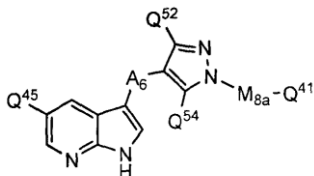
(5-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0315),

(2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0316),

(5-Хлор-2-метилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0317),  
 (5-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0318),  
 (2-Фтор-4-трифторметилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін  
 (P-0319),  
 5 (4-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін  
 (P-0320),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)амін  
 (P-0390),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-  
 10 трифторметилбензил)амін (P-0391),  
 (3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-  
 0392),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-3-  
 трифторметилбензил)амін (P-0393),  
 15 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-4-  
 трифторметилбензил)амін (P-0394),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,3-дифторбензил)амін (P-  
 0395),  
 (2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-  
 20 0396),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін  
 (P-0402),  
 (2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0407),  
 (2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-  
 25 0408), і

її солі, проліки, таутомери і ізомери.

[0027] В одному з втілень, сполука Формули II має структуру відповідно до наступної субгенеричної структури, Формула IIe,



Формула IIe,

її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

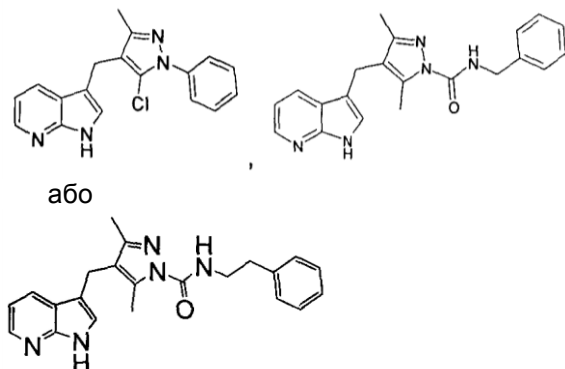
A<sub>6</sub> є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-;

M<sub>8a</sub> є -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)-, або -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Q<sup>45</sup> є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  
 35 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або  
 гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи,  
 яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>; і

Q<sup>41</sup>, Q<sup>52</sup>, Q<sup>54</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, і R<sup>41</sup> є такими як визначено для Формули II;

однак, за умови, що сполука не є



[0028] В одному з втілень сполуки Формули IIe, M<sub>8a</sub> є -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-, або  
 -C(O)NR<sup>39</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; A<sub>6</sub> є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-, переважно -CH<sub>2</sub>-; Q<sup>41</sup> є арил або гетероарил, де арил

або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{42}$ ,  $-NR^{42}R^{42}$ , і  $-OR^{42}$ ;  $Q^{45}$  є водень,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

5 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{42}$ ,  $-NR^{42}R^{42}$ , і  $-OR^{42}$ ; і  $Q^{52}$  і  $Q^{54}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл, переважно  $Q^{52}$  і  $Q^{54}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, метил, або  $-CF_3$ ; де  $R^{42}$  є таким як визначено для Формули II.

10 [0029] В одному з втілень сполуки Формули IIe,  $M_{8a}$  є  $-C(O)NHCH_2-$ ,  $-C(O)NHCH(CH_3)-$  або  $-C(O)NH(CH_2)_2-$ ;  $A_6$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ , переважно  $-CH_2-$ ;  $Q^{41}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, метил, фторзаміщений метил, метокси і фторзаміщений метокси;  $Q^{45}$  є водень,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений

15 нижчий алкокси, переважно водень або хлор; і  $Q^{52}$  і  $Q^{54}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл, переважно  $Q^{52}$  і  $Q^{54}$  є метилами.

[0030] В одному з втілень сполуки Формули IIe, сполуку вибирають з групи, що містить:

- 3-(1-Бензил-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-0133),  
 2-[3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-іл]-1-феніл-етанон (P-0134),  
 20 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-метоксибензиламід (P-0135),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-хлорбензиламід (P-0136),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-фторбензиламід (P-0137),  
 25 3-[3,5-Диметил-1-(5-трифторметил-фуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-0138),  
 3-[3,5-Диметил-1-(5-метил-ізоксазол-3-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-0139),  
 30 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-хлорбензиламід (P-0140),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-метокси-феніл)етил]амід (P-0141),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 3-метоксибензиламід (P-0142),  
 35 3-[3,5-Диметил-1-[4-метил-2-(4-трифторметил-феніл)тіазол-5-ілметил]-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-0143),  
 3-[3,5-Диметил-1-(4-метил-2-феніл-тіазол-5-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-0144),  
 40 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-метоксибензиламід (P-0145),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(2,4-дихлорфеніл)етил]амід (P-0146),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0147),  
 45 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(2-фторфеніл)етил]амід (P-0148),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти ((S)-1-феніл-етил)амід (P-0149),  
 50 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 3-фторбензиламід (P-0150),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (P-0151),  
 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-метилбензиламід (P-0152),  
 55 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-метилбензиламід (P-0153),  
 4-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0157),

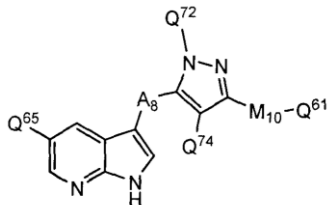
4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (P-0158),

4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти 4-хлорбензиламід (P-0159),

5 4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти [(S)-1-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0160), і

її солі, проліки, таутомери і ізомери.

[0031] В одному з втілень, сполука Формули II має структуру відповідно до наступної субгенеричної структури, Формула IIg,



10 Формула IIg,

її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

A<sub>8</sub> є -CH<sub>2</sub>-, або -C(O)-;

15 Q<sup>65</sup> є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>; і

M<sub>10</sub>, Q<sup>61</sup>, Q<sup>72</sup>, Q<sup>74</sup> і R<sup>41</sup> є такими як визначено для Формули II.

20 [0032] В одному з втілень сполуки Формули IIg, M<sub>10</sub> є -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>- або -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; A<sub>8</sub> є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-, переважно -CH<sub>2</sub>-; Q<sup>61</sup> є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, і -OR<sup>42</sup>; Q<sup>65</sup> є водень, -CN, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, і -OR<sup>42</sup>; і Q<sup>74</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл, де R<sup>42</sup> є таким як визначено для Формули II.

30 [0033] В одному з втілень сполуки Формули IIg, M<sub>10</sub> є -NHCH<sub>2</sub>-; A<sub>8</sub> є -CH<sub>2</sub>-; Q<sup>61</sup> є феніл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, дифторметокси або трифторметокси; Q<sup>65</sup> є водень, фтор, -CN, або 1-метил-піразол-4-іл; Q<sup>72</sup> є нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл; і Q<sup>74</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл. В одному з втілень, M<sub>10</sub> є -NHCH<sub>2</sub>-; A<sub>8</sub> є -CH<sub>2</sub>-; Q<sup>61</sup> є 4-фторфеніл; Q<sup>65</sup> є водень, хлор, -CN, або 1-метил-піразол-4-іл; Q<sup>72</sup> є метил або етил; і Q<sup>74</sup> є водень або хлор.

[0034] В одному з втілень, сполуку Формули IIg вибирають з групи, що містить:

[1-етил-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0165),

(4-Фторбензил)-[1-метил-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]амін (P-0169),

40 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0170),

(4-Фторбензил)-{1-метил-5-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил]-1Н-піразол-3-іл}-амін (P-0180),

(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-[2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-іл]-метанон (P-0184),

45 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1-етил-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0185),

3-[5-(4-Фторбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0191),

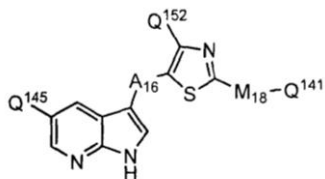
50 (3-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]амін (P-0410),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(2,5-дифторбензил)амін (P-0411), і

її солі, проліки, таутомери і ізомери.



[0035] В одному з втілень, сполука Формули II має структуру відповідно до наступної субгенеричної структури, Формула IIр,



Формула IIр,

її солі, проліки, таутомери і ізомери,

5

де:

$A_{16}$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ ;

$Q^{145}$  є водень,  $-CN$ ,  $-OR^{41}$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи,

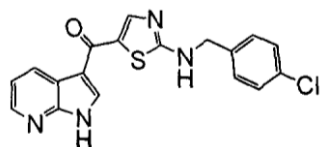
10

яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ;

$Q^{152}$  є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси; і

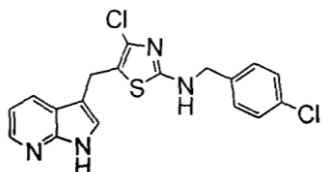
$M_{18}$ ,  $Q^{141}$ , і  $R^{41}$ , є такими як визначено для Формули II;

однак, за умови, що сполука не є



15

або



[0036] В одному з втілень сполуки Формули IIр,  $M_{18}$  є  $-NR^{39}CH_2-$  або  $-NR^{39}(CH_2)_2-$ ;  $A_{16}$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ , переважно  $-CH_2-$ ;  $Q^{141}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{42}$ ,  $-NR^{42}R^{42}$ , і  $-OR^{42}$ ;  $Q^{145}$  є водень,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{42}$ ,  $-NR^{42}R^{42}$ , і  $-OR^{42}$ ; і  $Q^{152}$  є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл; де  $R^{42}$  є таким як визначено для Формули II.

20

25

[0037] В одному з втілень сполуки Формули IIр,  $M_{18}$  є  $-NH-CH_2-$  або  $-NH-(CH_2)_2-$ , переважно  $-NH-CH_2-$ ;  $A_{16}$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ , переважно  $-CH_2-$ ;  $Q^{141}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеними 1 або 2 замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, і гетероциклоалкіл;  $Q^{145}$  є водень,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси, переважно водень,  $-CN$ , або хлор; і  $Q^{152}$  є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, або фторзаміщений нижчий алкіл, переважно водень або хлор, більш переважно хлор.

30

35

[0038] В одному з втілень, сполуку Формули II вибирають з групи, що містить:

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0156),

[4-Етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0162),

(4-Фторбензил)-[4-метил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0163),

40

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0164),

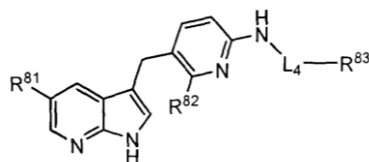
[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-2-ілметиламін (P-0167),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін (P-0168),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-0171),

- [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1,5-диметил-1Н-піразол-3-ілметил)амін (P-0172),  
 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0173),  
 5 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметил-2Н-піразол-3-ілметил)амін (P-0175),  
 [2-(4-Фторбензиламіно)тіазол-5-іл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанон (P-0177),  
 {2-[(4-Хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанон (P-0178),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-тіазол-2-ілметиламін (P-0189),  
 10 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0190),  
 Бензил-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0192),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-метоксибензил)амін (P-0193),  
 15 (4-Хлорбензил)-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0194),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0195),  
 20 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін (P-0196),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)амін (P-0197),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-2Н-піразол-3-ілметил)амін (P-0198),  
 25 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)амін (P-0199),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)амін (P-0200),  
 30 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метилтіазол-4-ілметил)амін (P-0201),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-метилтіазол-5-ілметил)амін (P-0202),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-хлорпіридин-2-ілметил)амін (P-0203),  
 35 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін (P-0204),  
 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)амін (P-0205),  
 40 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0206),  
 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0207),  
 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4,5-диметил-тіофен-2-ілметил)амін (P-0208),  
 45 [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметил-тіофен-3-ілметил)амін (P-0209),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-0231),  
 50 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0236),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін (P-0237),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-хлорпіридин-4-ілметил)амін (P-0238),  
 55 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1-етил-1Н-піразол-4-ілметил)амін (P-0239),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0240),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0241),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0242),  
 5 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-хлор-6-фторбензил)амін (P-0243),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-фенетиламін (P-0244),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-дифторбензил)амін (P-0245),  
 10 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0246),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0247),  
 (2-Хлорбензил)-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0248),  
 15 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метилбензил)амін (P-0249),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-хлор-4-фторбензил)амін (P-0250),  
 20 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0251),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)амін (P-0252),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3,5-дихлорпіридин-4-ілметил)амін (P-0253),  
 25 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0254),  
 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-0255),  
 30 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0290), і її солі, проліки, таутомери і ізомери.  
 [0039] Сполуки Формули III, що мають наступну структуру:



Формула III,

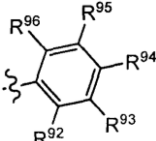
її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

$L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(R^{40})-$ ,  $-C(O)-$  або  $-C(O)NH-$ ;

$R^{81}$  вибирають з групи, що містить водень,  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

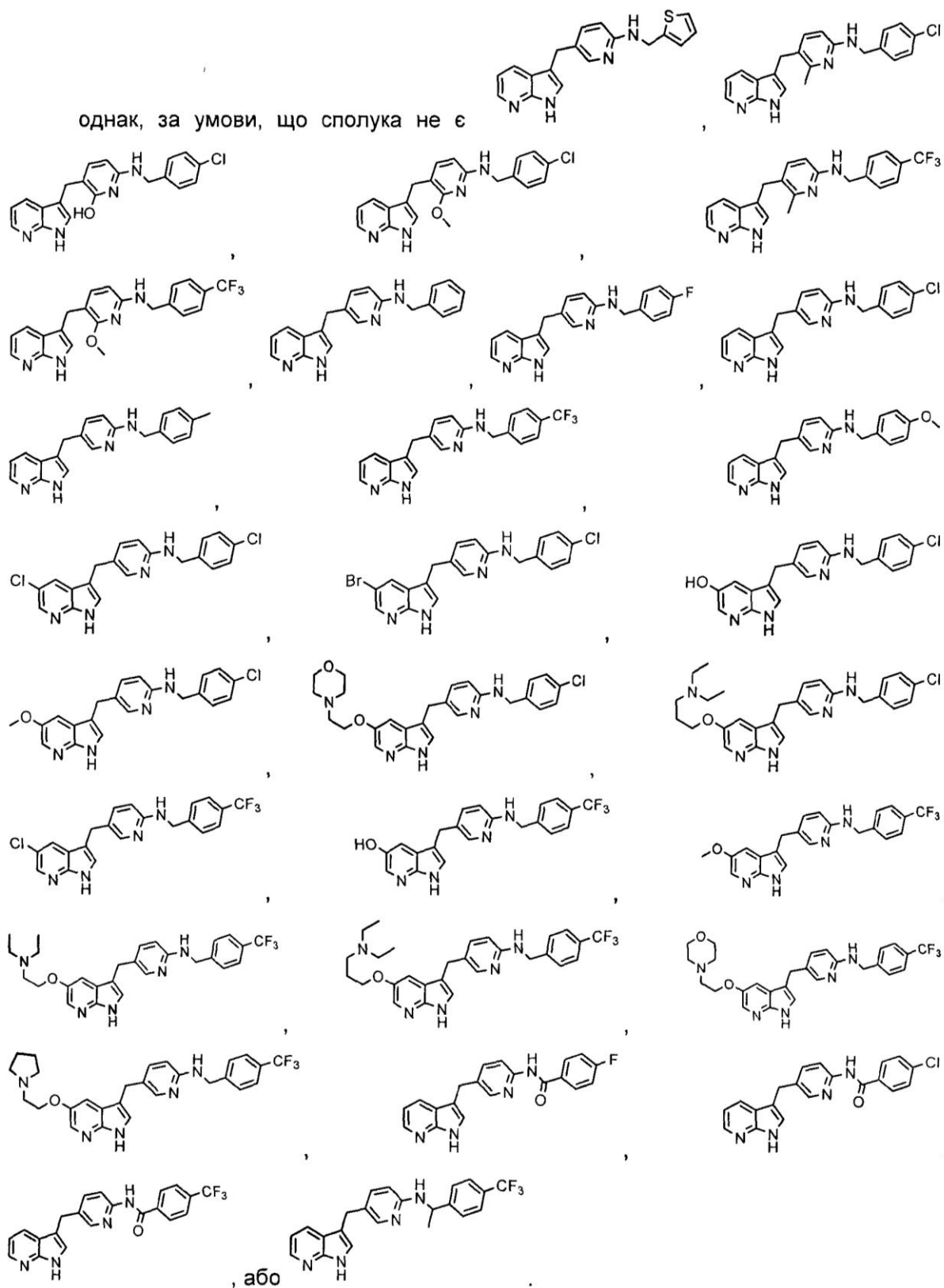
$R^{82}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{2-3}$  алкіл,  $OH$ ,  $C_{1-3}$  алкокси, і фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкокси;

$R^{83}$  є гетероциклоалкіл, гетероарил, або , в якій  $\xi$  вказує місце приєднання

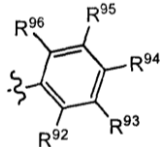
$R^{83}$  до  $L_4$  Формули III, де гетероциклоалкіл або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісників, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

$R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно,  $-NHS(O)_2R^{41}$ ,  $-NHC(O)R^{41}$ ,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

$R^{40}$  і  $R^{41}$  є такими як визначено для Формули II;

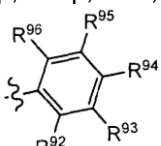


[0040] В одному з втілень сполуки Формули III,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  або  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень, фтор, хлор,  $-CN$ , нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або

фторзаміщений нижчий алкокси;  $R^{82}$  є водень;  $R^{83}$  є , де  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є,

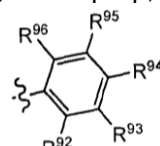
5 незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси, однак, за умови, що коли  $R^{94}$  є фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси, принаймні один з  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси.

[0041] В одному з втілень сполуки Формули III,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  або  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень, фтор, хлор,  $-CN$ , метил, або метокси, переважно водень, хлор,  $-CN$ , або метил;  $R^{82}$  є

водень;  $R^{83}$  є , де  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  і  $R^{96}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, метил,

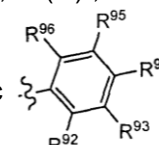
10 етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно водень, хлор, метил, трифторметил, метокси, етокси або трифторметокси, однак, за умови, що коли  $R^{94}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, принаймні один з  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси.

15 [0042] В одному з втілень сполуки Формули III,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ;  $R^{81}$  є фтор, хлор,  $-CN$ , метил, або

метокси, переважно хлор,  $-CN$ , або метил;  $R^{82}$  є водень;  $R^{83}$  є , де  $R^{94}$  є водень і  $R^{92}$ ,

$R^{93}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси.

[0043] В одному з втілень сполуки Формули III,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , або  $-CH(CH_3)-$ ,

20 переважно  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень або фтор;  $R^{82}$  є водень;  $R^{83}$  є , де  $R^{92}$  є

фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, хлор, метил, або трифторметил, і де  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є, незалежно, водень, фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно

25 водень або фтор. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , або  $-CH(CH_3)-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, метил, або трифторметил; і  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є водень. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , або  $-CH(CH_3)-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$  є фтор, хлор,

30 метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, метил, або трифторметил;  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є водень; і  $R^{93}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, хлор,

трифторметил або метокси, більш переважно фтор. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ , або  $-CH(CH_3)-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, метил, або трифторметил;  $R^{93}$ ,

35  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є водень; і  $R^{94}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, хлор, метил або трифторметил, більш переважно фтор. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-CH_2CH_2-$  або  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$ ,

40  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є водень;  $R^{93}$  є водень, фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно водень, фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси або трифторметокси більш переважно фтор, хлор, трифторметил або метокси; і  $R^{94}$  є водень, фтор або хлор; однак, за умови, що коли  $L_4$  є  $-C(O)-$  і  $R^{94}$  є фтор або хлор,  $R^{93}$  не є водень. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-CH_2CH_2-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  і  $R^{96}$  є водень;

і  $R^{93}$  є водень, фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси, дифторметокси або трифторметокси, переважно водень або фтор. В одному з втілень,  $L_4$  є  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень;  $R^{82}$  є водень;  $R^{92}$ ,  $R^{95}$ , і  $R^{96}$  є водень;  $R^{93}$  є фтор, хлор, метил, етил, трифторметил, метокси, етокси,

дифторметокси або трифторметокси, переважно фтор, хлор, трифторметил або метокси; і  $R^{94}$  є водень, фтор, або хлор.

[0044] В одному з втілень сполуки Формули III,  $R^{83}$  є піролідін, морфолін, піридин, піримідин, піразин, піразол, ізоксазол, імідазол або бензімідазол, де  $R^{83}$  є необов'язково заміщеним одним або більше замісників, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ , переважно де  $R^{83}$  є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що вибирають з фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси або циклоалкіламіно, більш переважно фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси або морфолін.

[0045] В одному з втілень сполуки Формули III,  $L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  або  $-C(O)-$ , переважно  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , або  $-C(O)-$ ;  $R^{81}$  є водень, фтор, хлор,  $-CN$ , нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси, переважно водень, хлор, метил або  $-CN$ ;  $R^{82}$  є водень; і  $R^{83}$  є піролідін, морфолін, піридин, піримідин, піразин, піразол, ізоксазол, імідазол або бензімідазол, де  $R^{83}$  є необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, що вибирають з фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси або циклоалкіламіно, переважно фтор, хлор, метил, трифторметил, метокси або морфолін.

[0046] В одному з втілень сполуки Формули III, сполуку вибирають з групи, що містить:  
 Піридин-3-ілметил-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0094),  
 (5-Метил-ізоксазол-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0095),  
 (2-Піролідін-1-іл-етил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0096),  
 [1-(4-метансульфоніл-феніл)етил]-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0097),  
 (2-Морфолін-4-іл-етил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0099),  
 3,4-Дихлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0100),  
 2-Хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0101),  
 2,5-Диметил-2H-піразол-3-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0102),  
 Тіофен-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0103),  
 2-Метокси-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0104),  
 N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0105),  
 Піразин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0106),  
 Піридин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0107),  
 6-Метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]нікотинамід (P-0108),  
 4-Фтор-3-метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0109),  
 5-Метил-піразин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0110),  
 3-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0111),  
 4-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід (P-0112),  
 N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметоксибензамід (P-0113),  
 N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід (P-0114),  
 3-Хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0115),  
 3,4-Дифтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0116),  
 2-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0117),  
 5-Фтор-2-метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0118),  
 2-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0119),  
 3-Метокси-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0120),  
 3-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0121),  
 3-Метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0122),  
 2-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0123),  
 ((P)-1-Феніл-етил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0125),  
 (3-Морфолін-4-іл-бензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0126),  
 [1-(2-Фторфеніл)етил]-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0127),  
 [2-(3-Фторфеніл)етил]-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0128),  
 (3-Хлорбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0129),

- (1-метил-1H-імідазол-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0130),  
 (1,5-Диметил-1H-піразол-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0131),  
 5 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0181),  
 [5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0182),  
 (3-Хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0183),  
 10 (2-Хлор-6-фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0210),  
 Фенетил-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0211),  
 (2,4-Дифторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0212),  
 (2-Фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0213),  
 (3-Бром-піридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0214),  
 15 (2-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0215),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0216),  
 (2-Метилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0217),  
 (1-Метил-1H-бензоімідазол-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0218),  
 20 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0219),  
 (1H-Бензоімідазол-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0220),  
 25 (2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0221),  
 (5-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0222),  
 (3-Фторпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0223),  
 (6-Метоксипіридин-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0224),  
 30 (4-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0225),  
 [5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0226),  
 (3,5-Дихлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0227),  
 35 (6-Морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0228),  
 (3-Фторпіридин-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0229),  
 (5-Фторпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0230),  
 40 (3-Хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0235),  
 3-{6-[(3-Хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0256),  
 3-{6-[(4-Хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0257),  
 45 Пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-{[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)амід (P-0258),  
 Пропан-1-сульфонової кислоти (3-{[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-2,4-дифторфеніл)амід (P-0259),  
 3-{6-[(4-Трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0269),  
 50 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0270),  
 3-{6-[(2-Фторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0271),  
 (2-Фторбензил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0272),  
 3-{6-[(6-Трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0273),  
 55 3-{6-[(2-Трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0274),  
 [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0275),

- [5-(5-Метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0276),  
 3-[6-(2,6-Дифторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0277),  
 5 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін (P-0278),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0279),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0280),  
 3-[6-(2-Хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0281),  
 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-  
 10 іл]амін (P-0282),  
 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін  
 (P-0283),  
 3-[6-[(6-Метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-  
 карбонітрил (P-0284),  
 15 (2-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-  
 іл]амін (P-0285),  
 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін  
 (P-0286),  
 3-[6-[(2-Метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-  
 20 карбонітрил (P-0287),  
 (2-Етоксibenзил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0288),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0296),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-  
 0297),  
 25 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,5-дифторбензил)амін (P-0298),  
 3-[6-(2,5-Дифторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-  
 0299),  
 3-[6-(2-Трифторметоксибензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-  
 карбонітрил (P-0321),  
 30 [5-(1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін (P-0322),  
 3-[6-(2-Етоксibenзиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-  
 0323),  
 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін  
 (P-0324),  
 35 [5-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-  
 0325),  
 [5-(5-Метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін  
 (P-0326),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0327),  
 40 (2-Хлорбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0328),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0329),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-  
 0330),  
 [5-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін  
 45 (P-0331),  
 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-  
 іл]амін (P-0332),  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0333),  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-  
 50 0334),  
 (2-Метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0336),  
 3-[6-(2-Метоксибензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-  
 0337),  
 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)амін (P-  
 55 0338),  
 3-[6-(2-Дифторметоксибензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-  
 карбонітрил (P-0339),  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0340),  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-  
 60 0341),



- (2,4-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0342),  
 (3-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0343),  
 (2-Фтор-4-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0344),  
 5 (4-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0345),  
 (3-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0346),  
 (2-Морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0347),  
 10 (4-Хлор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0348),  
 (2-Хлор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0349),  
 (2-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0350),  
 15 (2,3-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0351),  
 (2-Фтор-3-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0352),  
 Диметил-(5-{[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піримідин-2-іл)амін (P-0353),  
 20 (3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0354),  
 (5-Фторпіридин-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0355),  
 (3,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0356),  
 (2-Пропоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0357),  
 (2-Морфолін-4-іл-бензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0358),  
 25 (2-Хлор-3-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0359),  
 (2-Фтор-6-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0360),  
 [2-(2-Морфолін-4-іл-етокси)бензил]-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0361),  
 30 (2,3-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0362),  
 (2-Хлор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0363),  
 (2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0364),  
 (2-Фтор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0365),  
 35 (5-Фтор-2-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0366),  
 (2-Дифторметоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0367),  
 (2-Фтор-4-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0368),  
 [2-(3-Диметиламіно-пропокси)бензил]-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0369),  
 40 (2,6-Диметоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0370),  
 (2-Фтор-5-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0371),  
 (4-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0372).  
 45 (3-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0373),  
 (6-Циклопентилоксіпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0374),  
 (5-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0375),  
 50 [5-(1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[2-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-ілметил]амін (P-0376),  
 Пропан-1-сульфонової кислоти (2-фтор-3-{[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)амід (P-0377),  
 (2,5-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0380),  
 55 Піримідин-5-ілметил-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0381),  
 (5-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0382),  
 (2-Етилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0383),  
 2,2-Диметил-N-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піридин-2-іл)-пропіонамід (P-0384),  
 60 Метил-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піридин-2-іл)амін

(P-0385),

Метил-(5-([5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил)-піримідин-2-іл)амін (P-0386),

(2-Хлор-4-метансульфоніл-бензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0387),

5 Можливо буде доданий (P-0388),

(5-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0397),

Диметил-(3-([5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил)-піридин-2-іл)амін (P-0399),

10 (5-Хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0400),

(2-Метокси-піримідин-5-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0401),

[5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[6-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-ілметил]амін (P-0409),

15 1-(3-Фторфеніл)-3-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]сечовина (P-0412), і

її солі, проліки, таутомери і ізомери.

[0047] В одному з втілень, сполукою винаходу є:

(4-Хлорбензил)-[6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піридазин-3-іл]амін (P-0092),

(4-Морфолін-4-ілметилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0093),

(2-Метокси-етил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0098),

[4-Хлор-1-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-[1-(4-фторфеніл)-мет-(E)-иліден]амін (P-0166),

25 ((2,2-Дифтор-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0398); або

її солі, проліки, таутомери і ізомери.

[0048] У деяких втіленнях вищеописаних сполук, до таких сполук не включаються сполуки, де N (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарила), O або S служать зв'язком з атомом вуглецю, який також зв'язаний з N (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарила), O або S; або де N (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарила), O, C(S), C(O), або S(O)<sub>n</sub> (n є 0-2) служать зв'язком з атомом вуглецю алкену алкенільної групи або зв'язком з атомом вуглецю алкіну алкінільної групи; відповідно, у деяких втіленнях сполуки, які включають зв'язки так, як вказано нижче, не входять до об'єму правової охорони винаходу: -NR-CH<sub>2</sub>-NR-, -O-CH<sub>2</sub>-NR-, -S-CH<sub>2</sub>-NR-, -NR-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -S-CH<sub>2</sub>-O-, -NR-CH<sub>2</sub>-S-, -O-CH<sub>2</sub>-S-, -S-CH<sub>2</sub>-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)<sub>0-2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-S(O)<sub>0-2</sub>-, -S(O)<sub>0-2</sub>-C≡C-, -C≡C-S(O)<sub>0-2</sub>-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-, -C≡C-C(O)-, або -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)-, або -C(S)-C≡C-.

[0049] В посиланні на сполуки приведені тут, опис сполуки або групи сполук включає фармацевтично прийнятні солі таких сполук(и), пролікарських(ої) форм(и) і всіх стереоізомерів, якщо не вказано інше. У посиланні на сполуки Формули II, зрозуміло, що таке посилання включає сполуки Формул IIa, IIb, IIc, IIg і IIr і всі їх варіанти.

[0050] В іншому аспекті, винахід забезпечує способи лікування c-kit-опосередкованого захворювання або стану у тварини (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, які представляють господарську цінність, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки і коти), наприклад, захворювання або стану, яке характеризується аномальною активністю рецептора c-kit (наприклад, активністю кінази). Способи згідно з винаходом полягають у призначенні суб'єкту, який страждає або має ризик розвитку c-kit-опосередкованого захворювання або стану, ефективною кількістю сполуки Формули II або Формули III і всіх їх варіантів. Відповідно до одного з втілень c-kit-опосередковане захворювання вибране з групи, яка включає злоякісні пухлини, зокрема мастоцитома, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (GISTs), гліобластома, астроцитома, нейробластома, карцинома жіночих статевих шляхів, саркома нейроектодермального походження, колоректальна карцинома, преінвазивний рак, неоплазія Шванівських клітин, пов'язана з нейрофіброматозом, гостра мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, мастоцитоз, меланома і мастоцитарні пухлини у собак, а також запальні захворювання, які включають такі захворювання, як астма, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запалення кишечника, відторгнення імплантату і гіпереозинофілія.

[0051] У відповідному аспекті сполуки Формули II або Формули III і всі їх варіанти можуть застосовуватися для одержання лікарського засобу для лікування c-kit-опосередкованого захворювання або стану, вибраного з групи, яка включає злоякісні пухлини, зокрема мастоцитома, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (GISTs), гліобластома, астроцитома, нейробластома, карцинома жіночих статевих шляхів, саркома нейроектодермального походження, колоректальна карцинома, преінвазивний рак, неоплазія Шванівських клітин, пов'язана з нейрофіброматозом, гостра мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, мастоцитоз, меланома і мастоцитарні пухлини у собак, а також запальні захворювання, які включають такі захворювання, як астма, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запалення кишечника, відторгнення імплантату і гіпереозинофілія.

[0052] В іншому аспекті, винахід стосується способів лікування c-fms-опосередкованого захворювання або стану у тварини (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, мисливські та спортивні тварини, тварини, які представляють господарську цінність, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки і коти), наприклад, захворювання або стану, який характеризується аномальною c-fms активністю (наприклад, активністю кінази). Способи згідно з винаходом полягають у призначенні суб'єкту, який страждає або має ризик розвитку c-fms-опосередкованого захворювання або стану, ефективної кількості сполуки Формули II або Формули III і всіх їх варіантів. Відповідно до одного з втілень, c-fms-опосередковане захворювання вибирають з групи, яка включає імунні захворювання, які включають ревматоїдний артрит, системний ериматозний вовчак (SLE) і відторгнення імплантату, запальні захворювання, які включають синдром запаленого кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), емфізему і атеросклероз, метаболічні розлади, які включають діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемію і ліполіз, порушення кісткової структури, мінералізації і утворення і резорбцію кісток, такі як остеопороз, підвищений ризик переломів, хвороба Пагета, гіперкальцемія і кісткові метастази, захворювання нирок, такі як нефрит (наприклад гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, Люпус-нефрит), трубчатий некроз, ниркові ускладнення, викликані діабетом (наприклад, діабетична нефропатія), а також гіпертрофія, розлади центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, інсульт, хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона; запальний і хронічний біль, включаючи біль у кістках; і ракові захворювання, такі як множинна мієлома, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз (CML), рак простати, рак грудей, рак яєчників і метастази пухлин у інші тканини.

[0053] У відповідному аспекті, сполуки Формули II або Формули III і всі їх варіанти можуть застосовуватися для одержання лікарського засобу для лікування c-fms-опосередкованого захворювання або стану, вибраного з групи, яка включає імунні захворювання, які включають ревматоїдний артрит, системний ериматозний вовчак (SLE) і відторгнення імплантату, запальні захворювання, які включають синдром запаленого кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), емфізему і атеросклероз, метаболічні розлади, які включають діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемію і ліполіз, порушення кісткової структури, мінералізації і утворення і резорбцію кісток, такі як остеопороз, підвищений ризик переломів, хвороба Пагета, гіперкальцемія і кісткові метастази, захворювання нирок, такі як нефрит (наприклад гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, Люпус-нефрит), трубчатий некроз, ниркові ускладнення, викликані діабетом (наприклад, діабетична нефропатія), а також гіпертрофія, розлади центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, інсульт, хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона; запальний і хронічний біль, включаючи біль у кістках; і ракові захворювання, такі як множинна мієлома, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз (CML), рак простати, рак грудей, рак яєчників і метастази пухлин у інші тканини.

[0054] Відповідно до ще одного аспекту, винахід стосується способів лікування c-fms-опосередкованого і/або c-kit-опосередкованого захворювання або стану у тварини (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, які представляють господарську цінність, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки і коти), наприклад, захворювання або стану, який характеризується аномальною активністю c-fms і/або c-kit (наприклад активністю кінази). Способи згідно з винаходом полягають у призначенні суб'єкту, який страждає або має ризик розвитку c-fms-опосередкованого і/або c-kit-опосередкованого захворювання або стану, ефективної кількості сполуки Формули II або Формули III і всіх їх варіантів. Відповідно до одного з варіантів c-fms і/або c-kit-опосередковане захворювання вибране з групи, яка включає такі захворювання, як мастоцитарні пухлини, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні

пухлини шлунково-кишкового тракту, гліобластома, астроцитом, нейробластома, карцинома жіночих статевих шляхів, саркома нейроектодермального походження, колоректальна карцинома, преінвазивний рак, неоплазія Шванівських клітин, пов'язана з нейрофіброматозом, гострий мієлолейкоз, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, плазмацитома, мастоцитоз, меланома, рак грудей, рак яєчників, рак простати, мастоцитарні пухлини у собак, метастази раку у кістки і інші тканини, гіпертрофія, астма, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запалення кишечника, відторгнення імплантату, системний ериматозний вовчак, виразковий коліт, хвороба Крона, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема, атеросклероз, діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, ліполіз, гіпереозинофілія, остеопороз, підвищений ризик переломів, хвороба Пагета, гіперкальцемія, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит, трубчатий некроз, діабетична нефропатія, інсульт, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, запальний біль, хронічний біль і біль у кістках.

[0055] У відповідному аспекті сполуки Формули II або Формули III і всі їх варіанти можуть застосовуватися для одержання лікарського засобу для лікування c-fms-опосередкованого і/або c-kit-опосередкованого захворювання або стану, вибраного з групи, яка включає такі захворювання, як мастоцитарні пухлини, дрібноклітинний рак легень, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту, гліобластома, астроцитом, нейробластома, карцинома жіночих статевих шляхів, саркома нейроектодермального походження, колоректальна карцинома, преінвазивний рак, неоплазія Шванівських клітин, пов'язана з нейрофіброматозом, гострий мієлолейкоз, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, плазмацитома, мастоцитоз, меланома, рак грудей, рак яєчників, рак простати, мастоцитарні пухлини у собак, метастази раку у кістки і інші тканини, гіпертрофія, астма, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запалення кишечника, відторгнення імплантату, системний ериматозний вовчак, виразковий коліт, хвороба Крона, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема, атеросклероз, діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, ліполіз, гіпереозинофілія, остеопороз, підвищений ризик переломів, хвороба Пагета, гіперкальцемія, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит, трубчатий некроз, діабетична нефропатія, інсульт, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, запальний біль, хронічний біль і біль у кістках.

[0056] В деяких втіленнях, сполука має  $IC_{50}$  менше, ніж 100 нМ, менше, ніж 50 нМ, менше, ніж 20 нМ, менше, ніж 10 нМ, або менше, ніж 5 нМ відповідно до загальноприйнятого аналізу активності кінази. У деяких втіленнях, селективність сполуки є такою, що вона щонайменше у 2 рази, у 5 раз, у 10 раз або 100 раз більш активна щодо c-kit, ніж щодо Ret, PDGF, або Ret і PDGF. У деяких втіленнях, селективність сполуки є такою, що вона щонайменше у 2 рази, у 5 раз, у 10 раз або 100 раз більш активна щодо c-kit, ніж щодо c-fms. У деяких варіантах селективність сполуки є такою, що вона щонайменше у 2 рази, у 5 раз, у 10 раз або 100 раз більш активна щодо c-fms, ніж щодо c-kit. У деяких втіленнях, сполука виявляє комбіновану активність (наприклад  $IC_{50}$ ) і/або селективність, зазначену в цьому абзаці.

[0057] В деяких втіленнях, сполука має  $IC_{50}$  менше, ніж 100 нМ, менше, ніж 50 нМ, менше, ніж 20 нМ, менше, ніж 10 нМ, або менше, ніж 5 нМ відповідно до загальноприйнятого аналізу активності кінази для c-kit, c-fms, або активності c-kit і c-fms кінази. У деяких втіленнях, селективність сполуки є такою, що вона щонайменше у 2 рази, у 5 раз, у 10 раз або 100 раз більш активна щодо c-kit, c-fms, або і c-kit, і c-fms, ніж щодо Ret, PDGF, або Ret і PDGF.

[0058] Відповідно до ще одного аспекту, винахід стосується композицій, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки Формули II або Формули III і всі їх варіанти і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, наповнювач і/або розбавник, включаючи комбінації будь-яких двох або більше сполук Формули II або Формули III. Композиція також може містити один або більше різних фармакологічно активних сполук, які можуть містити одну або більше сполук Формули II або Формули III.

[0059] У відповідному аспекті, винахід стосується наборів, які включають композицію, описану в цій заявці. В деяких варіантах така композиція упакована, наприклад, у флакон, пляшку, дрібну скляну тару, яка може бути додатково упакована, наприклад у коробку, конверт або пакунок; така композиція зареєстрована Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування і лікарських засобів США або подібним органом і дозволена до призначення ссавцеві, наприклад, людині; така композиція затверджена до призначення ссавцеві, наприклад, людині, для лікування c-kit- і/або c-fms-опосередкованого захворювання або стану; такий набір згідно з винаходом включає письму інструкцію з використання і/або іншого призначення, для якого така композиція придатна або допущена до призначення ссавцям, наприклад, людям, для лікування c-kit-і/або c-fms-опосередкованого захворювання або стану; така композиція

упакована в дозовану лікарську форму або в разову дозовану форму, наприклад, пілюлі, що містять разову дозу, капсули або подібне.

[0060] В іншому аспекті, представлений винахід також стосується способу модулювання c-kit або c-fms активності шляхом контактування c-kit або c-fms з ефективною кількістю сполуки Формули II або Формули III і всіма їх варіантами), активної щодо c-kit і/або c-fms (такої як сполуки, одержані з допомогою описаних тут способів). Сполуку переважно призначають у кількості, достатній для модулювання активності c-kit або c-fms на щонайменше 10%, більш переважно щонайменше 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, або більше 90%. У багатьох варіантах сполука використовується у концентрації приблизно 1 мкМ, 100 мкМ, або 1 мМ, або в діапазоні 1-100 нМ, 100-500 нМ, 500-1000 нМ, 1-100 мкМ, 100-500 мкМ або 500-1000 мкМ. В деяких варіантах взаємодія забезпечується *in vitro*.

[0061] Додаткові аспекти і втіленнях впливають з наведеного далі детального опису та формули винаходу.

[0062] У контексті цього винаходу вживаються наступні терміни:

[0063] "Гало" і "галоген" стосується всіх галогенів, тобто, хлор (Cl), фтор (F), бром (Br), або йод (I).

[0064] "Гідроксил" і "гідрокси" стосується групи -OH.

[0065] "Тіол" стосується групи -SH.

[0066] "Нижчий алкіл" окремо або разом означає алкан-похідний радикал, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю (якщо не буде зазначено інакше), що містить нерозгалужений алкіл або розгалужений алкіл. Нерозгалужена або розгалужена алкільна група приєднується у будь-якому місці, утворюючи стабільну сполуку. У багатьох втіленнях, нижчий алкіл є нерозгалуженою або розгалуженою алкільною групою, яка містить від 1 до 6, 1-4 або 1-2 атомів вуглецю, така як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, т-бутил і подібні. "Необов'язково заміщений нижчий алкіл" означає нижчий алкіл, незалежно заміщений, якщо не вказано інакше, одним або більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки. Наприклад, "фтор-заміщений нижчий алкіл" означає нижчу алкільну групу, заміщену одним або більше атомами фтору, таку як перфторалкіл, де переважно нижчий алкіл означає групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2 або 3 атомами фтору. Тоді як зрозуміло, що замісники приєднані до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки, коли необов'язково заміщений алкіл є R групою частини, такої як -OR, -NHR, -C(O)NHR і подібних, при цьому заміщення алкільної R групи є таким, що замісник атому вуглецю алкілу, зв'язаний з будь-яким з -O-, -S- або -N- такої частини (за винятком випадків, коли -N- є кільцевим атомом гетероарилу), виключає замісники, які призводили б до утворення зв'язку між будь-яким атомом -O-, -S- або -N- замісника (за винятком випадків, коли -N- є кільцевим атомом гетероарилу) і атомом вуглецю, -O-, -S-, або -N- замісника.

[0067] "Циклоалкіл" означає насичену або ненасичену, неароматичну моноциклічну, біциклічну або трициклічну кільцеву систему атомів вуглецю, що містить 3-10, також 3-8, більш переважно 3-6 елементів кільця, таких як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, адамантил і подібні. "Заміщений циклоалкіл" означає циклоалкіл, незалежно заміщений, якщо не вказано інакше, одним або більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки.

[0068] "Гетероциклоалкіл" означає насичену або ненасичену неароматичну циклоалкільну групу, що має від 5 до 10 атомів, з яких 1-3 атоми вуглецю у кільці замінені гетероатомами O, S або N і необов'язково конденсовані з бензо-групою або гетероарилом з 5-6 кільцевими елементами. Гетероциклоалкіл також включає окиснений S або N, такий як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого азоту. Гетероциклоалкіл також включає сполуки, в яких один з кільцевих атомів вуглецю є оксо-заміщеним, тобто, замість кільцевого атома вуглецю присутня карбонільна група, така як лактони і лактами. Точка приєднання гетероциклоалкільного кільця знаходиться в положенні атома вуглецю або азоту, внаслідок чого зберігається стійкість кільцевої системи. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, але не обмежуються цим переліком, морфоліно, тетрагідрофураніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піролідиніл, піролідоніл, піперазиніл, дигідробензофурил і дигідроіндоліл. "Заміщений гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкіл, незалежно заміщений, якщо не вказано інакше, одним або більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки.

[0069] "Арил" окремо або разом означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить ароматичні вуглеводні, такі як феніл або нафтил, який може бути необов'язково конденсований з циклоалкілом, що містить 5-7, більш переважно 5-6 кільцевих членів. "Заміщений арил" означає арил, незалежно заміщений, якщо не вказано інакше, одним або

більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки.

[0070] Тетероарил" окремо або разом означає моноциклічну ароматичну кільцеву структуру, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, або біциклічну ароматичну групу, що має від 8 до 10 атомів, що містить один або більше, переважно 1-4, більш переважно 1-3, ще більш переважно 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, яка включає O, S і N. Гетероарил також включає окиснений S або N, такий як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого азоту. Точкою приєднання гетероарильної кільцевої структури є атом вуглецю або азоту, внаслідок чого утворюється стійка сполука. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим переліком, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, хінаоксаліл, індолізиніл, бензо[b]тієніл, хіназолініл, пуриніл, індоліл, хіноліл, піримідиніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, тієніл, ізоксазоліл, оксатіадіазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазиніл, фураніл, бензофурил і індоліл. "Азот-вмісний гетероарил" означає гетероарил, де будь-які гетероатоми є N. "Заміщений гетероарил" означає гетероарил, незалежно заміщений, якщо не вказано інакше, одним або 15 більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки.

[0071] "Нижчий алкокси" означає групу  $-OR^z$ , де  $R^z$  є нижчим алкілом. "Заміщений нижчий алкокси" означає нижчий алкокси, в якому  $R^z$  є нижчим алкілом, заміщеним одним або більше замісниками як описано в цій заявці, приєднаними до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки. Переважно заміщення нижчого алкокси здійснюється 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, також 1, 2, або 3 замісниками. Наприклад, "фтор-заміщений нижчий алкокси" означає нижчий алкокси, в якому нижчий алкіл заміщений одним або більше атомами фтору, де переважно нижчий алкокси заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, а також 1, 2, або 3 атомами фтору. Тоді як зрозуміло, що замісники на алкокси-групі приєднані до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкокси-групи відбувається таким чином, що -O-, -S-, або -N- (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), не зв'язані з алкілом, зв'язаним через атом вуглецю з алкокси -O-. Більше того, коли алкокси описаний як замісник іншої частини, кисень у групі алкокси не зв'язаний з атомом вуглецю, який служить зв'язком з -O-, -S-, або -N- іншої частини (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), або з атомом алкену або алкіну у іншій частині.

[0072] "Нижчий алкілтіо" означає групу  $-SR^{aa}$ , де  $R^{aa}$  є нижчим алкілом. "Заміщений нижчий алкілтіо" означає нижчий алкілтіо, в якому  $R^{aa}$  є нижчим алкілом, заміщеним одним або більше замісниками як описано в цій заявці, приєднаний до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки. Переважно заміщення нижчого алкілтіо здійснюється 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, також 1, 2 або 3 замісниками. Наприклад, "фтор-заміщений нижчий алкілтіо" означає нижчий алкілтіо, в якому нижчий алкіл заміщений одним або більше атомами фтору, де переважно нижчий алкілтіо заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, а також 1, 2 або 3 атомами фтору. Тоді як зрозуміло, що замісники на алкілтіо приєднані до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкілтіо відбувається таким чином, що -O-, -S- або -N- (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу) не зв'язані з алкілом, зв'язаним через атом вуглецю з -S- в алкілтіо. Більше того, коли алкілтіо є замісником іншої частини, атом сірки в групі алкілтіо не зв'язаний з атомом вуглецю, який служить зв'язком з -O-, -S- або -N- іншої частини (за винятком випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), або з атомом вуглецю алкену або алкіну іншої частини.

[0073] "Моно-алкіламіно" означає групу  $-NHR^{bb}$ , де  $R^{bb}$  є нижчий алкіл. "Ди-алкіламіно" означає групу  $-NR^{bb}R^{cc}$ , де  $R^{bb}$  і  $R^{cc}$  є незалежно нижчий алкіл. "Циклоалкіламіно" означає групу  $-NR^{dd}R^{ee}$ , де  $R^{dd}$  і  $R^{ee}$  разом з атомом азоту утворюють 5-7-членний гетероциклоалкіл, де такий гетероциклоалкіл може містити додатковий гетероатом в такому кільці, такий як -O-, -N- або -S-, і, більше того, може бути заміщений нижчим алкілом. Приклади 5-7-членного гетероциклоалкілу включають, але не обмежуються цим переліком, піперидин, піперазин, 4-метилпіперазин, морфолін і тіоморфолін. Тоді як зрозуміло, що коли моно-алкіламіно, діалкіламіно, або циклоалкіламіно є замісниками в інших частинах молекули, які приєднані до будь-якого вільного атома з утворенням стабільної сполуки, атом азоту в моно-алкіламіно, діалкіламіно або циклоалкіламіно як замісник, не зв'язаний з атомом вуглецю, який служить зв'язком з -O-, -S- або -N- іншої частини.

[0074] Як тут використовується, термін c-kit-опосередковане захворювання або стан означає захворювання або стан, в якому біологічна функція c-kit впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або, в якому модулювання c-kit змінює розвиток, протікання і/або симптоми. Наприклад, мутації c-kit гену, такі як W42, Wv, і W41, описані Herbst et al. (J. Biol. Chem., 1992, 267: 13210-13216), надають яскраво виражені, помірні і, відповідно, слабкі

фенотипові ознаки. Ці мутації різною мірою ослаблюють активність власної тирозинкінази рецептора і служать моделями ефекту модуляції c-kit. C-kit-опосередковані захворювання або стани включають захворювання або стани, щодо яких інгібування c-kit забезпечує терапевтичний ефект, наприклад коли лікування інгібіторами c-kit, включно зі сполуками, описаними в цій заявці, забезпечує терапевтичний ефект у суб'єкта, який страждає або має ризик розвитку такого захворювання або стану.

[0075] Як тут використовується, термін c-fms-опосередковане захворювання або стан означає захворювання або стан, в якому біологічна функція c-fms впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або, в якому модулювання c-fms змінює розвиток, протікання і/або симптоми. Наприклад, мутувана миша Csf1r/Csf1r, описана в Dai et al. (Blood, 2002, 99: 111-120), у якій відсутній рецептор c-fms, служить тваринною моделлю для захворювання або стану, в якому відсутня активність c-fms. C-fms-опосередковані захворювання або стани включають захворювання або стани, щодо яких інгібування c-fms забезпечує терапевтичний ефект, наприклад коли лікування інгібіторами c-fms, включно зі сполуками, описаними в цій заявці, забезпечує терапевтичний ефект у суб'єкта, який страждає або має ризик розвитку такого захворювання або стану.

[0076] Як тут використовується, термін "композиція" означає склад, придатний для призначення цільовому тваринному суб'єкту для терапевтичних цілей, який містить щонайменше одну фармацевтично активну сполуку і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

[0077] Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що призначений матеріал не має властивостей, які б примусили належним чином пильного лікаря уникати призначення такого матеріалу пацієнту, беручи до уваги захворювання або стани, що підлягають лікуванню, і відповідний спосіб призначення. Наприклад, зазвичай вимагається, щоб такий матеріал був по суті стерильним, наприклад, придатним для ін'єкцій.

[0078] У контексті цього винаходу терміни "терапевтично ефективний" і "ефективна кількість" вказують на те, що матеріал або матеріал у певній кількості ефективний для запобігання, полегшення або усунення одного або більше симптомів захворювання або медичного стану і/або для продовження тривалості життя суб'єкта, що піддається лікуванню.

[0079] Як тут використовується, "модулюючий" або "модулят" означає ефект зміни біологічної активності, зокрема біологічної активності, пов'язаної з конкретною біомолекулою, такою як c-kit або c-fms. Наприклад, агоніст або антагоніст певної біомолекули модулює активність такої біомолекули, наприклад, ферменту.

[0080] Термін "активність c-kit" означає біологічну активність c-kit, зокрема включно з активністю кінази. Термін "активність c-fms" означає біологічну активність c-fms, зокрема включно з активністю кінази.

#### I. Загальна частина

[0081] В одному з аспектів, представлений винахід стосується сполук Формули II, IIa, IIb, IIc, IIg, IIr або III і всіх їх варіантів, що є інгібіторами c-kit, c-fms, або і c-kit, і c-fms, і застосування сполук при лікуванні захворювань, що опосередковані c-kit, c-fms або і c-kit, і c-fms.

Приклади захворювань, пов'язаних з c-Kit.

[0082] Сполуки, описані в цій заявці є корисними для лікування захворювань пов'язаних з c-kit, наприклад захворювань, пов'язаних з нерегульованою сигнальною трансдукцією кінази, включно з клітинними проліферативними захворюваннями, фібротичними захворюваннями і, серед інших, метаболічними розладами. Як детально описано далі, а також у Lipson et al., U.S. 20040002534 (заявка на патент США 10/600,868, подана 23 червня 2003 року), яка включена сюди у повному обсязі через посилання, клітинні проліферативні захворювання, які можуть лікуватися з використанням цього винаходу, включають ракові захворювання і мастоцитарні проліферативні захворювання.

[0083] Присутність c-kit пов'язується з рядом різних видів ракових захворювань, як зазначено далі. Крім того, зв'язок між аномаліями в активності c-kit і захворюваннями не обмежуються раком. Як такі, c-kit пов'язують з такими захворюваннями, як злоякісні пухлини, зокрема мастоцитом, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (GISTs), гліобластома, астроцитом, нейробластома, карцинома жіночих статевих шляхів, саркома нейроектодермального походження, колоректальна карцинома, преінвазивний рак, неоплазія Шванівських клітин, пов'язана з нейрофіброматозом, гостра мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, мастоцитоз, меланома і мастоцитарні пухлини у собак, а також запальні захворювання, які включають такі захворювання, як астма, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запалення кишечника, відторгнення імплантату і гіперезинофілія.

Приклади захворювань, пов'язаних з c-fms

[0084] Присутність c-fms пов'язують з рядом різних видів захворювань. Як такий, рецептор c-fms пов'язується з імунними захворюваннями, які включають ревматоїдний артрит, системний ериматозний вовчак (SLE) і відторгнення імплантату, запальними захворюваннями, які включають синдром запаленого кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), емфізему і атеросклероз, метаболічними розладами, які включають діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемію і ліполіз, порушеннями кісткової структури, мінералізацією і утворенням і резорбцією кісток, такі як остеопороз, підвищений ризик переломів, хвороба Пагета, гіперкальцемія і кісткові метастази, захворюваннями нирок, такі як нефрит (наприклад гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, Люпус-нефрит), трубчатий некроз, ниркові ускладнення, викликані діабетом (наприклад, діабетична нефропатія), а також гіпертрофією, розладами центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, інсульт, хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона; запальним і хронічним болем, включаючи біль у кістках; і раковими захворюваннями, такими як множинна міелома, гострий мієлолейкоз, хронічний мієлолейкоз (CML), рак простати, рак грудей, рак яєчників і метастази пухлин у інші тканини.

Приклади захворювань пов'язаних з TrkA і TrkB

[0085] TrkA: Цільовою кіназою TrkA (тобто, нейротропна тирозинкіназа, рецептор, тип 1) є 87,5 кДа тирозинкіназою, що кодується хромосомом 1q21-q22 (символ: NTRK1). Інгібітори TrkA можуть бути корисні при лікуванні болю (наприклад, хронічний біль, невропатичний біль), рак (наприклад, рак простати, рак легені, панкреатичний рак), артрит, діабетична ретинопатія, макулярна дегенерація і псоріаз.

[0086] TrkB: Цільовою кіназою TrkB (тобто, нейротропіна тирозинкіназа, рецептор, тип 2) є 92 кДа тирозинкіназою, що кодується хромосомом 9q22.1 (символ: NTRK2). Інгібітори TrkB можуть бути корисні при лікуванні раку (наприклад, рак простати, рак легені, пухлини Вілмса, нейробластома, панкреатичний рак).

Приклади захворювань пов'язаних з HGK

[0087] HGK: Цільовою кіназою HGK (тобто, мітоген-активуюча протеїнкіназа 4) є 130 кДа серин/треонінкіназа, , що кодується хромосомом 2q11.2-q12 (символ: MAP4K4). Інгібітори HGK можуть бути корисні при лікуванні метаболічних показань, включаючи повторна сенсibilізація жирових і м'язових клітин до інсуліну, покращення патології в адипоцитах, покращення патології в м'язових клітинах і діабет типу II; широкий перелік онкологічних показань, включаючи блокування міграції, інвазії і метастазів в багатьох різних типів пухлин; і Т-клітин-опосередковані аутоімунні захворювання.

IV. Дослідження активності кінази

[0088] Для вивчення активних модуляторів і/або визначення специфічності модулятора відповідної кінази або кіназ може застосовуватися цілий ряд різних методик дослідження активності кінази. Окрім методик, вказаних у нижченаведених Прикладах, фахівцям у цій галузі техніки відомі інші методики, які можуть використовуватися з цією метою і можуть видозмінювати аналіз у кожному конкретному випадку. Наприклад, ряд публікацій, що стосуються кіназ, описують методики, які можуть застосовуватися з цією метою.

[0089] У додаткових альтернативних методиках можуть використовуватися детермінанти зв'язування. Наприклад, такий аналіз може проводитися або у форматі переносу енергії флуоресцентного резонансу (FRET), або з використанням AlphaScreen (ампліфікований люмінісцентний проксимальний гомогенний аналіз) шляхом заміни донорних і акцепторних реагентів, приєднаних до стрептавідину або фосфо-специфічного антитіла.

V. Методики органічного синтезу

[0090] З рівня техніки відомий цілий ряд методик органічного синтезу, придатних для конструювання потенційних модуляторів. Багато з таких методик органічного синтезу детально описані в загальних посібниках, якими користуються фахівці у цій галузі техніки. Одним із прикладів таких публікацій є Березень, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Таким чином, методики, що використовуються для синтезу потенційного модулятора функції кінази, відомі фахівцям у галузі органічного синтезу.

VI. Альтернативні форми сполуки або похідні

[0091] Альтернативні форми або похідні, такі як (а) ізомери, проліки і активні метаболіти (б) таутомери, стереоізомери, регіоізомери і сольватовані форми (с) проліки і метаболіти (d) фармацевтично прийнятні солі і (е) поліморфні форми, описуються, наприклад, в публікації патентної заявки Сполучених Штатів US 2007/0032519, опис якої включений сюди як посилання у всій її повноті.



## VII. Введення

[0092] Способи і сполуки будуть типово використовуватись при лікуванні людей. Однак, вони можуть також використовуватись для лікування подібних або ідентичних захворюваннях у інших хребетних, наприклад, у ссавців, таких як інші примати, комерційно цінних тварин, наприклад, спортивних тварин, сільськогосподарських тварин, наприклад, бичах, коней, свиней і овець, а також домашніх тварин, таких як собаки і коти. Опис можливих способів і шляхів введення можна знайти, наприклад, в публікації патентної заявки Сполучених Штатів US 2007/0032519, опис якої включений сюди як посилання у всій її повноті.

## ПРИКЛАДИ

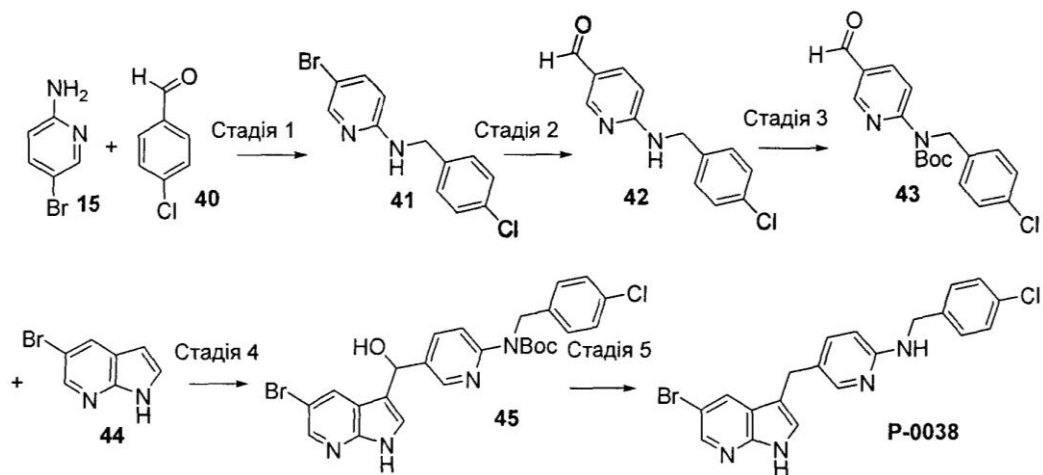
[0093] Далі наведений ряд прикладів, які ілюструють представлений винахід. У більшості випадків також можуть застосовуватись альтернативні методики. Приклади носять ілюстративний характер і не обмежують об'єму правової охорони винаходу. Якщо не буде зазначено інакше, у випадку, якщо перед номером сполуки не стоїть "P-" (наприклад, "P-0001") у розділі Приклади, то назва сполуки і/або її нумерація не пов'язана з найменуванням і/або нумерацією, яка використовується в інших розділах заявки. Подібним чином, назви і нумерації у вищенаведених розділах цієї заявки, окрім випадків, коли буде зазначено інакше.

[0094] В наступних Прикладах, зрозуміло, що використовувані або пропоновані розчинники і реагенти не обмежуються і можуть бути прийнятно замінені розчинниками і реагентами відомими фахівцю в цій галузі. Продукти реакції можуть бути виділені за допомогою способів відомих в цій галузі, таких як екстрагування придатним розчинником, осадження з придатного розчинника, хроматографія використовуючи придатну систему розчинників, включаючи колонкову хроматографію на силікагелі, ВЕРХ, препаративну ТШХ і т.і.. Приклади способів синтезу сполук представленого винаходу можна знайти в публікації патентної заявки Сполучених Штатів US 2007/0032519, опис якої включений сюди як посилання у всій її повноті. 1H-Піроло[2,3-b]піридинове ядро сполук описаних в прикладах також може згадуватись як 7-ізаіндол в прикладах.

Приклад 1: Синтез [5-(5-Бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-хлорбензил)аміну (P-0038)

[0095] [5-(5-Бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-хлорбензил)амін P-0038 синтезували в 5 стадій з комерційно доступного 2-аміно-5-бромпіридину 15 як показано на Схемі 19.

Схема 19



Стадія 1 - Синтез (5-Бром-піридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (41)

[0096] До 2-Аміно-5-бромпіридину (15, 6,10 г, 0,0352 моль) в толуолі (90,0 мл) додавали 4-хлорбензальдегід (40, 5,00 г, 0,0356 моль), трифтороцтову кислоту (8,0 мл, 0,10 моль) і триетилсилан (16,5 мл, 0,103 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 48 годин. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Неочищений залишок кристалізували з етилацетату одержуючи сполуку (41, 6,8 г, 65,4%).

Стадія 2 - Синтез 6-(4-Хлорбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (42)

[0097] До (5-Бром-піридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (41, 10,00 г, 0,03360 моль) в тетрагідрофурані (400,0 мл) в атмосфері азоту при -78 °C додавали н-бутиллітій (17,5 мл, 2,00

М в циклогексані). Через 90 хвилин, до реакції додавали трет-бутиллітій (42,00 мл, 1,70 М в гексані). Через 80 хвилин, до реакції додавали N,N-диметилформамід (6,9 мл, 0,089 моль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 годин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи неочищену сполуку, яку кристалізували з трет-бутоксилметилового етеру одержуючи сполуку (42, 7,66 г, 92,2%).

Стадія 3 - Синтез (4-Хлорбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (43)

[0098] До 6-(4-Хлорбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (42, 2,00 г, 8,11 ммоль) в дихлорметані (20,0 мл) додавали триетиламін (1,70 мл, 12,2 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (2,00 г, 9,16 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (52,3 мг, 0,43 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакцію концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% етилацетату в гексані одержуючи сполуку (43, 2,50 г, 89,3%).

Стадія 4 - Синтез {5-[(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл}-(4-хлорбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (45)

[0099] До 5-бром-7-азаіндолу (44, 198,0 мг, 1,01 ммоль) в метанолі (30,0 мл, 0,741 моль) додавали (4-Хлорбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (43, 355,0 мг, 1,02 ммоль) і гідроксид калію (80,0 мг, 1,42 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 8% метанолу в дихлорметані одержуючи сполуку (45, 200,0 мг, 36,8%).

Стадія 5 - Синтез [5-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-хлорбензил)аміну (P-0038)

[0100] До {5-[(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл}-(4-хлорбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (45, 180,0 мг, 0,33 ммоль) в ацетонітрилі (30,0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 0,026 моль) і триетилсилан (4,0 мл, 0,025 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 10% метанолу в дихлорметані одержуючи сполуку (P-0038, 120 мг, 85,2%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 427,2, 429,2.

[0101] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 19, необов'язково замінюючи 4-хлорбензальдегід 40 прийнятним альдегідом на Стадії 1 і необов'язково замінюючи 5-бром-7-азаіндол 44 прийнятним азаіндолом на Стадії 4. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0181),

[5-(1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0182),

3-[6-(4-Хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0257),  
3-[6-(4-Трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил

(P-0269),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0270),

3-[6-(2-Фторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0271),

(2-Фторбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0272),

3-[6-[(6-Трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0273),

3-[6-(2-Трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0274),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0275),

[5-(5-Метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0276),

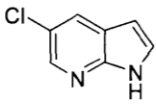
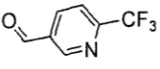
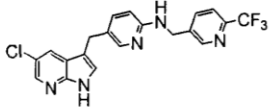
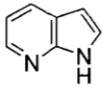
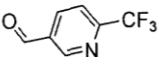
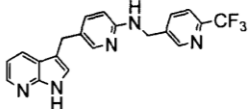
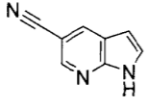
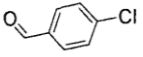
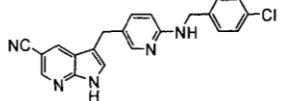
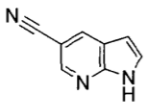
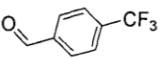
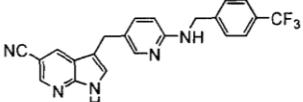
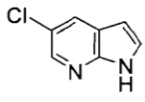
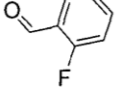
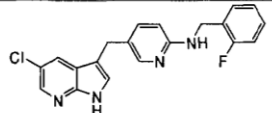
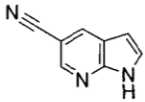
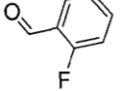
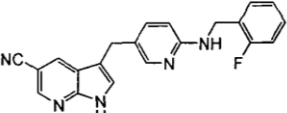
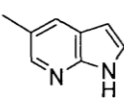
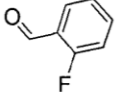
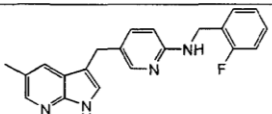
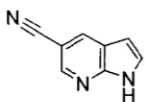
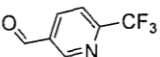
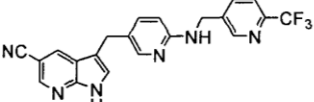
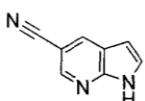
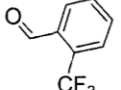
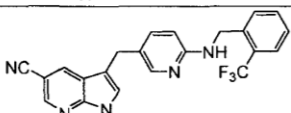
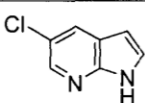
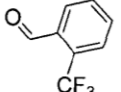
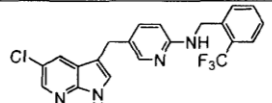
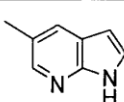
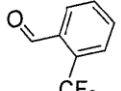
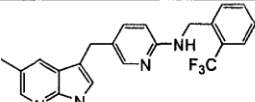
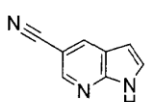
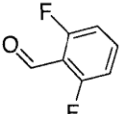
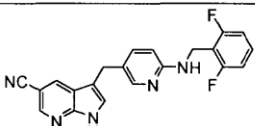
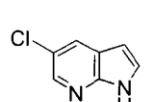
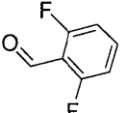
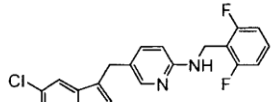
3-[6-(2,6-Дифторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил (P-0277),

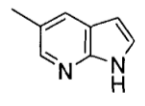
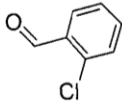
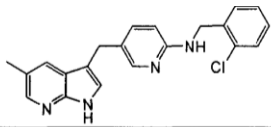
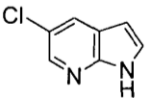
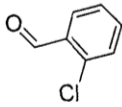
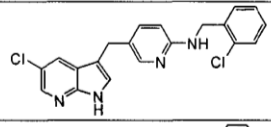
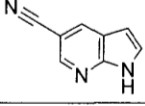
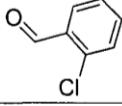
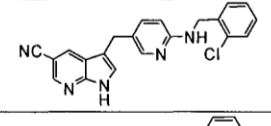
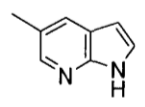
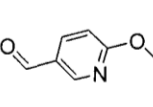
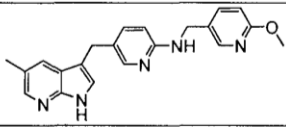
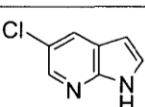
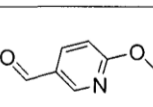
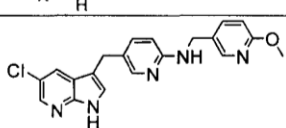
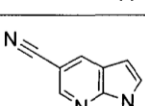
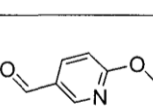
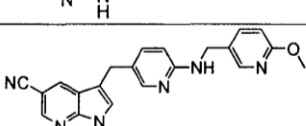
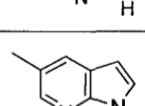
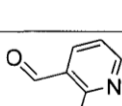
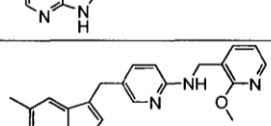
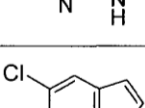
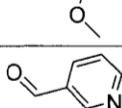
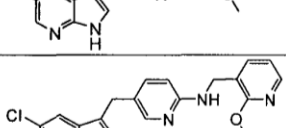
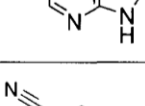
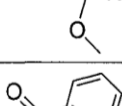
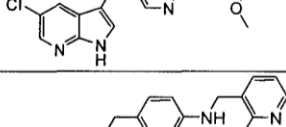
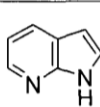
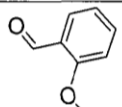
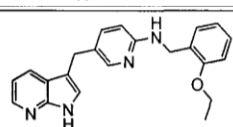
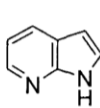
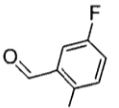
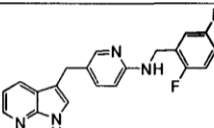
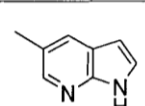
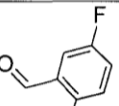
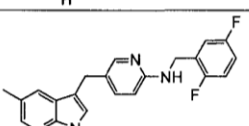
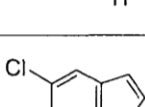
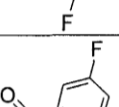
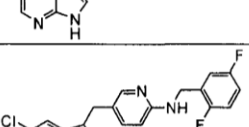
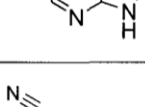
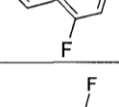
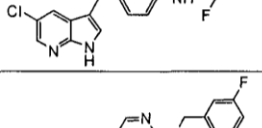
[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін (P-0278),

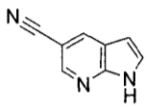
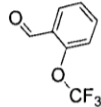
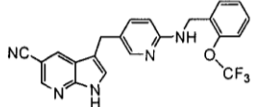
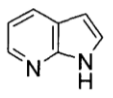
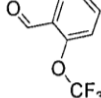
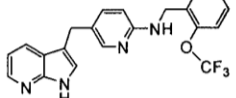
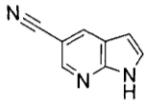
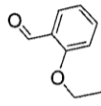
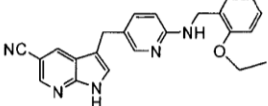
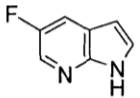
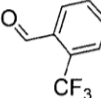
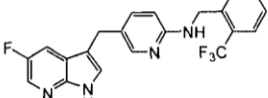
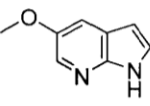
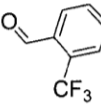
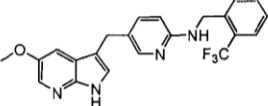
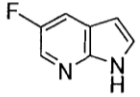
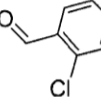
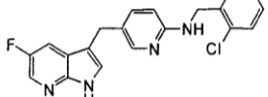
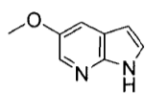
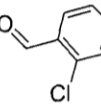
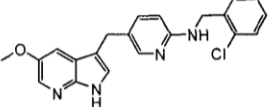
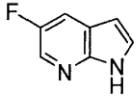
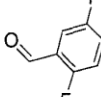
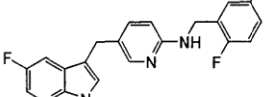
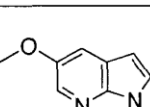
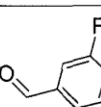
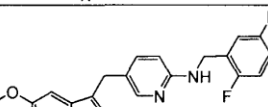
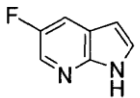
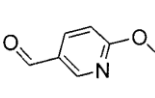
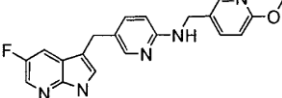
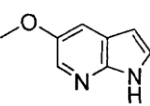
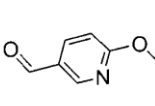
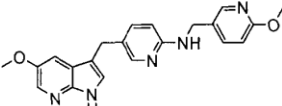
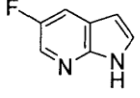
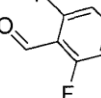
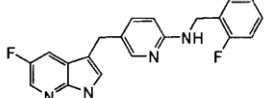
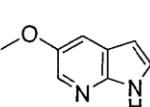
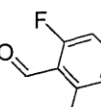
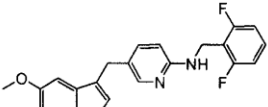
(2-Хлорбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0279),

- (2-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0280),  
 3-[6-(2-Хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0281),  
 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0282),  
 5 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0283),  
 3-[6-[(6-Метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0284),  
 (2-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0285),  
 10 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0286),  
 3-[6-[(2-Метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0287),  
 15 (2-Етоксibenзил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0288),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0296),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0297),  
 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,5-дифторбензил)амін (P-0298),  
 20 3-[6-(2,5-Дифторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0299),  
 3-[6-(2-Трифторметоксибензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0321),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін (P-0322),  
 25 3-[6-(2-Етоксibenзиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0323),  
 [5-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0325),  
 [5-(5-Метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0326),  
 30 (2-Хлорбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0327),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0328),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0329),  
 (2,5-Дифторбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0330),  
 35 [5-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0331),  
 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0332),  
 40 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0333),  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0334),  
 (2-Метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0336),  
 3-[6-(2-Метоксибензиламіно)піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0337),  
 45 (2,6-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0340), і  
 (2,6-Дифторбензил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0341).

В наступній таблиці в Колонці 3 показаний альдегід використовуваний на Стадії 1 і в Колонці 2 азаїдол використовуваний на Стадії 4 і в Колонці 4 одержувана сполука. В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 5 приведені результати масспектрометричних вимірювань.

Номер сполуки	Азаіндол на Стадії 4	Альдегід на Стадії 1	Структура сполуки	МС [M+H] <sup>+</sup>
P-0181				418,2
P-0182				384,2
P-0257				374,2
P-0269				408,7
P-0270				367,0
P-0271				358,0
P-0272				347,0
P-0273				409,4
P-0274				408,5
P-0275				417,0
P-0276				397,6
P-0277				376,5
P-0278				385,0

P-0279				363,0
P-0280				383,3
P-0281				374,0
P-0282				360,8
P-0283				380,0
P-0284				371,5
P-0285				360,1
P-0286				380,0
P-0287				371,0
P-0288				359,6
P-0296				351,6
P-0297				365,5
P-0298				385,9
P-0299				376,4

P-0321				424,6
P-0322				399,5
P-0323				384,7
P-0325				401,5
P-0326				413,4
P-0327				367,2
P-0328				379,0
P-0329				369,7
P-0330				381,6
P-0331				364,5
P-0332				376,4
P-0333				369,6
P-0334				381,6

P-0336				345,7
P-0337				370,7
P-0340				351,5
P-0341				365,5

[0102] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 19, Стадії 4 і 5, замінюючи (4-Хлорбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 43 прийнятним захищеним альдегідом і 5-бром-7-азаіндол 44 прийнятним азаіндолом на Стадії 4. Альдегіди одержували як описано в Прикладі 60. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

3-{2-Хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-  
b]піридин-5-карбонітрил (P-0232),

[6-Хлор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-  
трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0233),

[6-Хлор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-  
трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0234),

(3-Хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-  
0235),

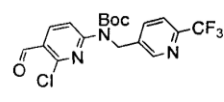
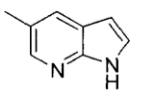
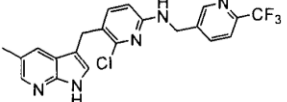
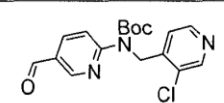
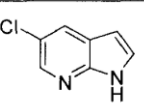
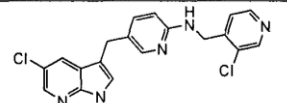
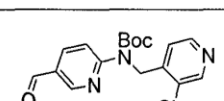
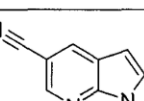
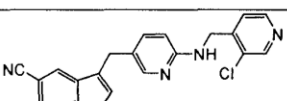
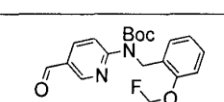
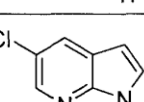
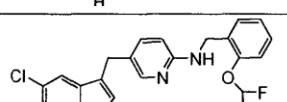
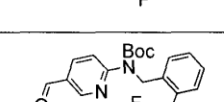
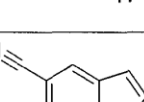
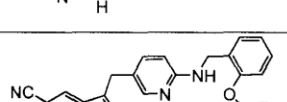
3-{6-[(3-Хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-  
карбонітрил (P-0256),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)амін (P-  
0338),

3-{6-(2-Дифторметоксибензиламіно)піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-  
карбонітрил (P-0339),

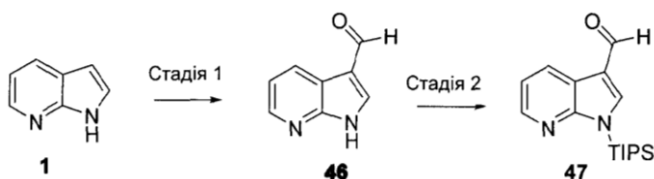
В наступній таблиці в Колонці 2 показаний використовуваний альдегід і в Колонці 3 використовуваний азаіндол і в Колонці 4 одержувана сполука. В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 5 приведені результати маспектрометричних вимірювань.

Номер сполуки	Альдегід	Азаіндол	Сполука	МС [M+H] <sup>+</sup>
P-0232				443,0
P-0233				[M-H] <sup>+</sup> = 446,1
P-0234				430,1

P-0234				430,1
P-0235				383,9
P-0256				375,2
P-0338				415,0
P-0339				406,6

Приклад 2: Синтез 1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегіду 47.  
 5 [0103] Сполуку 47 синтезували в 2 стадії з 7-азаіндолу 1 як описано на Схемі 20.

Схема 20



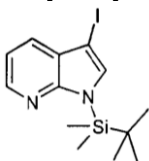
10 Стадія 1 - Одержання 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегіду (46):

[0104] До 1Н-Піроло[2,3-б]піридину (1, 16,0 г, 135 ммоль) у воді (110 мл), додавали гексаметилентетрамін (26,0 г, 185 ммоль) і оцтову кислоту (55,0 мл, 967 ммоль). Реакцію кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 12 годин. Додавали воду (329 мл) і реакцію охолоджували до кімнатної температури. Реакцію фільтрували і промивали водою одержуючи сполуку (46, 15,0 г, 76%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 147$ .

15 Стадія 2 - Одержання 1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегіду (47):

[0105] До 1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегіду (46, 4,05 г, 27,71 ммоль) в тетрагідрофурани (30,0 мл) в атмосфері азоту додавали гідрід натрію (60% в мінеральному маслі, 1,5 г, 38 ммоль) і триізопропілсилілхлорид (8,0 мл, 38 ммоль). Реакцію перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 10 % етилацетату в гексані одержуючи сполуку (47, 3,0 г, 36%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 303$ .

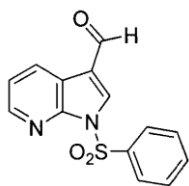
25 [0106] 1-(трет-Бутил-диметил-силаніл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 66



одержували згідно з протоколом Схеми 20 Стадія 2, замінюючи 1Н-Піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегід 46 3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридином і триізопропілсилілхлорид трет-Бутил-диметил-силілхлоридом.

30 [0107] 1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбальдегід 55



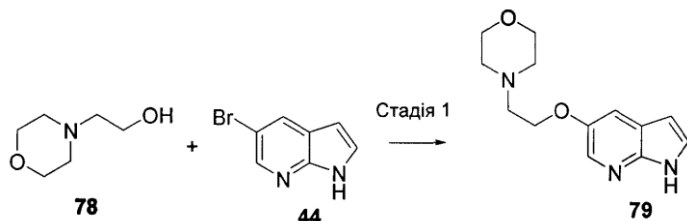


одержували згідно з протоколом Схеми 20, замінюючи триізопропілсилілхлорид бензолсульфонілхлоридом на Стадії 2.

Приклад 3: Синтез 5-заміщених 7-азаіндольних проміжних

5 [0108] 5-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 79 синтезували в 1 Стадію з комерційно доступного 5-бром-азаіндола як показано на Схемі 31.

Схема 31



Стадія 1 - 5-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (79):

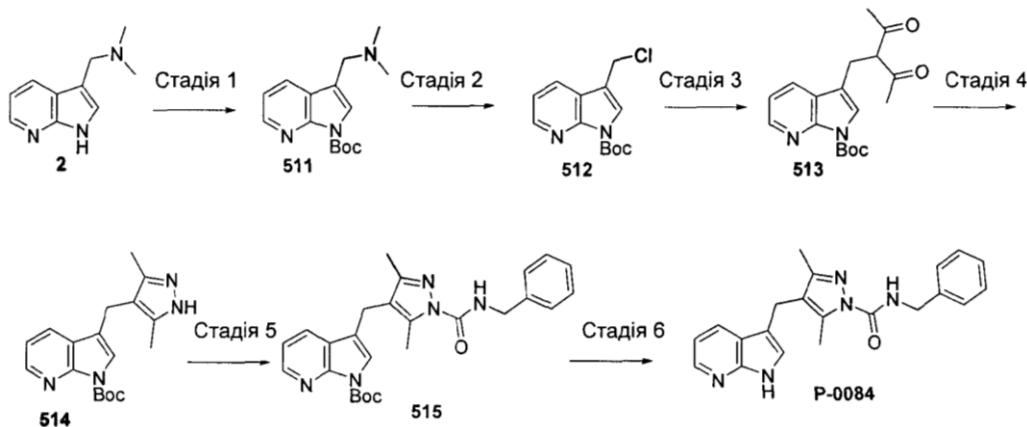
[0109] До 4-морфолінетанолу (30 мл, 0,2 моль) в N,N-диметилформаміді (30 мл) повільно додавали гідрид натрію (7 г, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,2 моль), після того як розчин ставав прозорим, додавали розчин 5-бром-7-азаіндола (44, 1,0 г, 0,0051 моль) в N,N-диметилформаміді (5 мл) і бромід міді (I) (1,4 г, 0,0098 моль). Реакційну суміш перемішували при 120 °C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті і воді. Органічний шар збирали, промивали розчином хлориду амонію і гідроксиду амонію (4:1), розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент етилацетат в гексані одержуючи сполуку як майже-білу тверду речовину (79, 0,62 г, 50%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 248,25$ .

[0110] Додаткові 5-заміщені 7-азаіндоли одержували згідно з протоколом Схеми 31, замінюючи 4-морфолінетанол або 2-діетиламіно-етанолом, 3-діетиламіно-пропан-1-олом, 2-піперидин-1-іл-етанолом, або 2-піролідин-1-іл-етанолом одержуючи діетил-[2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)етил]амін, діетил-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-пропіл]амін, 5-(2-піперидин-1-іл-етокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин, і 5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин, відповідно.

Приклад 4: Синтез 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти бензиламід Р-0084

[0111] 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти бензиламід Р-0084 синтезували в 6 стадій з диметил-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)аміну 2 як показано на Схемі 158.

Схема 158



Стадія 1: Одержання 3-Диметиламінометил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (511)

[0112] До диметил-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)аміну (2, 2,50 г, 14,3 ммоль) в тетрагідрофурані (200,0 мл) додавали гідрид натрію (0,685 г, 60% в мінеральному маслі, 17,1 ммоль). Через 10 хвилин, до реакції додавали ди-трет-бутилдикарбонат (3,74 г, 17,1 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 30% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (511, 3,80 г, 96,7%).

Стадія 2: Одержання 3-Хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (512)

[0113] До 3-диметиламінометил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (511, 2,60 г, 9,44 ммоль) в толуолі (50,00 мл) в атмосфері азоту додавали ізопропілхлорформіат (11,3 мл, 1,0 М в толуолі). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (512, 2,0 г, 79,4%).

Стадія 3 - Одержання 3-(2-ацетил-3-оксо-бутил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (513):

[0114] До ацетилацетону (0,563 г, 5,62 ммоль) в диметилсульфоксиді (29,0 мл) додавали гідрид натрію (0,225 г, 60% в мінеральному маслі, 5,62 ммоль). Через 20 хвилин, до реакції додавали 3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (512, 1,00 г, 3,75 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 40% етилацетату в гексані одержуючи безбарвне масло (513, 0,59 г, 48,0%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 331,4$ .

Стадія 4 - Одержання 3-(3,5-Диметил-1H-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (514)

[0115] До 3-(2-ацетил-3-оксо-бутил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (513, 1,20 г, 3,63 ммоль) в метанолі (15,0 мл), охолоджену до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту, додавали гідрозин (0,128 г, 4,00 ммоль) в дихлорметані (6,0 мл). Реакцію перемішували протягом 2 годин. Реакцію концентрували видаляючи розчинники і залишок виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 60% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (514, 1,0 г, 84,4%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 327,4$ .

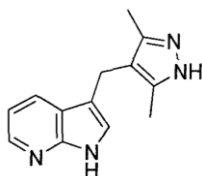
Стадія 5 - Одержання 3-(1-Бензилкарбамоіл-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (515)

[0116] До 3-(3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (514, 60,0 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметані (6,0 мл) в атмосфері азоту додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,033 мл, 0,220 ммоль) і бензилізоціанат (29,4 мг, 0,220 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 30% етилацетату в гексані одержуючи неочищений продукт (515, приб. 50 мг) що безпосередньо використовували на наступній стадії. МС (ESI)  $[M+H]^+ = 460,5$ .

Стадія 6 - 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти бензиламід (P-0084)

[0117] До 3-(1-бензилкарбамоіл-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (515, 50,0 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметані (6,0 мл) в атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (0,20 мл, 2,6 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 30% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0084, 11,0 мг, 28,1%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 360,5$ .

[0118] 3-(3,5-Диметил-1H-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин P-0124



Одержували з 3-(3,5-Диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (514, 15,0 мг, 0,046 ммоль) шляхом розчинення в дихлорметані (10,0 мл) до якого додавали трифтороцтову кислоту (0,10 мл, 1,3 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетату в гексані одержуючи майже-білу тверду речовину (P-0124, 7,5 мг, 72,0%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+$  = 227,3.

[0119] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 158, замінюючи диметил-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)амін 2 (5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-диметиламіном (одержаним як описано в Прикладі 10, Схеми 164, виділяли після стадії 1) на Стадії 1 і замінюючи бензилізоціанат прийнятним електрофілом на Стадії 5. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0157),

4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (P-0158),

4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти 4-хлорбензиламід (P-0159), і

4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3,5-диметил-піразол-1-карбонової кислоти [(S)-1-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0160).

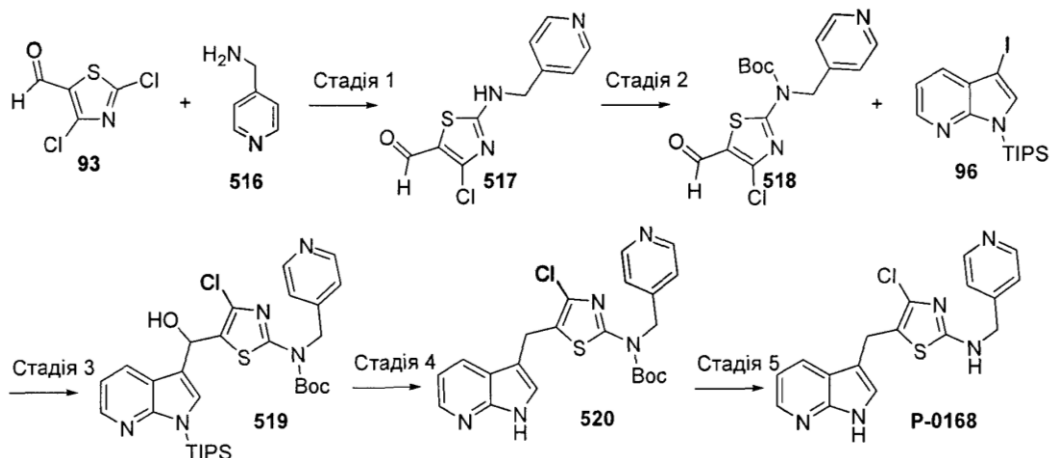
[0120] Електрофіл використовуваний замість бензилізоціанату на Стадії 5 приведений в Колонці 2 наступної таблиці, і структура одержаної сполуки в Колонці 3. В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати маспектрометрії.

Номер сполуки	Електрофіл	Сполука	МС (ЕІ) $[M+H]^+$ спостерігається
P-0157			426,2
P-0158			412,2
P-0159			428,2
P-0160			426,2

Приклад 5: Синтез [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламіну Р-0168

[0121] [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін Р-0168 синтезували в 5 стадій як показано на Схемі 159.

Схема 159



Стадія 1 - Одержання 4-хлор-2-[(піридин-4-ілметил)аміно]-тіазол-5-карбальдегіду (517):

[0122] До розчину 4-(амінометил)піридину (516, 1,16 мл, 11,5 ммоль) і N,N-діізопропілетамін (3,8 мл, 22 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при кімнатній температурі додавали 2,4-дихлор-тіазол-5-карбальдегід (93, 2,0 г, 11,0 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Неочищену сполуку 4-хлор-2-[(піридин-4-ілметил)аміно]-тіазол-5-карбальдегід (517) використовували для наступної стадії без очищення.

Стадія 2 - Одержання (4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (518):

[0123] Суміш 4-хлор-2-[(піридин-4-ілметил)аміно]-тіазол-5-карбальдегіду (517, 3,28 г, 11,0 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (4,0 г, 18 ммоль) і триетиламіну (10 мл, 74 ммоль) в дихлорметані (120 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент етилацетат в гексанах одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (518, 564 мг, 15%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 354,1.

Стадія 3 - Одержання {4-хлор-5-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-тіазол-2-іл}-піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (519):

[0124] До розчину 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (96, 0,44 г, 1,1 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) при -20 °С по краплям додавали ізопропілмагнійхлорид (2Мб тетрагідрофурані, 0,6 мл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до 0 °С 10 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджували до -40 °С. До реакційної суміші додавали розчин (4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (518, 0,26 г, 0,73 ммоль) в тетрагідрофурані (4 мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до -10 °С 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент етилацетат в гексанах одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (519, 397 мг, 86%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 628,3.

Стадія 4 - Одержання [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (520):

[0125] Суміш {4-хлор-5-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-тіазол-2-іл}-піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (519, 0,397 г, 0,57 ммоль), триетилсилану (1,0 мл, 6,3 ммоль) і трифтороцтової кислоти (0,5 мл, 6 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали бікарбонатом натрію, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент метанол в дихлорметані одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (520, 126 мг, 49%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 456,2.

Стадія 5 - Одержання [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламіну (P-0168):

[0126] До розчину [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (520, 126 мг, 0,000276 моль) в дихлорметані (2 мл) додавали хлорид водню (4 М в 1,4-діоксані, 2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у холодний розчин бікарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинників, залишок промивали етилацетатом одержуючи бажану сполуку як світло-жовту тверду речовину (P-0168, 68,4 мг, 70%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 356,2.

[0127] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 159, замінюючи 4-(амінометил)піридин 516 прийнятним аміном. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0164),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-2-ілметиламін (P-0167),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-0171),

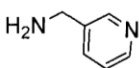
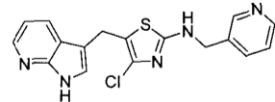
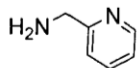
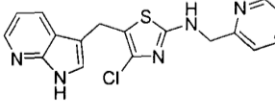
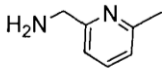
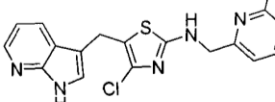
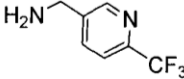
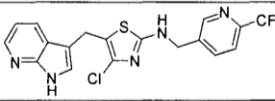
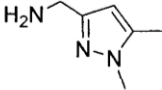
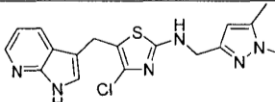
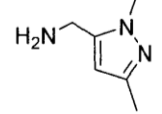
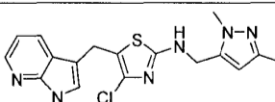
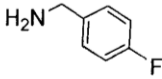
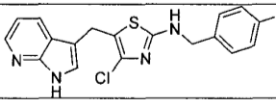
[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0173),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметил)амін (P-0172),

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметил-2H-піразол-3-ілметил)амін (P-0175), і

[4-Хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0156).

В наступній таблиці показаний амін (Колонка 2) використовуваний на Схемі 159 для одержання сполук (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 маса, що спостерігається.

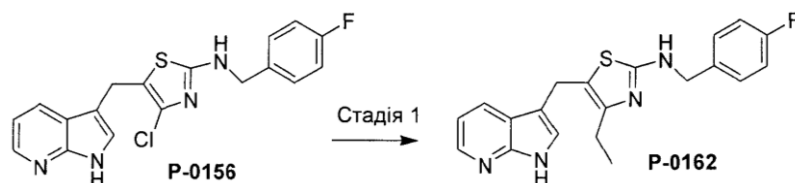
Номер сполуки	Амін	Сполука	МС (ЕСІ) $[M+H]^+$ спостерігається
P-0164			356,1
P-0167			356,1
P-0171			370,2
P-0173			424,2
P-0172			373,2
P-0175			373,2
P-0156			373,1

Приклад 6: Синтез [4-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)аміну P-0162 і (4-фторбензил)-[4-метил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]аміну P-0162

[0128] [4-Етил-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін P-0162 синтезували в 1 стадію з [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*] піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)аміну P-0156 як показано на Схемі 160.

5

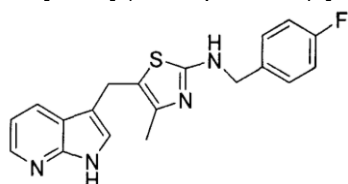
Схема 160



Стадія 1 - Одержання [4-етил-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-0162):

[0129] В круглодонну колбу, в атмосфері азоту, поміщали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1), з толуолом (15 мл, 140 ммоль). При кімнатній температурі додавали [4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*] піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0156, 145 мг, 0,4 ммоль) в 5 мл толуолу. Суміш перемішували протягом 10 хвилин. До розчину, що перемішується, по краплям при кімнатній температурі додавали розчин 3,13 М етилмагнійброміду в ефірі (1,86 мл). Непрозорий розчин нагрівали до 60 °С. До нагрітого розчину додавали тетрагідрофуран (10 мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником ще дві години. Після охолодження до 0 °С, реакцію гасили розчином лимонної кислоти при рН 4-5 в лід-вода і перемішували при кімнатній температурі. Суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим бікарбонатом натрію і розсолем. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Очищали флеш хроматографією, використовуючи як елюент градієнт етилацетат:гексани (20:100), одержуючи жовту тверду речовину, що потім промивали етилацетатом одержуючи P-0162 (15 мг, 10%) як майже-білу тверду речовину. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 367,2.

[0130] (4-Фторбензил)-[4-метил-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін P-0163



25

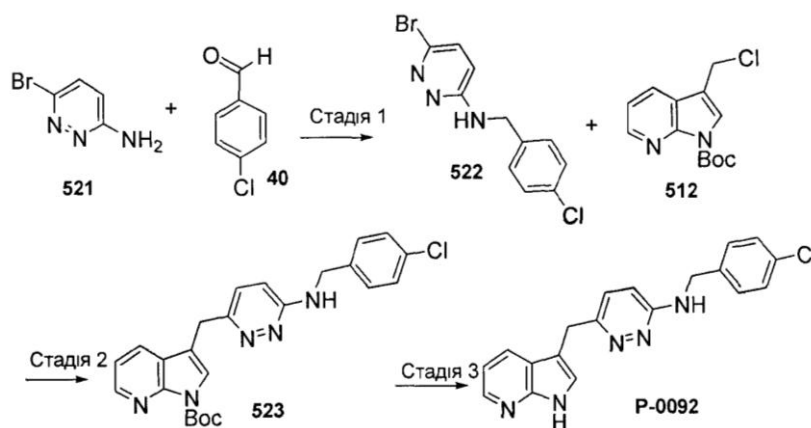
одержували використовуючи протокол Схеми 160, замінюючи 3,13 М етилмагнійбромід в ефірі 1,4 М метилмагнійбромідом в тетрагідрофурані. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 353,2.

Приклад 7: Синтез (4-Хлорбензил)-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піридазин-3-іл]аміну P-0092

30

[0131] (4-Хлорбензил)-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піридазин-3-іл]амін P-0092 синтезували в 3 стадії як показано на Схемі 161.

Схема 161



35

Стадія 1 - Синтез (6-бром-піридазин-3-іл)-(4-хлорбензил)аміну (522):

[0132] До 6-бром-піридазин-3-іламіну (521, 0,85 г, 0,0049 моль) в ацетонітрилі (30,0 мл) додавали 4-хлорбензальдегід (40, 0,82 г, 0,0058 моль), триетилсилан (4,0 мл, 0,025 моль) і трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 0,026 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом одержуючи білу тверду речовину (522, 1,0 г). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 298,3, 300,2.

Стадія 2 - Одержання 3-[6-(4-хлорбензиламіно)-піридазин-3-ілметил]-піроло[2,3-б]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловим естером (523):

[0133] До (6-бром-піридазин-3-іл)-(4-хлорбензил)аміну (522, 0,560 г, 1,88 ммоль) в тетрагідрофурани (45,0 мл), в атмосфері азоту повільно при -78 °С, додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 0,760 мл). Через 10 хвилин, до реакції додавали 1,2-біс(хлор-диметил-силаніл)-етан (0,201 г, 0,94 ммоль) в тетрагідрофурани (5,0 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакцію охолоджували до -78 °С, після чого повільно додавали 1,70 М трет-бутиллітій в гексані (1,20 мл). Реакцію перемішували протягом 20 хвилин, після чого додавали розчин  $CuCN \cdot 2LiCl$  (0,6 М в тетрагідрофурани, 3,00 мл) і 3-хлорметил-піроло[2,3-б]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (512, 0,47 г, 1,8 моль) в тетрагідрофурани (10,0 мл). Через 30 хвилин, реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 10 хвилин. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат обробляли трифтороцтовою кислотою (1,0 мл) розчиненою в дихлорметані (10,0 мл) 10 хвилин. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 60% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (523, 0,10 г, 23,8%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 450,1.

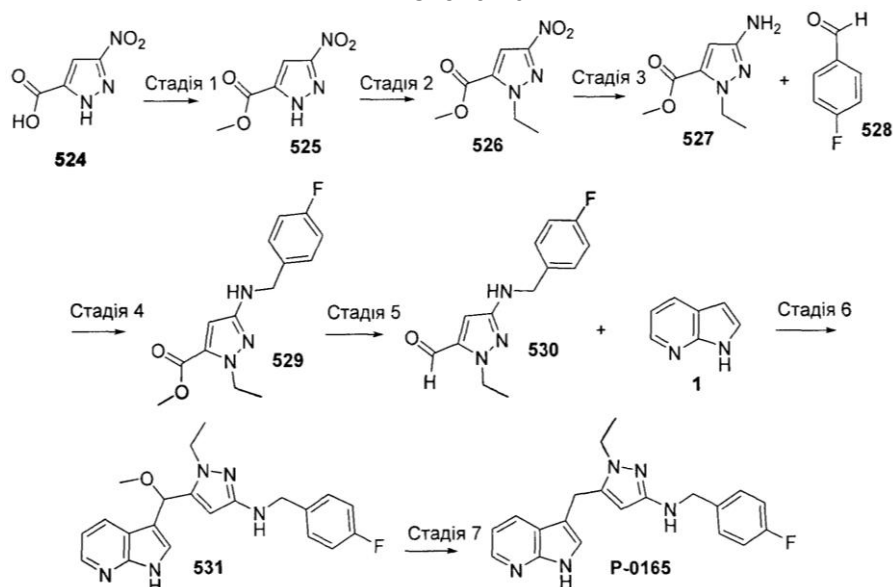
Стадія 3 - Одержання (4-хлорбензил)-[6-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-піридазин-3-іл]аміну (P-0092):

[0134] До 3-[6-(4-хлорбензиламіно)-піридазин-3-ілметил]-піроло[2,3-б]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (523, 50,0 мг, 0,111 ммоль) в дихлорметані (10,0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,30 мл, 0,0039 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом і гексаном одержуючи майже-білу тверду речовину (P-0092, 7,3 мг, 19,0%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 350,1.

Приклад 8: Синтез [1-етил-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну P-0165

[0135] [1-Етил-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін P-0165 синтезували в 7 стадій як показано на Схемі 162.

Схема 162



Стадія 1 - Одержання 5-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (525):

[0136] До 5-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (524, 10,0 г, 0,0637 моль) в метанолі (100,0 мл) додавали концентровану сірчану кислоту (1,00 мл, 0,0180 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (525, 1,5 г, 13,8%).

Стадія 2 - Одержання 2-етил-5-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (526):

[0137] До 5-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (525, 2,50 г, 0,0146 моль) в N,N-диметилформаміді (62,5 мл) додавали йодетан (1,2 мл, 0,016 моль) і карбонат калію (4,17 г, 0,0301 моль) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (526, 1,3 г, 44,7%).

Стадія 3 - Одержання 5-аміно-2-етил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (527):

[0138] До 2-етил-5-нітро-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (526, 1,30 г, 6,53 ммоль) в метанолі (60,0 мл) додавали 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,1 г). Реакцію перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Реакцію фільтрували і концентрували одержуючи світло-жовту тверду речовину (527, 1,0 г, 90,6%).

Стадія 4 - Одержання 2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (529):

[0139] До 5-аміно-2-етил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (527, 1,00 г, 5,91 ммоль) в ацетонітрилі (27,5 мл) додавали 4-фторбензальдегід (528, 0,660 мл, 6,26 ммоль), триетилсилан (4,77 мл, 0,0298 моль) і трифтороцтову кислоту (2,38 мл, 0,0310 моль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 4 годин, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20%-100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (529, 1,00 г, 61%).

Стадія 5 - Одержання 2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-карбальдегіду (530):

[0140] До 2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти метилового естеру (529, 1,00 г, 3,61 моль) в тетрагідрофурані (70,0 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі повільно додавали літій тетрагідроалюмінат (1,00 М в тетрагідрофурані, 10,00 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого повільно додавали декагідрат сульфату натрію (15,0 г). Через 2 години, реакцію фільтрували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи жовте масло (530, 0,16 г, 18%). МС (ESI) [M+H]<sup>+</sup> = 248,2.

Стадія 6 - Одержання 1-етил-5-[метокси-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-1Н-піразол-3-іл-(4-фторбензил)аміну (531):

[0141] До 1Н-піроло[2,3-b]піридину (1, 54,0 мг, 0,46 ммоль) в метанолі (15,0 мл) в атмосфері азоту додавали 2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-карбальдегід (530, 110,0 мг, 0,44 ммоль) і гідроксид калію (0,60 г, 0,011 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 40% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (531, 0,12 г, 71,1%). МС (ESI) [M-H]<sup>+</sup> = 378,2.

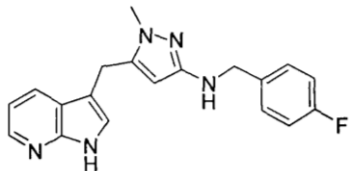
Стадія 7 - Одержання [1-етил-5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-0165):

[0142] До 1-етил-5-[метокси-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-1Н-піразол-3-іл-(4-фторбензил)аміну (531, 0,12 г, 0,32 ммоль) в ацетонітрилі (10,0 мл, 0,191 моль) додавали триетилсилан (0,60 мл, 0,0038 моль) і трифтороцтову кислоту (0,30 мл, 0,0039 моль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом 2 годин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом і гексаном одержуючи неочищений продукт. <sup>1</sup>H ЯМР показала, що реакція незавершилась. Неочищену сполуку

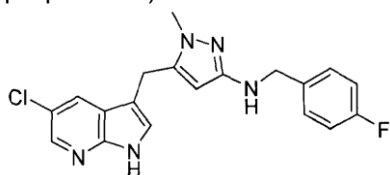


розчиняли в дихлорметані (15,0 мл), трифтороцтовій кислоті (0,30 мл) і триетилсилані (0,60 мл). Реакцію перемішували при 43 °С протягом 72 годин. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом і гексаном

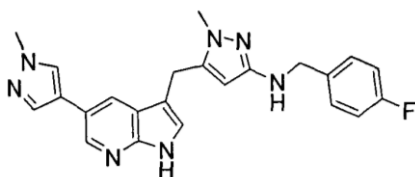
- 5 одержуючи майже-білу тверду речовину (P-0165, 18,7 мг, 17%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 350,3$ .  
[0143] (4-Фторбензил)-[1-метил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]амін P-0169



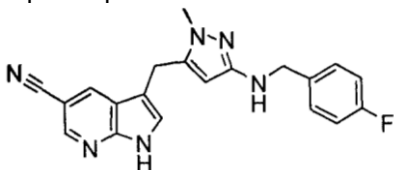
- 10 одержували використовуючи протокол Схеми 162, замінюючи йодетан йодметаном на Стадії 2. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 336,3$ .  
[0144] [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-метил-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін P-0170



- 15 одержували використовуючи протокол Схеми 162, замінюючи йодетан йодметаном на Стадії 2 і 1H-піроло[2,3-b]піридин 1 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридином на Стадії 6. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 370,3$ .  
[0145] (4-Фторбензил)-{1-метил-5-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]-1H-піразол-3-іл}-амін P-0180

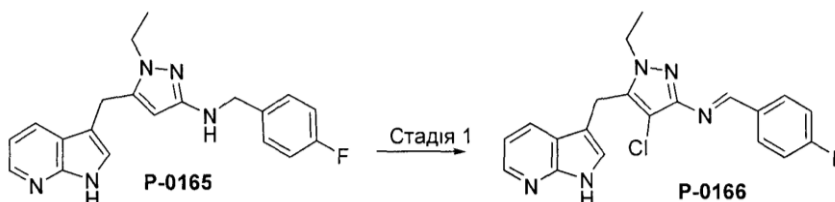


- 20 одержували використовуючи протокол Схеми 162, замінюючи йодетан йодметаном на Стадії 2 і 1H-Піроло[2,3-b]піридин 1 5-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридином (одержаним як описано в Прикладі 18, Схема 172) на Стадії 6. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 416,2$ .  
[0146] 3-[5-(4-Фторбензиламіно)-2-метил-2H-піразол-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил P-0191



- 25 одержували використовуючи протокол Схеми 162, замінюючи 1H-Піроло[2,3-b]піридин 1 1H-Піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилом на Стадії 6. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 361,5$ .  
Приклад 9: Синтез [4-хлор-1-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-[1-(4-фторфеніл)-мет-(Е)-иліден]аміну P-0166  
30 [0147] [4-хлор-1-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-[1-(4-фторфеніл)-мет-(Е)-иліден]амін P-0166 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 163.

Схема 163



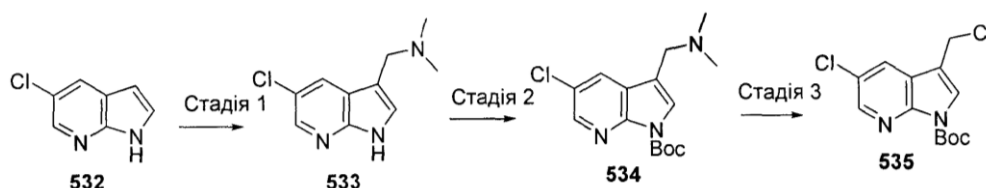
Стадія 1 - Одержання [4-хлор-1-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-[1-(4-фторфеніл)-мет-(E)-иліден]аміну (P-0166):

[0148] До [1-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-0165, 10,1 мг, 0,0289 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 8, Схема 162) в ацетонітрилі (8,0 мл) додавали N-хлор-сукцинімід (4,18 мг, 0,0318 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0166, 1,1 мг) МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 382,1$ .

Приклад 10: Синтез 5-хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру

[0149] 5-хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер синтезували в 3 стадії як показано на Схемі 164.

Схема 164



Стадія 1 - Одержання (5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-диметиламіну (533):

[0150] До 5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину (532, 8,00 г, 0,0524 моль) в ізопропіловому спирті (250,0 мл) додавали диметиламіну гідрохлорид (4,79 г, 0,0587 моль) і формальдегід (1,77 г, 0,0589 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого кип'ятили 4 години. Реакцію концентрували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (533, 10,0 г, 91%), що використовували безпосередньо на наступній стадії.

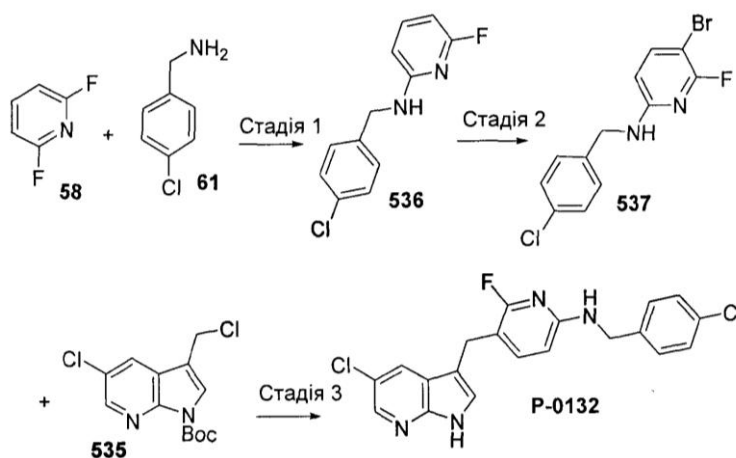
Стадія 2 і 3 - Одержання 5-хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (535):

[0151] 5-Хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер 535 одержували згідно з протоколом Схеми 158 (Приклад 4) стадії 1 і 2, замінюючи диметил-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)амін 2 (5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-диметиламіном 533 на Стадії 1.

Приклад 11: Синтез (4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]аміну P-0132

[0152] (4-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]амін P-0132 синтезували в 3 стадії як показано на Схемі 165.

Схема 165



Стадія 1 - Одержання (4-хлорбензил)-[6-фторпіридин-2-іл]аміну (536):

[0153] До 2,6-дифторпіридин (58, 9,85 г, 0,0856 моль) в N-метилпіролідіноні (50,0 мл) додавали р-хлорбензиламін (61, 10,5 мл, 8,63 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (30,0 мл, 0,172

моль). Реакцію перемішували при 90 °С протягом ночі. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 25% етилацетату в гексані, потім промивали етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (536, 10 г, 50%).

Стадія 2 - Одержання (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (537):

[0154] До (4-хлорбензил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (536, 1,03 г, 4,35 ммоль) в ацетонітрилі (30,0 мл), в атмосфері азоту, повільно додавали N-бромсукцинімід (0,820 г, 4,61 моль). Через 2 години, реакцію виливали в розчин тіосульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували і кристалізували з етилацетату і гексану одержуючи білу тверду речовину (537, 1,10 г, 80,1%).

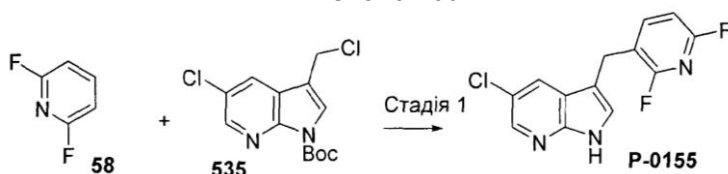
Стадія 3 - Одержання (4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]аміну (P-0132):

[0155] До (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (537, 2,76 г, 8,75 моль) в тетрагідрофурані (90,0 мл), в атмосфері азоту при -78 °С, повільно додавали n-бутиллітій (2,50 М в гексані, 3,64 мл). Через 60 хвилин, до реакції додавали 1,2-біс(хлор-диметил-силаніл)-етан (0,942 г, 4,38 моль) в тетрагідрофурані (8,0 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію охолоджували до -78 °С, після чого додавали трет-бутиллітій (1,70 М в гексані, 10,50 мл). Реакцію перемішували 30 хв, після чого додавали 0,65 М CuCN.2LiCl в тетрагідрофурані (14,0 мл). Реакцію перемішували при -35 °С протягом 10 хвилин, після чого додавали 5-хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (535, 1,70 г, 5,64 моль, одержаний як описано в Прикладі 10, Схема 164) в тетрагідрофурані (10,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години і до реакційної суміші додавали 2 N HCl (30 мл), потім перемішували 30 хвилин. Реакцію виливали у водний аміак і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 30% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (P-0132, 0,75 г, 33,1%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 401,1$ .

Приклад 12: Синтез 5-хлор-3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин P-0155

[0156] 5-Хлор-3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин P-0155 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 166.

Схема 166



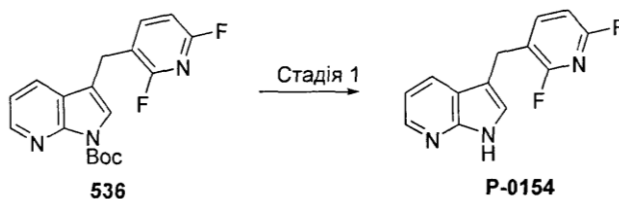
Стадія 1 - Одержання 5-хлор-3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-0155):

[0157] До 2,6-Дифторпіридину (58, 3,40 г, 0,0295 моль) в тетрагідрофурані (200,0 мл), в атмосфері азоту при -78 °С, повільно додавали 2,50 М n-бутиллітій в гексані (12,0 мл). Через 60 хвилин, до реакційної суміші додавали CuCN.2UCI (0,75 М в тетрагідрофурані, 40,0 мл). Через 5 хвилин, до реакції додавали 5-хлор-3-хлорметил-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (535, 4,20 г, 0,0139 моль, одержаний як описано в Прикладі 10, Схема 164) в тетрагідрофурані (20 мл). Реакцію перемішували при -78 °С протягом ночі, потім виливали у воду і аміак (10 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 15% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0155, 300 мг, 7,7%). МС (ESI)  $[M-H]^+ = 278,1$ .

Приклад 13: Синтез 3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридину P-0154

[0158] 3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин P-0154 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 167.

Схема 167



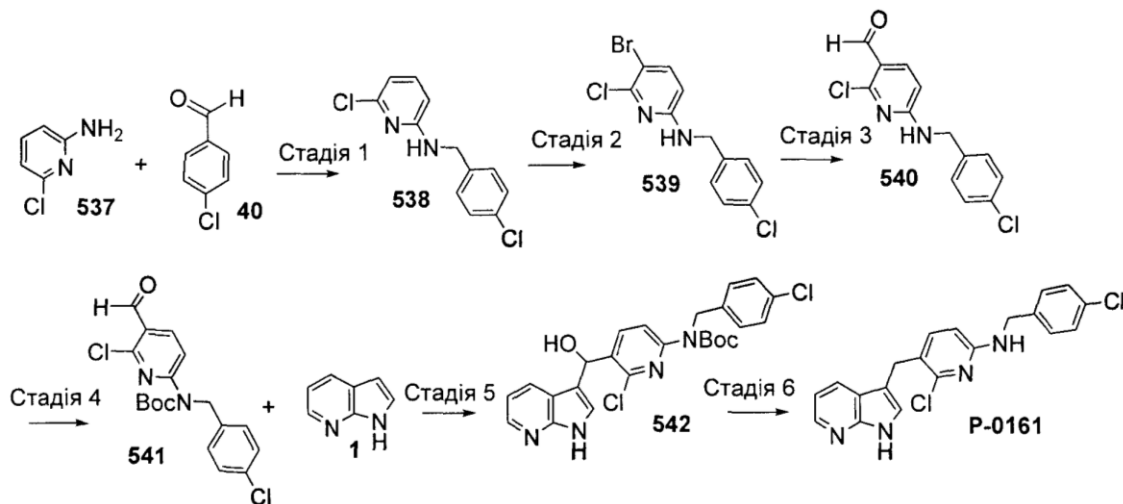
Стадія 1 - Одержання 3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-0154):

[0159] До 3-(2,6-дифторпіридин-3-ілметил)-піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (536, 0,35 г, 1,0 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 10, Схема 164, замінюючи 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин 532 1H-піроло[2,3-b]піридином на Стадії 1) в N-метилпіролідіноні (3,00 мл) додавали п-хлорбензиламін (0,20 мл, 1,6 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,30 мл, 0,0017 моль). Реакцію перемішували при 50 °C протягом 72 годин. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і неочищений проміжний продукт розчиняли в дихлорметані (15,0 мл) і трифтороцтовій кислоті (0,5 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 35% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0154, 0,18 г, 72%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 246,2$ .

Приклад 14: Синтез 5-((1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил)-N-(4-хлорбензил)-6-хлорпіридин-2-аміну P-0161

[0160] 5-((1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил)-N-(4-хлорбензил)-6-хлорпіридин-2-амін P-0161 синтезували в 6 стадій як показано на Схемі 168.

Схема 168



Стадія 1 - Одержання (4-хлорбензил)-(6-хлорпіридин-2-іл)аміну (538):

[0161] До 6-хлорпіридин-2-іламіну (537, 5,60 г, 0,0436 моль) в ацетонітрилі (300 мл) додавали 4-хлорбензальдегід (40, 6,7 г, 0,048 моль), трифтороцтову кислоту (13 мл, 0,17 моль) і триетилсилан (21 мл, 0,13 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин, потім концентрували, виливали у воду, екстрагували етилацетатом і промивали бікарбонатом натрію і розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (538, 6,5 г, 59%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 255,1$ .

Стадія 2 - Одержання (5-бром-6-хлорпіридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (539):

[0162] До (4-хлорбензил)-(6-хлорпіридин-2-іл)аміну (538, 4,00 г, 0,0158 моль) в ацетонітрилі (66,7 мл, 1,28 моль) в атмосфері азоту, повільно додавали N-бромсукцинімід (2,81 г, 0,0158 моль) в ацетонітрилі (20 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом

натрію, концентрували і кристалізували з етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (539, 2,60 г, 95,3%).

Стадія 3 - Одержання 2-хлор-6-(4-хлорбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (540):

[0163] До (5-бром-6-хлорпіридин-2-іл)-(4-хлорбензил)аміну (539, 2,60 г, 7,83 ммоль) в тетрагідрофурані (60,0 мл) в атмосфері азоту при -78 °С, протягом 10 хвилин додавали ізопропілмагнійхлорид (2,00 М в тетрагідрофурані, 4,20 мл). Реакцію перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 10 хвилин. Реакцію охолоджували до -78 °С. До реакції протягом 10 хвилин додавали трет-бутиллітій (1,70 М в гексані, 10,2 мл). Через 40 хвилин до реакції додавали N,N-диметилформамід (1,80 мл, 0,0232 моль). Реакцію перемішували при -78 °С протягом 40 хвилин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 35% - 100% етилацетату в гексані одержуючи світло-жовту тверду речовину (540, 1,0 г, 45,4%). МС (ЕІ)  $[M-H]^+$  = 279,0.

Стадія 4 - Одержання (4-хлорбензил)-(6-хлор-5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (541):

[0164] До 2-хлор-6-(4-хлорбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (540, 0,40 г, 1,42 ммоль) в дихлорметані (10,0 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (10,0 мг, 0,082 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (0,693 г, 3,17 ммоль) і триетиламін (0,50 мл, 0,0036 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (541, 0,45 г, 83,0%).

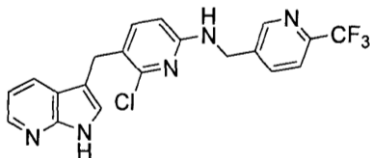
Стадія 5 - Одержання (4-хлорбензил)-6-хлор-5-[гідрокси-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]піридин-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (542):

[0165] До 1Н-Піроло[2,3-б]піридину (1, 465 мг, 3,93 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали гідроксид натрію (0,630 г, 0,0157 моль) і (4-хлорбензил)-(6-хлор-5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (541, 1,5 г, 0,0039 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (542, 1,0 г, 51%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+$  = 499,1.

Стадія 6 - Одержання 5-((1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метил)-N-(4-хлорбензил)-6-хлорпіридин-2-аміну (P-0161):

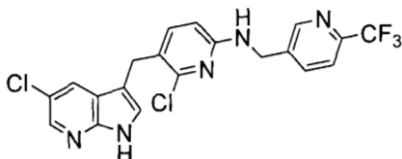
[0166] До (4-хлорбензил)-6-хлор-5-[гідрокси-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]піридин-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (542, 1,00 г, 2,00 ммоль) в ацетонітрилі (130,0 мл) додавали триетилсилан (11,5 мл, 0,0720 моль) і трифтороцтову кислоту (5,5 мл, 0,071 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 2 годин, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом і гексаном одержуючи світло-жовту тверду речовину (P-0161, 480 мг, 62%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+$  = 383,1, 385,1.

[0167] [6-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін P-0174



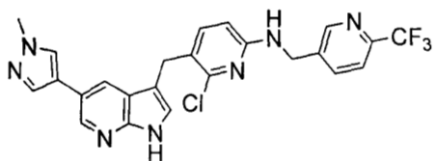
одержували згідно з протоколом Схеми 168, замінюючи 4-хлор-бензальдегід 40 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегідом на Стадії 1. МС (ЕІ)  $[M+H]^+$  = 418,2.

[0168] [6-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін P-0176



одержували згідно з протоколом Схеми 168, замінюючи 4-хлор-бензальдегід 40 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегідом на Стадії 1 і 1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин 1 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином на Стадії 5. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 452,0$ .

5 [0169] {6-Хлор-5-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін Р-0179



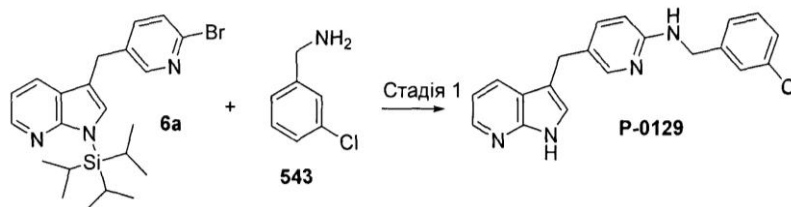
10 одержували згідно з протоколом Схеми 168, замінюючи 4-хлор-бензальдегід 40 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегідом на Стадії 1 і 1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин 1 5-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином (одержаним як описано в Прикладі 18, Схеми 172) на Стадії 5. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 498,0$ .

Приклад 15: Синтез (3-хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну Р-0129

[0170] (3-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін Р-0129 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 169.

15

Схеми 169



20 Стадія 1 - Одержання (3-хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (Р-0129):

[0171] 3-(6-бром-піридин-3-ілметил)-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (6а, 10 мг, 0,023 ммоль) об'єднували з 3-хлорбензиламіном (543, 13 мг, 0,093 ммоль) в діоксані (0,3 мл). Додавали тріс(дифенілденацетон)-дипаладій (0) (3 мг), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos, 3 мг) і трет-бутоксид натрію (15 мг). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в ДМСО і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці YMC-Pack ODS-A C-18 (50мм × 10мм ВД), використовуючи як елюент воду з 0,1 % трифтороцтової кислоти і 5-40% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою 13 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв одержуючи бажану сполуку Р-0129. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 349,1$ .

30 [0172] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 169, замінюючи 3-хлорбензиламіном 543 прийнятним аміном. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

(4-Морфолін-4-ілметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0093),

Піридин-3-ілметил-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0094),

35 (5-Метил-ізоксазол-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0095),

(2-Піролідін-1-іл-етил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0096),

[1-(4-Метансульфоніл-феніл)етил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0097),

40 (2-Метокси-етил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0098),

(2-Морфолін-4-іл-етил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0099),

((Р)-1-Феніл-етил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0125),

(3-Морфолін-4-іл-бензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0126),

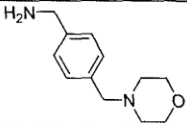
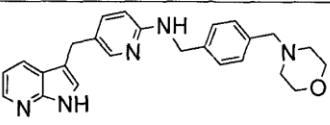
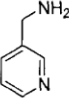
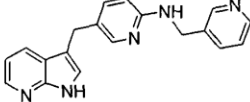
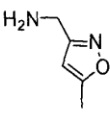
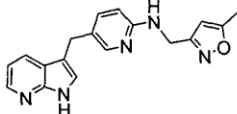
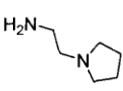
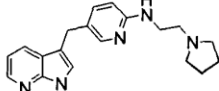
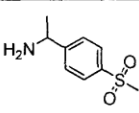
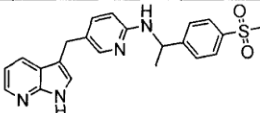
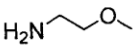
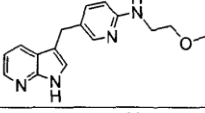
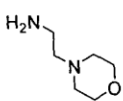
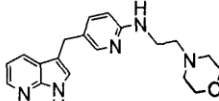
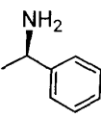
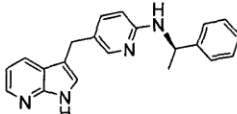
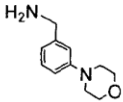
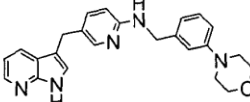
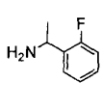
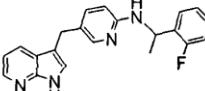
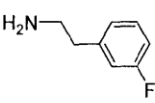
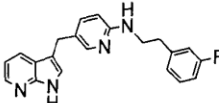
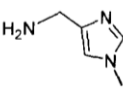
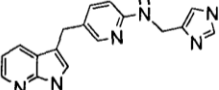
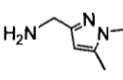
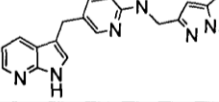
[1-(2-Фторфеніл)етил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0127),

45 [2-(3-Фторфеніл)етил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0128),

(1-Метил-1Н-імідазол-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0130), і

(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (Р-0131).

[0173] В наступній таблиці показаний амін (Колонка 2) використовуваний на Схемі 169 з одержуваними сполуками (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 маса, що спостерігається.

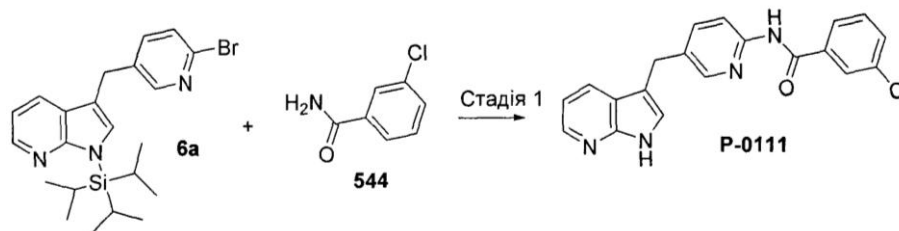
Номер сполуки	Амін	Сполука	МС (ЕСІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0093			414,3
P-0094			316,3
P-0095			319,9
P-0096			322,3
P-0097			407,1
P-0098			283,5
P-0099			338,3
P-0125			329,1
P-0126			400,3
P-0127			347,1
P-0128			347,1
P-0130			319,1
P-0131			333,1

Приклад 16: Синтез 3-хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензаміду P-0111

[0174] 3-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід P-0111 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 170.

5

Схема 170



Стадія 1 - Одержання 3-хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензаміду (P-0111):

[0175] 3-(6-Бром-піридин-3-ілметил)-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин (6a, 10 мг, 0,023 ммоль) об'єднували з 3-хлорбензамідом (544, 15 мг, 0,096 ммоль) в діоксані (0,4 мл). Додавали тріс(добензиліденацетон)-дипаладій (0) (3 мг), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos, 3 мг) і трет-бутоксид натрію (15 мг). Додавали карбонат цезію (20 мг) і суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в ДМСО (0,2 мл) і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці YMC-Pack ODS-A C-18 (50мм × 10мм ВД), використовуючи як елюент воду з 0,1% трифтороцтової кислоти і 5-40% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 13 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв одержуючи бажану сполуку P-0111. МС (ESI)  $[M+H]^+ = 363,1$ .

[0176] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 170, замінюючи 3-хлорбензамід 544 прийнятним амідом. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

3,4-Дихлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0100),  
2-Хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0101),  
2,5-Диметил-2H-піразол-3-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0102),

Тіофен-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0103),

2-Метокси-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0104),

N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0105),

Піразин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0106),

Піридин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0107),

6-Метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]нікотинамід (P-0108),

4-Фтор-3-метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0109),

5-Метил-піразин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід (P-0110),

4-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід (P-0112),

N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметоксибензамід (P-0113),

N-[5-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід (P-0114),

3-Хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0115),

3,4-Дифтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0116),

2-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0117),

5-Фтор-2-метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0118),

2-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0119),

3-Метокси-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0120),

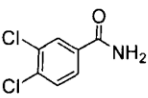
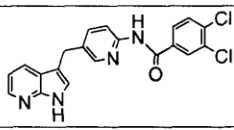
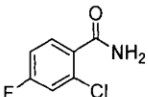
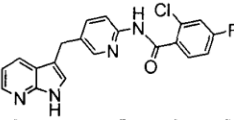
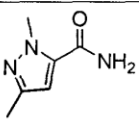
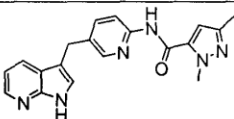
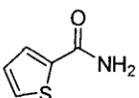
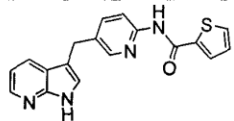
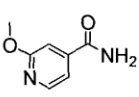
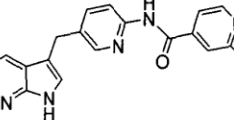
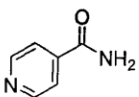
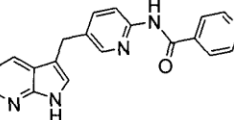
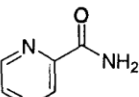
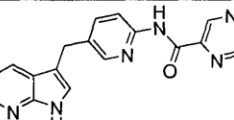
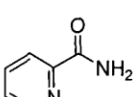
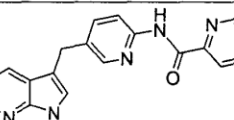
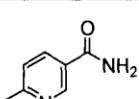
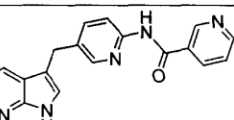
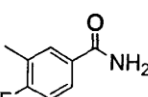
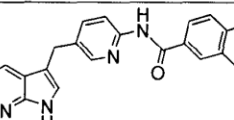
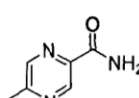
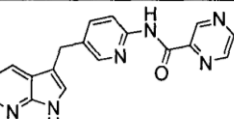
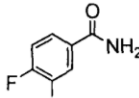
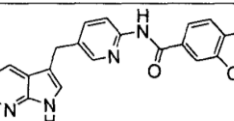
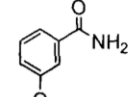
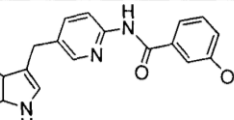
3-Фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0121),

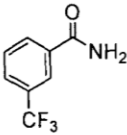
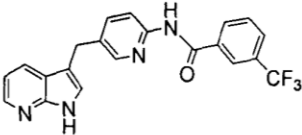
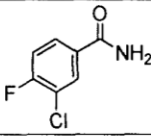
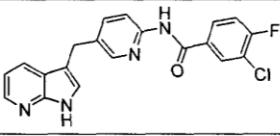
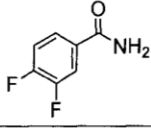
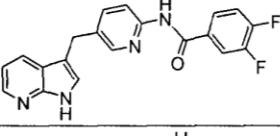
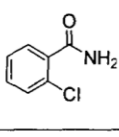
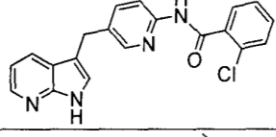
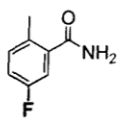
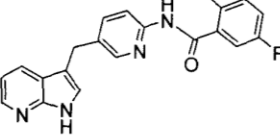
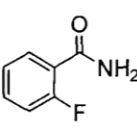
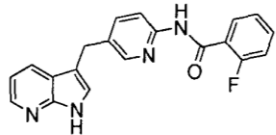
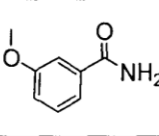
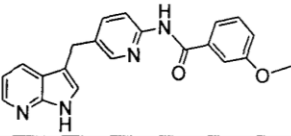
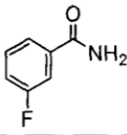
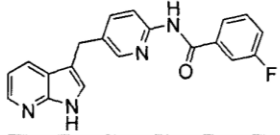
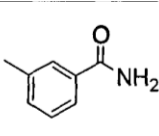
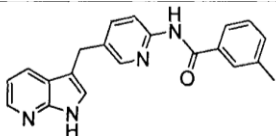
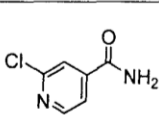
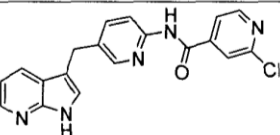
3-Метил-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід (P-0122), і

2-Хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-ізонікотинамід (P-0123).

[0177] В наступній таблиці показаний амід (Колонка 2) використовуваний на Схемі 170 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 маса, що спостерігається.



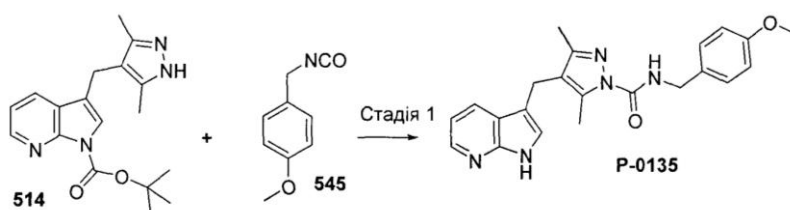
Номер сполуки	Амід	Сполука	МС (ЕІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0100			397,1
P-0101			381,1
P-0102			347,1
P-0103			335,1
P-0104			360,3
P-0105			329,9
P-0106			331,1
P-0107			329,9
P-0108			344,3
P-0109			361,1
P-0110			345,1
P-0112			415,1
P-0113			413,1

P-0114			397,1
P-0115			381,1
P-0116			365,1
P-0117			363,1
P-0118			361,1
P-0119			347,1
P-0120			359,1
P-0121			347,1
P-0122			343,1
P-0123			364,3

Приклад 17: Синтез 3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбоної  
5 кислоти 4-метоксибензиламід P-0135

[0178] 3,5-Диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбоної кислоти 4-метоксибензиламід P-0135 синтезували в 1 стадію як показано на Схемі 171.

Схема 171




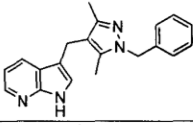
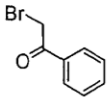
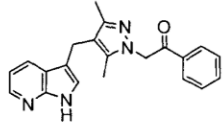
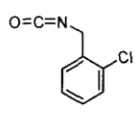
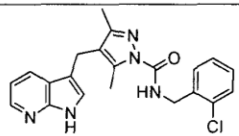
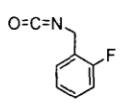
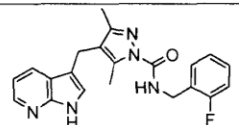
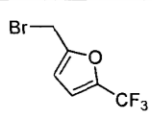
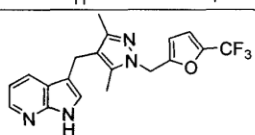
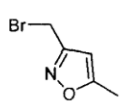
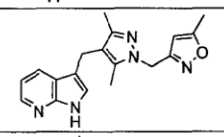
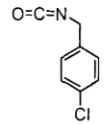
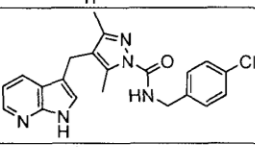
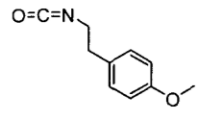
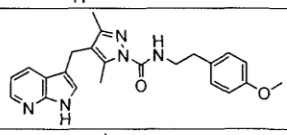
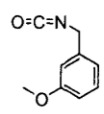
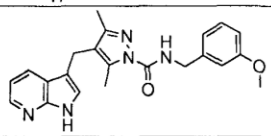
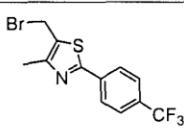
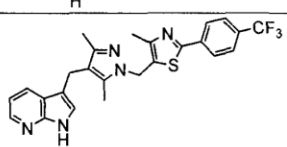
Стадія 1 - Одержання 3,5-диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-метоксибензиламід (P-0135):

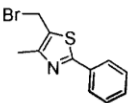
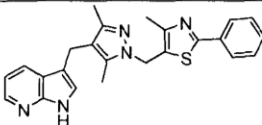
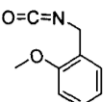
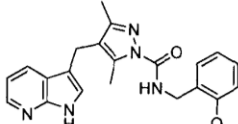
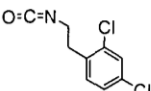
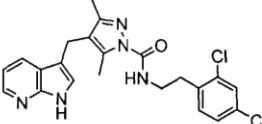
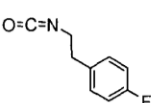
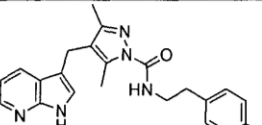
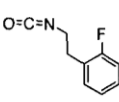
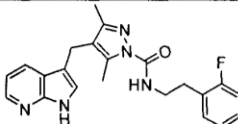
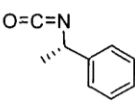
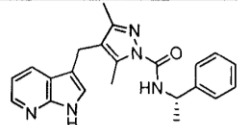
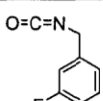
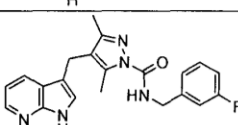
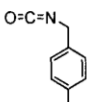
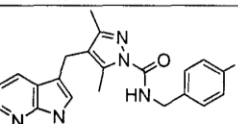
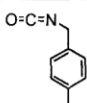
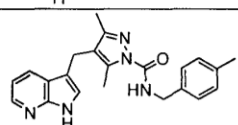
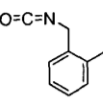
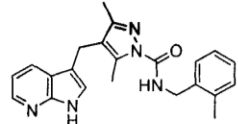
[0179] 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-піроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (514, 10 мг, 0,03 ммоль) розчиняли в дихлорметані (0,5 мл). Додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (6 мг, 0,04 ммоль). Додавали 1-ізоціанатометил-4-метоксибензол (545, 6,5 мг, 0,04 ммоль). Реакцію залишали стояти при кімнатній температурі 30 хвилин. До реакції додавали оцтову кислоту (0,2 мл). Розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилсульфоксиді (0,2 мл) і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Phenomenex (50мм × 10мм ВД), використовуючи як елюент воду з 0,1 % трифтороцтової кислоти і 20-100% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 16 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв одержуючи бажану сполуку P-0135. МС (ESI)  $[M+H]^+ = 390,3$ .

[0180] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 171, замінюючи 1-ізоціанатометил-4-метокси-бензол 545 прийнятним ізоціанатом або бромідом. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

3-(1-Бензил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0133),  
 2-[3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-іл]-1-феніл-етанон (P-0134),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-хлорбензиламід (P-0136),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-фторбензиламід (P-0137),  
 3-[3,5-Диметил-1-(5-трифторметил-фуран-2-ілметил)-1Н-піразол-4-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0138),  
 3-[3,5-Диметил-1-(5-метил-ізоксазол-3-ілметил)-1Н-піразол-4-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0139),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-хлорбензиламід (P-0140),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-етокси-феніл)етил]амід (P-0141),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 3-метоксибензиламід (P-0142),  
 3-[3,5-Диметил-1-[4-метил-2-(4-трифторметил-феніл)тіазол-5-ілметил]-1Н-піразол-4-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0143),  
 3-[3,5-Диметил-1-(4-метил-2-феніл-тіазол-5-ілметил)-1Н-піразол-4-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0144),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-метоксибензиламід (P-0145),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(2,4-дихлорфеніл)етил]амід (P-0146),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(4-фторфеніл)етил]амід (P-0147),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти [2-(2-фторфеніл)етил]амід (P-0148),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти ((S)-1-феніл-етил)амід (P-0149),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 3-фторбензиламід (P-0150),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (P-0151),  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 4-метилбензиламід (P-0152), і  
 3,5-Диметил-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової кислоти 2-метилбензиламід (P-0153).

[0181] В наступній таблиці показаний використовуваний ізоціанат або бромід (Колонка 2) на Схемі 171 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 маса, що спостерігається.

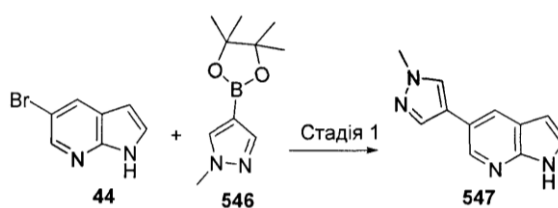
Номер сполуки	Ізоціанат або бромід	Сполука	МС (ЕІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0133			317,1
P-0134			345,1
P-0136			394,3
P-0137			378,3
P-0138			375,1
P-0139			322,3
P-0140			393,9
P-0141			404,3
P-0142			390,3
P-0143			482,3

Номер сполуки	Ізоціанат або бромід	Сполука	МС (ESI) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0144			414,3
P-0145			390,3
P-0146			442,3
P-0147			392,3
P-0148			392,3
P-0149			374,3
P-0150			378,3
P-0151			378,3
P-0152			374,3
P-0153			374,3

Приклад 18: Синтез 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину 547.

[0182] 5-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин 547 синтезували в 1 стадію з 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину 44 як показано на Схемі 172.

Схема 172



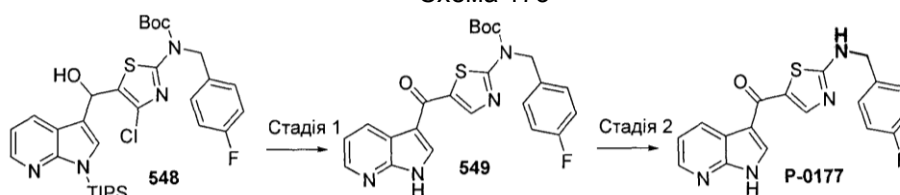
Стадія 1 - Одержання 5-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (547):

[0183] До 5-бром-7-азаіндолу (44, 1,04 г, 5,28 ммоль) в 1,00 М карбонаті калію у воді (15,8 мл) і тетрагідрофурані (50,0 мл) додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (546, 1,65 г, 7,92 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,305 мг, 0,26 ммоль) і йодид тетра-н-бутиламонію (0,20 г, 0,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і органічний шар промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 25% етилацетату в гексані одержуючи світло-жовту тверду речовину (547, 670 мг, 64,0%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 199,4$ .

Приклад 19: Синтез [2-(4-фторбензиламіно)тіазол-5-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанону Р-0177.

[0184] [2-(4-Фторбензиламіно)тіазол-5-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанон Р-0177 синтезували в 2 стадій як показано на Схемі 173.

Схема 173



Стадія 1 - Одержання (4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)тіазол-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (549):

[0185] Суміш {4-хлор-5-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-тіазол-2-іл}-піридин-4-ілметил-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (548, 0,397 г, 0,57 ммоль, одержаного згідно з протоколом Схеми 159, Приклад 5, замінюючи 4-(амінометил)піридин 516 4-фторбензиламіном на Стадії 1, виділяли після стадії 3), триетилсилану (1,0 мл, 6,3 ммоль) і трифтороцтової кислоти (0,5 мл, 6 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали бікарбонатом натрію і розсолем, і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (549, 0,11 г, 9%). МС (ЕСІ)  $[M-H]^+ = 451,10$ .

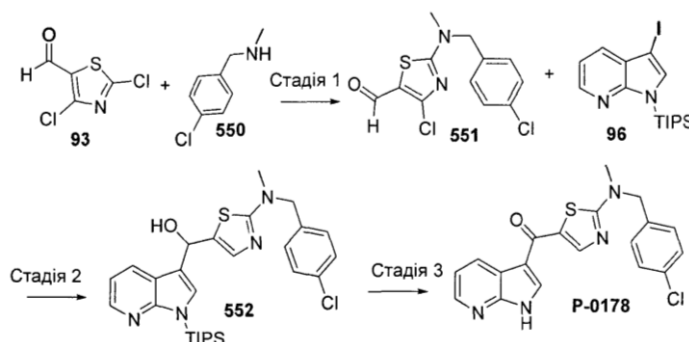
Стадія 2 - Одержання [2-(4-фторбензиламіно)тіазол-5-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанону (Р-0177):

[0186] До розчину (4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)тіазол-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (549, 0,11г, 0,2 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали хлорид водню (4Мб 1,4-діоксані, 2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у холодний розчин бікарбонату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинників, залишок промивали етилацетатом одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (Р-0177, 9 мг, 10%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 353,12$ .

Приклад 20: Синтез {2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанону Р-0178.

[0187] {2-[(4-Хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанон Р-0178 синтезували в 3 стадії як показано на Схемі 174.

Схема 174



Стадія 1 - Одержання 4-хлор-2-[(4-хлорбензил)-метил-аміно]-тіазол-5-карбальдегіду (551):

[0188] До розчину (4-хлорбензил)-метиламіну (550, 2 г, 0,01 моль) і N,N-діізопропілетиламіну (4 мл, 0,03 моль) в тетрагідрофурані (50 мл) при кімнатній температурі додавали 2,4-дихлор-тіазол-5-карбальдегід (93, 3 г, 0,01 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок збирали фільтруванням і промивали гексаном одержуючи бажану сполуку як світло-жовту тверду речовину (551, 3,6 г, 90%).

Стадія 2 - Одержання {4-хлор-2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (552):

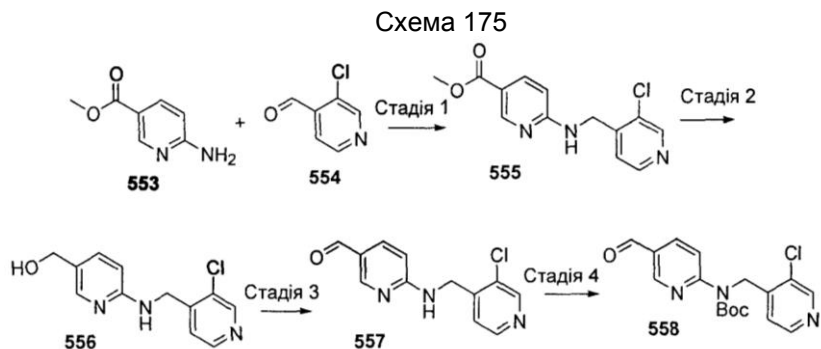
[0189] До розчину 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (96, 0,82 г, 2,0 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) при -20 °C по краплям додавали ізопропілмагнійхлорид (2M в тетрагідрофурані, 1,1 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до 0 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджували до -40 °C. До реакційної суміші додавали розчин 4-хлор-2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-карбальдегіду (551, 0,41 г, 1,4 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до -10 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент етилацетат в гексанах одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (552, 0,5 г, 60%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 575,29$ .

Стадія 3 - Одержання {2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метанолу (P-0178):

[0190] Суміш {4-хлор-2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (552, 1 г, 2 ммоль), триетилсилану (2 мл, 12 ммоль) і трифтороцтової кислоти (1 мл, 13 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 40 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали бікарбонатом натрію і розсолон, і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи як елюент метанол в дихлорметані одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (P-0178, 0,17 г, 30%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 383,09$ .

Приклад 21: Синтез проміжних альдегідів.

[0191] (3-Хлорпіридин-4-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбаминової кислоти трет-бутиловий естер 558 синтезували в 4 стадії з 6-аміно-нікотинової кислоти метилового естеру 553 як показано на Схемі 175.



Стадія 1 - Синтез 6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]-нікотинової кислоти метилового естеру (555):

[0192] До 6-аміно-нікотинової кислоти метилового естеру (553, 2,15 г, 0,014 моль) в ацетонітрилі (60,0 мл) додавали 3-хлорпіридин-4-карбальдегід (554, 2,00 г, 0,014 моль), триетилсилан (11,00 мл, 0,069 моль) і трифтороцтову кислоту (5,00 мл, 0,065 моль). Реакцію перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (555, 1,5 г, 38,2%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 278,9$ .

Стадія 2 - Синтез 6-[(3-Хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанолу (556):

[0193] До 6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]-нікотинової кислоти метилового естеру (555, 1,00 г, 3,60 ммоль) в тетрагідрофурані (120 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі

додавали розчин літій тетрагідроалюмінату (1,00 М в тетрагідрофурані, 5,00 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додавали декагідрат сульфату натрію. Через 1 годину, реакційну суміш фільтрували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% - 20% метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку як білу тверду речовину (556, 0,5 г, 56%).

МС (ESI)  $[M+H]^+ = 250,1$ .

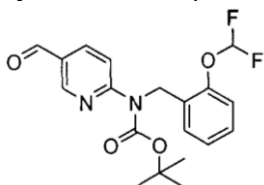
Стадія 3 - Синтез 6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (557):

[0194] До 6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанолу (556, 0,50 г, 2,00 ммоль) в тетрагідрофурані (20,0 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (1,02 г, 2,40 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (557, 0,45 г, 91%) що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4 - Синтез (3-хлорпіридин-4-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (558):

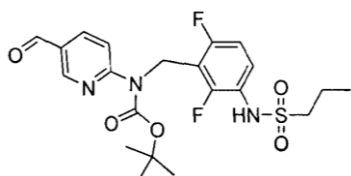
[0195] До 6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (557, 0,45 г, 1,80 ммоль) в дихлорметані (20,0 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,65 г, 3,00 ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,012 г, 0,010 ммоль) і триетиламін (0,28 мл, 2,00 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (558, 250 мг, 40,0%).

[0196] (2-Дифторметоксибензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 559



одержували згідно з протоколом Схеми 175, замінюючи 3-хлорпіридин-4-карбальдегід 554 2-дифторметокси-бензальдегідом на Стадії 1.

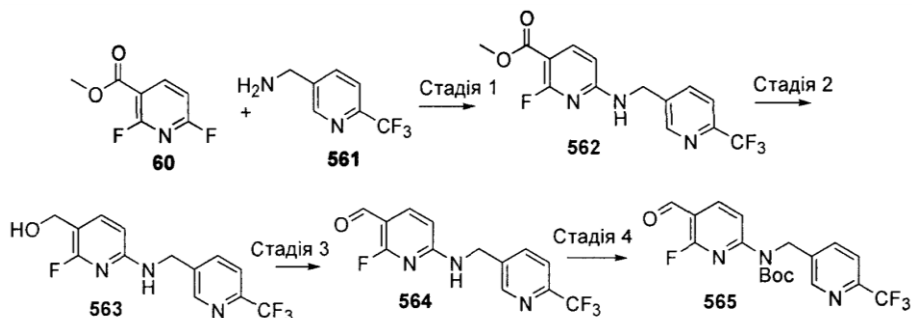
[0197] [2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензил]-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 560



одержували згідно з протоколом Схеми 175, замінюючи 3-хлорпіридин-4-карбальдегід 554 пропан-1-сульфонові кислоти (2,4-дифтор-3-форміл-феніл)амідом на Стадії 1. МС (ESI)  $[M+H]^+ = 470,3$ .

[0198] (6-Фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 565 синтезували в 4 стадії з 2,6-Дифтор-нікотинової кислоти метилового естеру 60 як показано на Схемі 176.

Схема 176





Стадія 1 - Синтез 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]-нікотинової кислоти метилового естеру (562):

[0199] До 2,6-дифтор-нікотинової кислоти метилового естеру (60, 1,82 г, 0,0105 моль) в N,N-диметилформаміді (20,0 мл) в атмосфері азоту при -40 °С додавали С-(6-трифторметилпіридин-3-іл)-метиламін (561, 1,00 г, 5,68 ммоль). Реакцію перемішували при -40 °С, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 35% -100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (562, 1,40 г, 74,9). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 330,1$ .

Стадія 2 - Синтез 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанолу (563):

[0200] До 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]-нікотинової кислоти метилового естеру (562, 1,40 г, 4,25 ммоль) в тетрагідрофурані (100,0 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі повільно додавали розчин літій тетрагідроалюмінату (1,00 М в тетрагідрофурані, 10,0 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого додавали прийнятну кількість декагідрату сульфату натрію. Через 1 годину, реакційну суміш фільтрували і концентрували одержуючи неочищений продукт (563, 1,2 г, 93,7%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3 - Синтез 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (564):

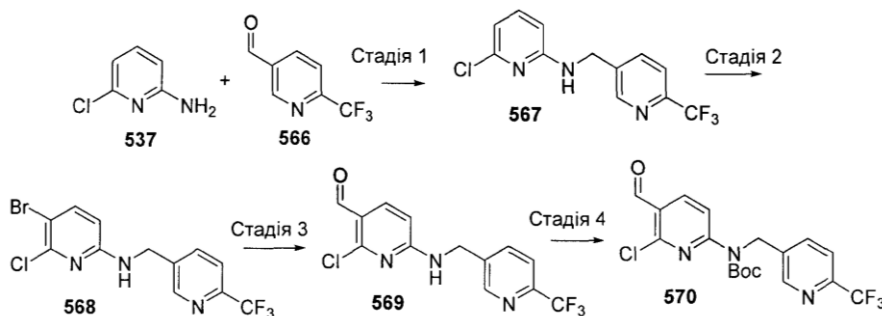
[0201] До 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанолу (563, 1,20 г, 3,98 ммоль) в дихлорметані (40,0 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (1,86 г, 4,38 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім виливали у водний тіосульфат натрію і карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (564, 0,28 г, 23,5%).

Стадія 4 - Синтез (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (565):

[0202] До 2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (564, 0,28 г, 0,94 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,245 г, 1,12 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (0,050 г, 0,41 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (565, 0,22 г, 59%).

[0203] (6-Хлор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер 570 синтезували в 4 стадії з 6-хлорпіридин-2-іламіну 537 як показано на Схемі 177.

Схема 177



Стадія 1 - Синтез (6-хлорпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (567):

[0204] До 6-хлорпіридин-2-іламіну (537, 0,760 г, 5,91 ммоль) в ацетонітрилі (30,0 мл) додавали 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегід (566, 1,06 г, 6,05 ммоль), трифтороцтову кислоту (3,00 мл, 0,0389 моль) і триетилсилан (6,00 мл, 0,0376 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин. Реакцію концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (567, 1,60 г, 94,1%).

Стадія 2 - Синтез (5-бром-6-хлорпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (568):

5 [0205] До (6-хлорпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (567, 4,50 г, 0,0156 моль) в ацетонітрилі (120,0 мл) в атмосфері азоту повільно додавали N-бромсукцинімід (3,03 г, 0,0170 моль) в ацетонітрилі (50 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 25% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (568, 6,20 г, 80,2%).

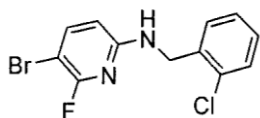
Стадія 3 - Синтез 2-хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (569):

15 [0206] До (5-бром-6-хлорпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (568, 4,60 г, 0,0125 моль) в тетрагідрофурані (60,0 мл) в атмосфері азоту при -78 °C протягом 10 хвилин додавали ізопропілмагнійхлорид (2,00 М в тетрагідрофурані, 6,44 мл). Реакцію перемішували при -78 °C протягом 20 хвилин і потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 10 хвилин. Реакцію охолоджували до -78 °C, після чого протягом 10 хвилин додавали трет-бутиллітій (1,70 М в гексані, 15,3 мл). Через 40 хвилин додавали N,N-диметилформамід (1,23 мл, 0,0158 моль) і реакцію перемішували при -78 °C протягом 40 хвилин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 35% -100% етилацетату в гексані одержуючи світло-жовту тверду речовину (569, 2,84 г, 71,7%).

Стадія 4 - Синтез (6-хлор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (570)

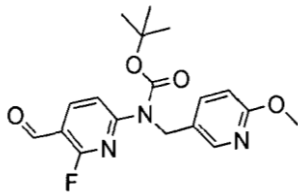
30 [0207] До розчину 2-хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (569, 0,545 г, 1,73 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,60 мл, 3,40 ммоль), 4-диметиламінопіридин (20 мг, 0,10 ммоль) і розчин ди-трет-бутилдикарбонату (0,41 г, 0,0019 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (570, 0,60 г, 83,6%).

[0208] (5-Бром-6-фторпіридин-2-іл)-(2-хлорбензил)амін 571



40 одержували згідно з протоколом Стадій 1 і 2 Схеми 177, замінюючи 6-хлорпіридин-2-іламін 537 і 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегід 566 6-фторпіридин-2-іламіном і 2-хлор-бензальдегідом, відповідно на Стадії 1.

[0209] (6-Фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 572

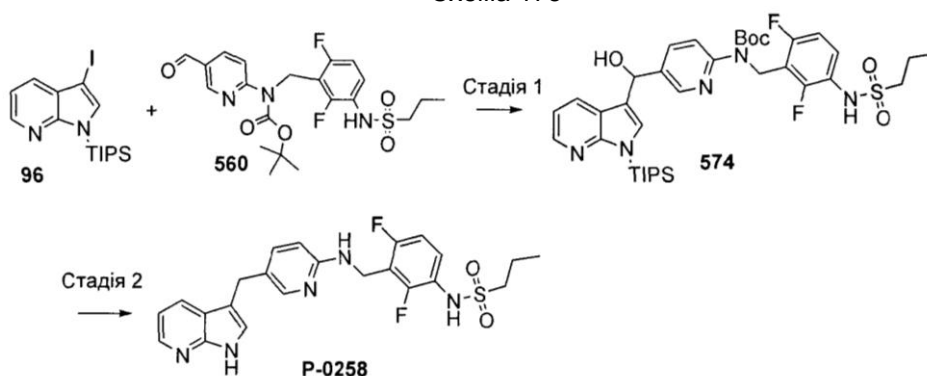


45 одержували згідно з протоколом Схеми 177, замінюючи 6-хлорпіридин-2-іламін 537 і 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегід 566 6-фторпіридин-2-іламіном і 6-метоксипіридин-3-карбальдегідом, відповідно на Стадії 1.

Приклад 22: Синтез пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил-феніл)аміду Р-0258

50 [0210] Пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил-феніл)амід Р-0258 синтезували в 2 стадії з 3-Іод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-b]піридину 96 як показано на Схемі 178.

Схема 178



Стадія 1 - Синтез [2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензил]-5-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]піридин-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (574):

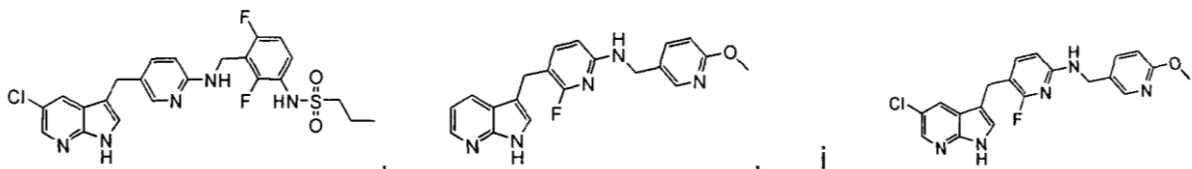
[0211] До розчину 3-Йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (96, 0,644 г, 1,61 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурані, 0,80 мл). Реакцію залишали нагріватись до  $15^{\circ}\text{C}$  протягом 100 хвилин, потім охолоджували до  $-40^{\circ}\text{C}$ , після чого додавали [2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензил]-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (560, 0,100 г, 0,21 ммоль, одержаний як описано в Прикладі 21, Схема 175) в тетрагідрофурані (2,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до  $5^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин, потім виливали у водний хлорид амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи жовту тверду речовину (574, 75 мг, 47%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 744,7$ .

Стадія 2 - Синтез Пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил-феніл)аміду (P-0258):

[0212] До [2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензил]-5-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]піридин-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (574, 75,0 мг, 0,10 ммоль) в ацетонітрилі (10,0 мл) додавали триетилсилан (0,40 мл, 2,5 ммоль) і трифтороцтову кислоту (0,20 мл, 2,6 ммоль). Реакцію перемішували при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 4 годин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% - 15% метанолу в дихлорметані одержуючи майже-білу тверду речовину (P-0258, 29,3 мг, 61,6%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 472,4$ .

[0213] Пропан-1-сульфонової кислоти (3-[[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]-2,4-дифторфеніл)амід (P-0259), [6-Фтор-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0378), і

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0379),



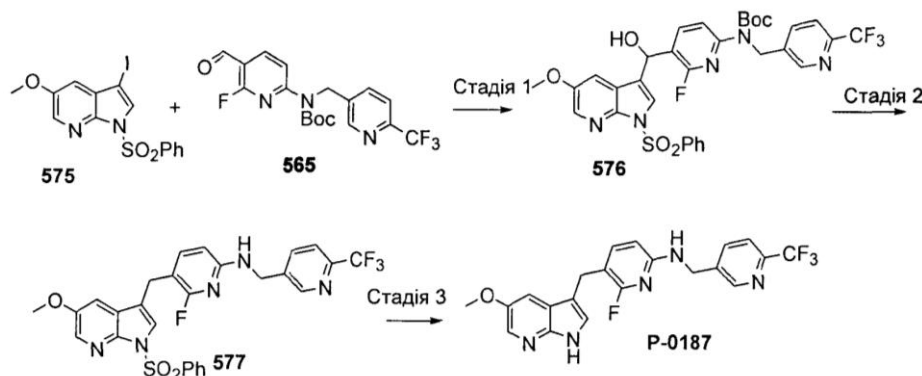
відповідно, одержували згідно з протоколом Схеми 178. P-0259 одержували замінюючи 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 96 5-хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридином на Стадії 1 (МС  $[M+H]^+ = 506,1$ ). P-0378 одержували замінюючи [2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензил]-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 560 [6-Фтор-5-формілпіридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловим естером 572 (одержаним як описано в Прикладі 21, Схема 177) на Стадії 1 (МС  $[M+H]^+ = 364,1$ ). P-0379 одержували замінюючи азаіндол 96 5-хлор-3-йод-1-

триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридином і альдегід 560 альдегідом 572 на Стадії 1 (МС  $[M+H]^+ = 400,0$ ).

Приклад 23: Синтез [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну Р-0187

5 [0214] [6-Фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін Р-0187 синтезували в 3 стадії з 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридину 575 як показано на Схемі 179.

Схема 179



10

Стадія 1 - Синтез 5-[(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-6-фторпіридин-2-іл-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (576):

15 [0215] До 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридину (575, 0,326 г, 0,000788 моль) в тетрагідрофурані (3,00 мл) при -45 °С в атмосфері азоту повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурані, 0,380 мл). Реакцію залишали нагріватись до -25 °С протягом 30 хвилин і потім охолоджували до -45 °С після чого додавали (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (565, 80,0 мг, 0,20 ммоль, одержаний як описано в Прикладі 21, Схема 176) в тетрагідрофурані (1,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакцію виливали у водний хлорид амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (576, 0,080 г, 60%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 688,1$ .

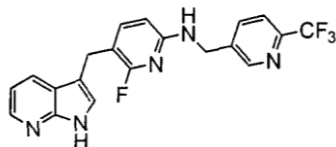
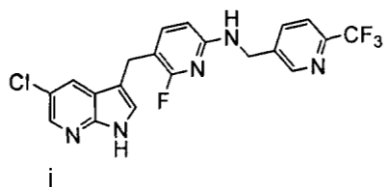
25 Стадія 2 - Синтез [5-(1-Бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-6-фторпіридин-2-іл-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (577):

[0216] До 5-[(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-6-фторпіридин-2-іл-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (576, 0,100 г, 0,15 ммоль) в ацетонітрилі (12,6 мл) додавали триетилсилан (0,34 мл, 2,10 ммоль) і трифтороцтову кислоту (0,17 мл, 2,20 ммоль). Реакцію нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували одержуючи неочищену сполуку (577, 90 мг, 100%) що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

35 Стадія 3 - Синтез [6-Фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну(Р-0187):

[0217] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (577, 0,08 г, 0,13 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,110 г, 0,35 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи майже-білу тверду речовину (Р-0187, 8,1 мг, 10%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 431,9$ .

45 [0218] [6-Фтор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін Р-0186 і [6-Фтор-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін Р-0188,

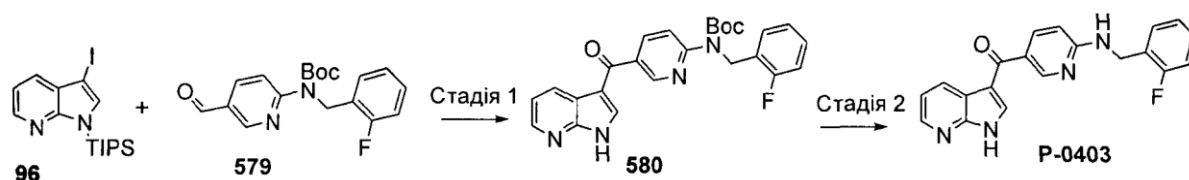


відповідно, одержували згідно з протоколом Схеми 179, замінюючи 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 575 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином або 1-Бензолсульфоніл-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином, відповідно, на Стадії 1. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 435,7$  і  $401,6$ , відповідно.

Приклад 24: Синтез [6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-іл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанону Р-0403

[0219] [6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-іл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанону Р-0403 синтезували в 2 стадії з 3-Йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 96 як показано на Схемі 180.

Схеми 180



Стадія 1 - (2-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (580):

[0220] До 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (96, 0,550 г, 1,37 ммоль) в тетрагідрофурані (15,0 мл) при  $-40$  °С в атмосфері азоту повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурані, 0,65 мл). Реакцію залишали нагріватись до  $5$  °С протягом 70 хвилин, потім охолоджували до  $-40$  °С, після чого додавали (2-фторбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (579, одержували згідно з протоколом Прикладу 1, Схема 19, Стадії 1-3, замінюючи 4-хлорбензальдегід 40 2-фторбензальдегідом на Стадії 1) в тетрагідрофурані (4,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години, потім виливали у водний хлорид амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (580, 0,14 г, 26%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 447,0$ .

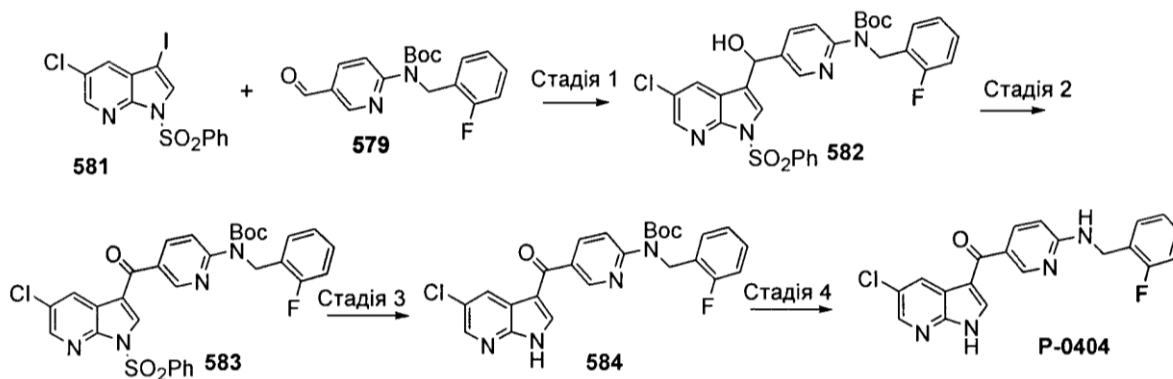
Стадія 2 - Синтез [6-(2-Фторбензиламіно)піридин-3-іл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанону (Р-0403):

[0221] До (2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (580, 0,080 г, 0,18 ммоль) в дихлорметані (3,0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 0,013 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% - 15 % метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку (Р-0403, 15,0 мг, 23,0%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 347,5$ .

Приклад 25: Синтез (5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-[6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-іл]-метанону Р-0404

[0222] (5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-[6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-іл]-метанон Р-0404 синтезували в 4 стадії з 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 581 як показано на Схемі 181.

Схеми 181



Стадія 1 - Синтез 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (582)

[0223] До розчину 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (581, 0,420 г, 1,00 ммоль) в тетрагідрофурани (15,0 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурани, 0,49 мл). Реакцію залишали нагріватись до  $5^{\circ}\text{C}$  протягом 70 хвилин, потім охолоджували до  $-40^{\circ}\text{C}$ , після чого додавали (2-фторбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 579 в тетрагідрофурани (6,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години, потім виливали у водний хлорид амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (582, 0,25 г, 41%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 623,1$ .

Стадія 2 - Синтез [5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (583):

[0224] До 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (582, 0,25 г, 0,40 ммоль) в дихлорметані (5,0 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (0,20 г, 0,48 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (583, 0,060 д., 24%).

Стадія 3 - Синтез [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (584):

[0225] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (583, 60,0 мг, 0,097 ммоль) в тетрагідрофурани (1,0 мл) додавали водний карбонат калію (1,0 М, 1,0 мл). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват,  $100^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт (584, 0,040 г, 64%), що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

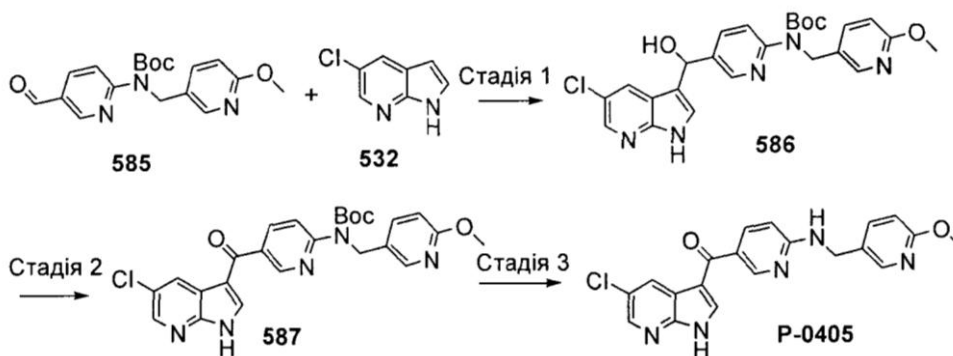
Стадія 4 - Синтез (5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-іл]-метанону (P-0404):

[0226] До [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (584, 0,030 г, 0,062 ммоль) в дихлорметані (1,0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл, 0,013 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% - 15% метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку (P-0404, 2,8 мг, 12%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 381,0$ .

Приклад 26: Синтез (5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанону P-0405

[0227] (5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанон P-0405 синтезували в 3 стадії з 5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину 532 як показано на Схемі 182.

Схеми 182



Стадія 1 - Синтез 5-[(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (586):

[0228] До 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину (532, 0,092 г, 0,60 ммоль) в метанолі (15,0 мл) додавали (5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (585, 0,240 г, 0,70 ммоль, одержаний згідно з протоколом Прикладу 1, Схема 19, Стадії 1-3, замінюючи 4-хлорбензальдегід 40 6-метоксипіридин-3-карбальдегідом на Стадії 1) і гідроксид калію (1,2 г, 0,021 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (586, 0,110 г, 37%).

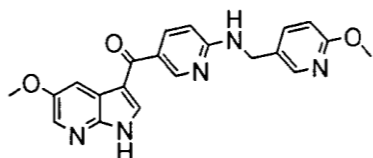
Стадія 2 - Синтез [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (587):

[0229] До 5-[(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]піридин-2-іл-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (586, 0,060 г, 0,12 ммоль) в дихлорметані (10,0 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (0,062 г, 0,15 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакцію концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (587, 0,020 г, 33%).

Стадія 3 - Синтез (5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл-метанону (P-0405):

[0230] До [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естер (587, 0,020 г, 0,040 ммоль) в дихлорметані (2,0 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,30 мл, 0,0039 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (P-0405, 5,5 мг, 34%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 394,3$ .

[0231] {6-[(6-Метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл}-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метанон P-0406

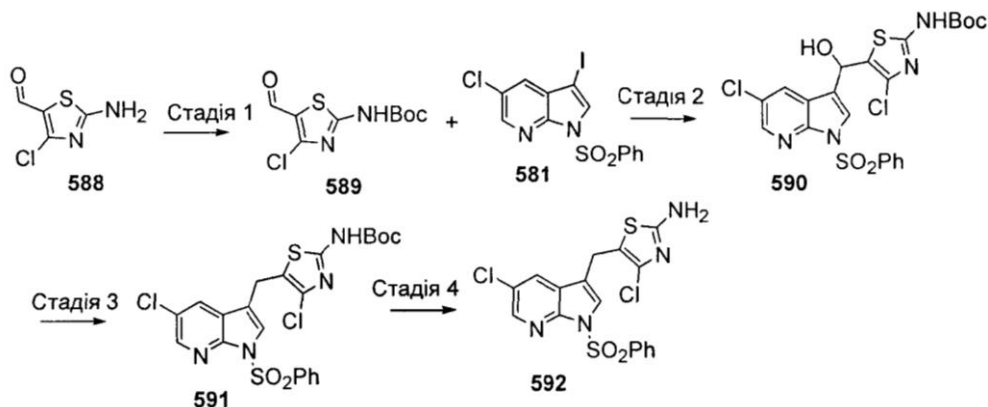


одержували згідно з протоколом Схеми 182, замінюючи 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин 532 5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридином на Стадії 1. МС (ESI)  $[M+H]^+ = 390,1$ .

Приклад 27: Синтез проміжного 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіну 592

[0232] 5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламін 592 синтезували в 4 стадії з 2-аміно-4-хлор-тіазол-5-карбальдегіду 588 як показано на Схемі 183.

Схеми 183



Стадія 1 - Синтез (4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (589):

[0233] До 2-аміно-4-хлор-тіазол-5-карбальдегіду (588, 5,00 г, 0,0308 моль) в тетрагідрофурани (122 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (7,38 г, 0,0338 моль) і 4-диметиламінопіридин (0,35 г, 0,0029 моль). Реакцію перемішували при 58 °С протягом 2 годин, потім концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 80% етилацетату в гексані одержуючи жовту тверду речовину (589, 7,0 г, 87%).

Стадія 2 - Синтез 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-4-хлор-тіазол-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (590):

[0234] До розчину 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (581, 4,40 г, 10,5 ммоль) в тетрагідрофурани (30,0 мл) при -45 °С в атмосфері азоту повільно протягом 10 хвилин додавали розчин ізопропілмагнійхлориду (2,0 М в тетрагідрофурани, 5,4 мл). Реакцію залишали нагріватись до -25 °С протягом 30 хвилин. Реакцію охолоджували до -65 °С, після чого додавали холодний депротонований (4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер 589, який одержували in situ додаючи ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурани, 5,0 мл) до (4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (589, 2,51 г, 9,55 ммоль) в тетрагідрофурани (23,0 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 2 годин, потім виливали у водний хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 25% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (590, 3,70 г, 60,3%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 554,2.

Стадія 3 - Синтез [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (591):

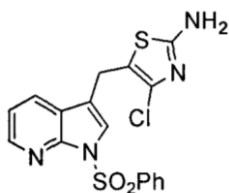
[0235] До 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-4-хлор-тіазол-2-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (590, 0,200 г, 0,32 ммоль) в дихлорметані (15,0 мл) додавали триетилсилан (0,600 мл, 376 ммоль) і трифтороцтову кислоту (0,300 мл, 3,89 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 25% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (591, 0,155 г, 88,7%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 538,9.

Стадія 4 - Синтез 5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіну (592):

[0236] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (591, 4,30 г, 7,97 ммоль) в дихлорметані (70,0 мл) додавали розчин хлориду водню (4,00 М в 1,4-діоксані, 42,0 мл). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, потім концентрували і розтирали з діетиловим етером і етилацетатом одержуючи бажану сполуку (592, 2,60 г, 74,2%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 439,0.

[0237] 5-(1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламін 593





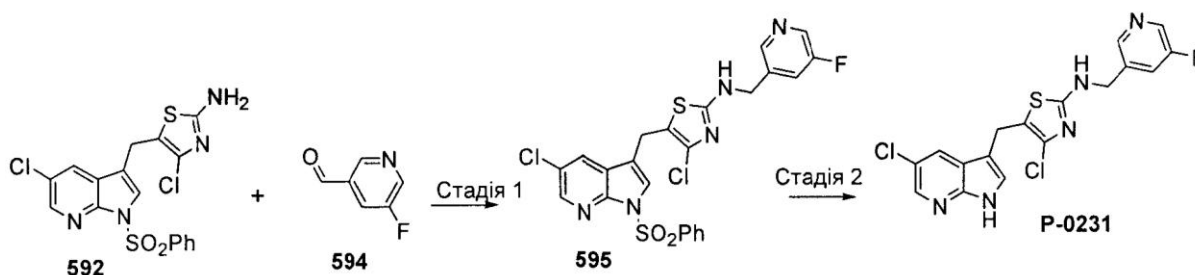
одержували згідно з протоколом Схеми 183, замінюючи 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 581 1-бензолсульфоніл-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином на Стадії 2. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 404,4$ .

5 Приклад 28: Синтез [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну Р-0231

[0238] [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін Р-0231 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіну 592 як показано на Схемі 184.

10

Схеми 184



15 Стадія 1 - Синтез [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (595):

[0239] До 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіну (592, 50,0 мг, 0,11 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 27, Схема 183) в етанолі (1,60 мл) і оцтовій кислоті (0,08 мл) додавали 5-фторпіридин-3-карбальдегід (594, 43 мг, 0,34 ммоль) і ціаноборгідрид закріплений на діоксиді кремнію (1,21 ммоль/г, 0,180 г). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 100°C протягом 7 хвилин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (595, 0,030 г, 48%).

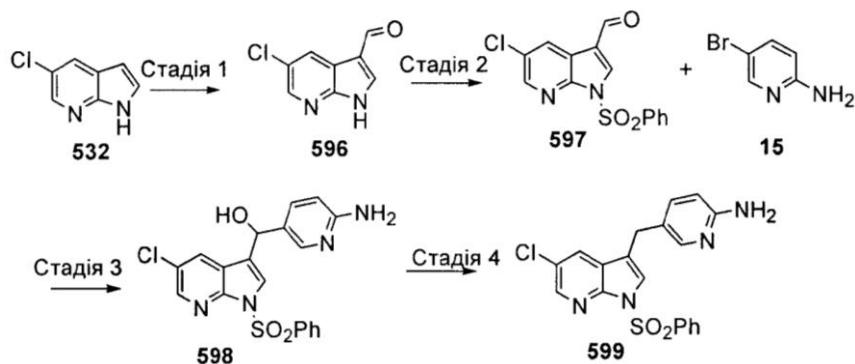
25 Стадія 2 - Синтез [4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (Р-0231):

[0240] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (595, 0,030 г, 0,055 ммоль) в тетрагідрофурані (6,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,034 г, 0,11 ммоль) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (Р-0231, 1,5 мг, 6,7%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 408,1$ .

35 Приклад 29: Синтез 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 599

[0241] 5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін 599 синтезували в 4 стадії з 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 532 як показано на Схемі 185.

Схемі 185



Стадія 1 - Синтез 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (596):

[0242] До 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину (532, 10,0 г, 65,5 ммоль) в оцтовій кислоті (28,3 мл) додавали гексаметилентетрамін (11,9 г, 85,2 ммоль) і воду (56,7 мл). Реакцію кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі, після чого додавали 200 мл води. Через 30 хвилин, реакцію фільтрували для видалення твердої речовини, потім сушили на повітрі одержуючи бажану сполуку (596, 7,0 г, 59%).

Стадія 2 - Синтез 1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (597):

[0243] До 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (596, 3,60 г, 0,0199 моль) в дихлорметані (100 мл) додавали розчин гідроксиду калію (9 М у воді, 50 мл), гідросульфат тетрабутиламонію (400 мг, 0,001 моль) і бензолсульфонілхлорид (2,9 мл, 0,023 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом одержуючи білу тверду речовину (597, 2,3 г, 36,0%).

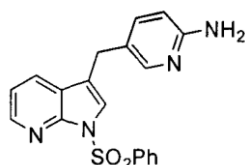
Стадія 3 - Синтез (6-аміно-піридин-3-іл)-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (598):

[0244] До 2-аміно-5-бромпіридину (15, 3,10 г, 17,9 ммоль) в тетрагідрофурани (80,0 мл) в атмосфері азоту при  $-78^{\circ}\text{C}$  повільно додавали розчин н-бутиллітію (2,50 М в гексані, 7,10 мл). Через 30 хвилин до реакційної суміші повільно додавали 1,2-біс(хлор-диметил-силаніл)-етан (3,90 г розчинені в тетрагідрофурани 20,0 мл, 18,1 ммоль) і потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$  після чого додавали розчин н-бутиллітію (2,50 М в гексані, 7,10 мл). Реакційну суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  30 хвилин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 60 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$ , після чого повільно додавали розчин н-бутиллітію (2,50 М в гексані, 7,50 мл). Через 60 хвилин до реакційної суміші додавали 1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегід (597, 1,90 г в 30 мл тетрагідрофурани, 5,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 2 годин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% - 20% метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку (598, 1,25 г, 50,9%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 415,2$ .

Стадія 4 - Синтез 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (599):

[0245] До (6-аміно-піридин-3-іл)-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (598, 1,00 г, 0,00241 моль) в дихлорметані (25,0 мл) додавали триетилсилан (3,00 мл, 0,0188 моль) і трифтороцтову кислоту (1,50 мл, 0,0195 моль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (599, 0,70 г, 73%).

[0246] 5-(1-Бензолсульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін 600

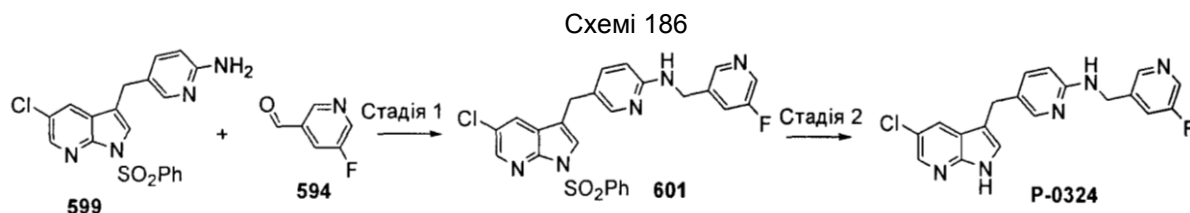


одержували згідно з протоколом Схеми 185, замінюючи 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 532 1Н-піроло[2,3-*b*]піридином на Стадії 1. МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 365,2$ .

Приклад 30: Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну Р-0324

[0247] [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін Р-0324 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 599 як показано на Схемі 186.

10



Стадія 1 - Синтез [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (601):

[0248] До 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (599, 80,0 мг, 0,20 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 29, Схема 185) в етанолі (2,0 мл) і оцтовій кислоті (0,10 мл, 0,0018 моль) додавали 5-фторпіридин-3-карбальдегід (594, 62,7 мг, 0,50 ммоль) і ціаноборгідрид натрію на силікагелі (навантаження 1,200 ммоль/г; 0,251 г, 0,30 ммоль). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 100 °С протягом 10 хвилин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (601, 0,060 г, 59%).

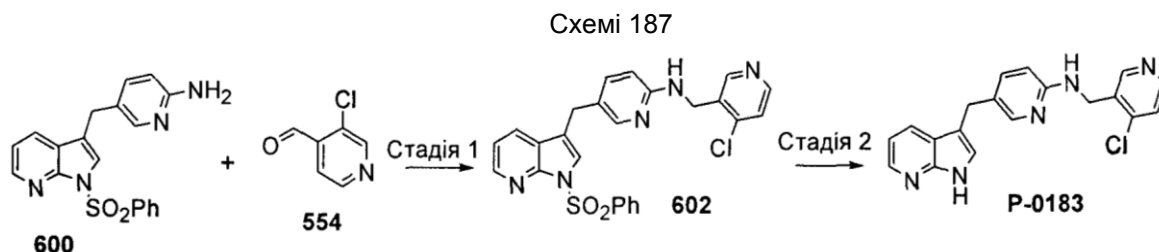
Стадія 2 - Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (Р-0324):

[0249] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (601, 0,060 г, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,11 г, 0,35 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (Р-0324, 13,5 мг, 31%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 368,0$ .

Приклад 31: Синтез (3-Хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну Р-0183

[0250] (3-Хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін Р-0183 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 600 як показано на Схемі 187.

40



Стадія 1 - Синтез [5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-хлорпіридин-3-ілметил)аміну (602):

[0251] До 5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (600, 120,0 мг, 0,33 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 29, Схема 185) в ацетонітрилі (10,0 мл) додавали 3-хлорпіридин-4-карбальдегід (554, 51,3 мг, 0,36 ммоль), трифтороцтову кислоту (0,30 мл, 0,0039 моль) і триетилсилан (0,60 мл, 0,0038 моль). Реакцію нагрівали із зворотнім

холодильником протягом ночі, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 30% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (602, 80 мг, 49,6%). МС  $[M+H]^+ = 490,2$ .

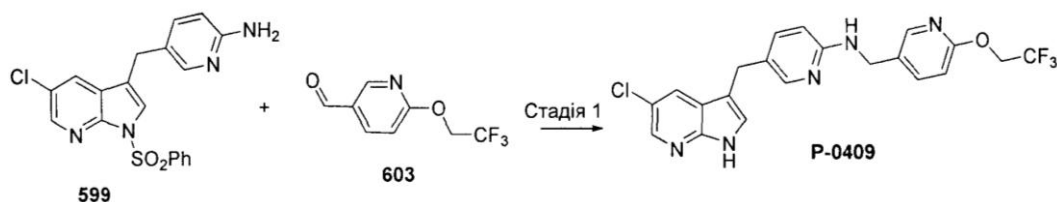
Стадія 2 - Синтез (3-хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-0183):

[0252] До [5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-хлорпіридин-3-ілметил)аміну (602, 0,08 г, 0,16 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,240 г, 0,76 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи жовту тверду речовину (P-0183, 4,0 мг, 7%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 350,2$ .

Приклад 32: Синтез [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[6-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-ілметил]аміну P-0409

[0253] [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін P-0409 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 599 як показано на Схемі 188.

Схема 188



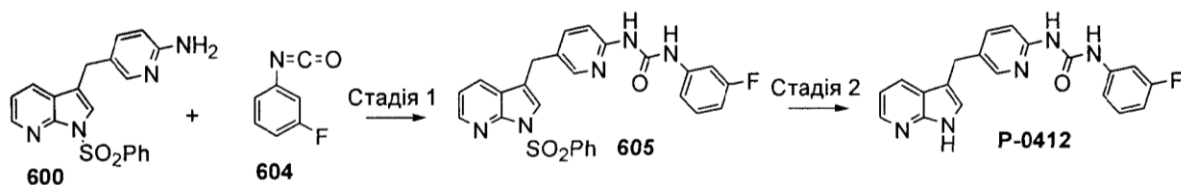
Стадія 1 - Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[6-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-ілметил]аміну (P-0409):

[0254] До 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (599, 124,1 мг, 0,31 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 29, Схема 185) в етанолі (3,00 мл) і оцтовій кислоті (0,2 мл) додавали 6-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-карбальдегід (603, 164,0 мг, 0,80 ммоль) і ціаноборгідрид закріплений на діоксиді кремнію (1,21 ммоль/г, 0,700 г). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 100°C протягом 150 хвилин. До реакції додавали розчин гідроксиду калію (9,0 М у воді, 1,0 мл). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 100 °C протягом 10 хвилин. Реакцію виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (P-0409, 10,6 мг, 7,6%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 448,4$ .

Приклад 33: Синтез 1-(3-фторфеніл)-3-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]сечовини P-0412

[0255] 1-(3-Фторфеніл)-3-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-сечовину P-0412 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 600 як показано на Схемі 189.

Схемі 189



Стадія 1 - Синтез 1-[5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-(3-фторфеніл)-сечовини (605):

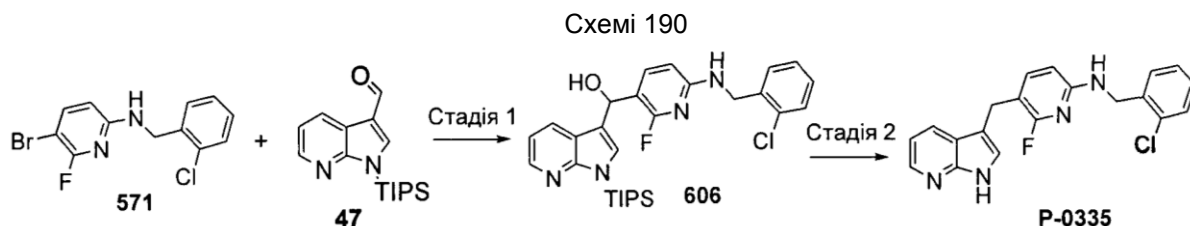
[0256] До 5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (600, 150,0 мг, 0,41 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 29, Схема 185) в ацетонітрилі (12,5 мл) додавали 3-фтор-ізоціанато-бензол (604, 61,6 мг, 0,45 ммоль), 4-диметиламінопіридин (10,0 мг, 0,082 ммоль) і триетиламін (0,25 мл, 0,0018 моль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (605, 0,100 г, 48,4%).

Стадія 2 - Синтез 1-(3-Фторфеніл)-3-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-сечовини (P-0412):

[0257] До 1-[5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-(3-фторфеніл)-сечовини (605, 0,100 г, 0,20 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,240 г, 0,76 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0412, 17,9 мг, 24,8%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 362,2$ .

Приклад 34: Синтез (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну Р-0335

[0258] (2-Хлорбензил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін Р-0335 синтезували в 2 стадії з (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(2-хлорбензил)аміну 571 як показано на Схемі 190.



Стадія 1 - Синтез [6-(2-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-іл]-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (606):

[0259] До (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(2-хлорбензил)аміну (571, 0,635 г, 2,01 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 21, Схема 177) в тетрагідрофурані (25,0 мл) в атмосфері азоту при -78 °С повільно додавали розчин *n*-бутиллітію (2,50 М в гексані, 0,80 мл). Через 20 хвилин до реакції додавали трет-бутиллітій (1,7 М в гексані, 2,40 мл) і через 30 хвилин до реакції додавали 1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбальдегід (47, 0,575 г, 1,90 ммоль) в тетрагідрофурані (8,0 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 60 хвилин, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ще 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у водний хлорид амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (606, 0,180 г, 17,6%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 539,2$ .

Стадія 2 - Синтез (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-0335):

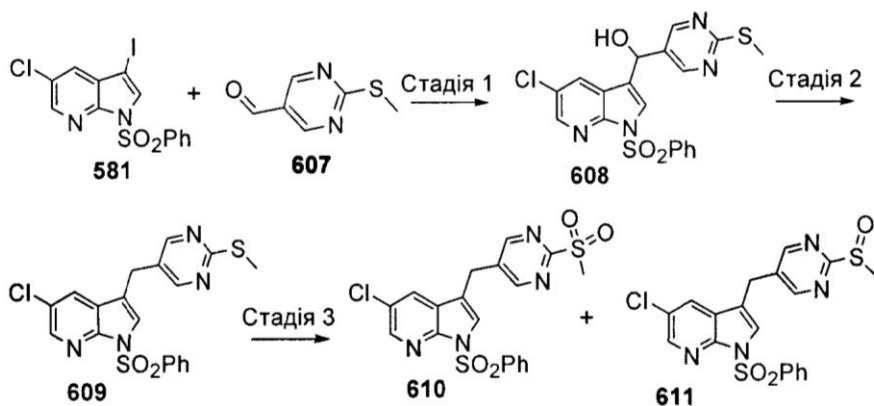
[0260] До [6-(2-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-іл]-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (606, 180,0 мг, 0,33 ммоль) в ацетонітрилі (15,0 мл) додавали триетилсилан (1,00 мл, 6,26 ммоль) і трифтороцтову кислоту (0,50 мл, 6,50 ммоль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником 2 годин, потім виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0335, 24,9 мг, 19,4%). МС (ЕІ)  $[M+H]^+ = 367,0$ .

Приклад 35: Синтез 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 610

[0261] 1-Бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 610 синтезували в 3 стадії з 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 581 як показано на Схемі 191.

5

Схемі 191



Стадія 1 - Синтез (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-іл)-метанолу (608):

[0262] До розчину 1-Бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (581, 4,36 г, 10,4 ммоль) в тетрагідрофурани (100,0 мл) при -40 °С в атмосфері азоту повільно додавали ізопропілмагнійхлорид (2,0 М в тетрагідрофурани, 5,06 мл). Реакцію залишали нагріватись до 5 °С протягом 60 хвилин, потім охолоджували до -40 °С, після чого додавали 2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбальдегід (607, 1,30 г, 8,43 ммоль, розчинений в тетрагідрофурани 15,0 мл). Реакцію залишали нагріватись до 10 °С протягом 2 годин. Реакцію виливали у водний хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 2% -15% метанолу в дихлорметані одержуючи бажану сполуку (608, 3,00 г, 79,6%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 447,2.

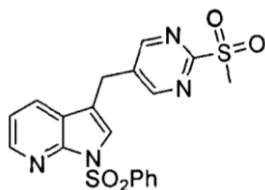
Стадія 2 - Синтез 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (609):

[0263] До (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-іл)-метанолу (608, 0,35 г, 0,78 ммоль) в дихлорметані (15,0 мл) додавали триетилсилан (2,00 мл, 12,52 ммоль) і трифтороцтову кислоту (1,00 мл, 13,0 ммоль). Реакцію перемішували при 35 °С протягом ночі, потім концентрували, виливали у водний карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані одержуючи бажану сполуку (609, 0,25 г, 74%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 430,9.

Стадія 3 - Синтез 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (610) і 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (611):

[0264] До 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (609, 0,500 г, 1,16 ммоль) в дихлорметані (15,0 мл) при 0 °С додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (макс. 77%, 0,572 г, 2,55 ммоль). Реакцію перемішували при 0 °С протягом 70 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи бажані сполуки (610, 0,310 г, 57,7%), МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 463,1; і (611, 0,200 г, 38,6%), МС (ЕСІ)  $[M+H]^+$  = 447,2.

[0265] 1-Бензолсульфоніл-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 612



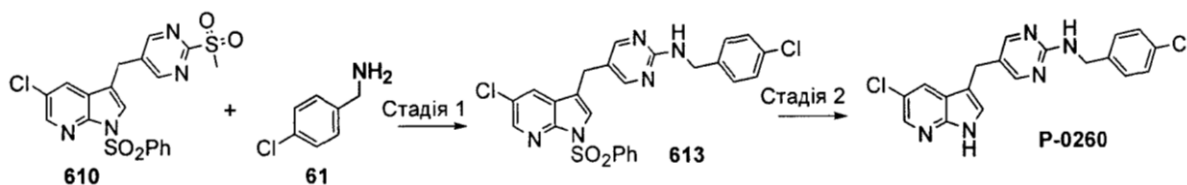
одержували згідно з протоколом Схеми 191, замінюючи 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 581 1-бензолсульфоніл-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином на Стадії 1.

Приклад 36: Синтез (4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну P-0260

[0266] (4-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін Р-0260 синтезували в 2 стадії з 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 610 як показано на Схемі 192.

10

Схеми 192



Стадія 1 - Синтез [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-хлорбензил)аміну (613):

15 [0267] До 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-  
піроло[2,3-b]піридину (610, 0,060 г, 0,13 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 35, Схема  
191) в N-метилпіролідиноні (1,80 мл) додавали п-хлорбензиламін (61, 0,20 г, 1,4 ммоль).  
Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 150 °С протягом 15 хвилин, потім  
20 виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним  
сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової  
хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% -100% етилацетату в гексані  
одержуючи бажану сполуку (613, 0,05 г, 74%). МС (ESI)  $[M+H]^+$  = 524,3.

Стадія 2 - Синтез (4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-0260):

[0268] До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-хлорбензил)аміну (613, 0,050 г, 0,095 ммоль) в тетрагідрофурані (10,0 мл) додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (0,20 г, 0,63 ммоль) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом в гексані одержуючи майже-білу тверду речовину (P-0260, 16,9 мг, 46%). МС (ESI)  $[M+H]^+ = 385,9$ .

[0269] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 192, замінюючи п-хлорбензиламін 61 придатним аміном на Стадії 1. Наступні сполуки одержували згідно з цим протоколом:

35 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін (P-0261),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін  
(P-0262),

(2-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (Р-0263),

40 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0264),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,4-дифторбензил)амін (P-0265).

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл)-(4-трифторметилбензил)амін  
(P-0266),

45 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл)-(2,5-дифторбензил)амін (P-0267), і

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-трифторметилбензил)амін (P-0268).

В наступній таблиці показаний амін (Колонка 2) використовуваний на Схемі 192 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати маспектрометрії.

Номер сполуки	Амін на Стадії 1	Сполука	МС (ЕСІ) $[M+H]^+$ спостерігається
P-0261			384,1
P-0262			418,9
P-0263			384,2
P-0264			368,2
P-0265			386,2
P-0266			418,9
P-0267			$[M-H]^+ = 384,0$
P-0268			419,2

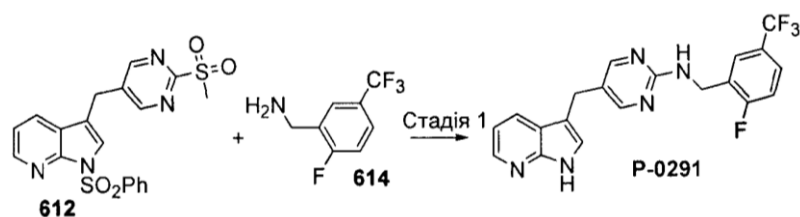
5

Приклад 37: Синтез (2-фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну Р-0291

10

[0270] (2-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін Р-0291 синтезували в 1 стадію з 1-бензолсульфоніл-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 612 як показано на Схемі 193.

Схемі 193



15

Стадія 1 - Синтез (2-фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (Р-0291):



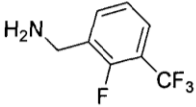
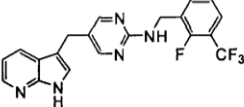
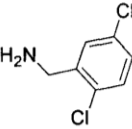
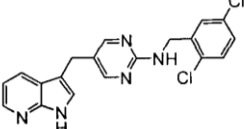
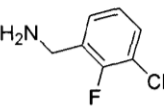
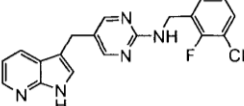
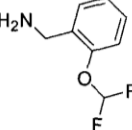
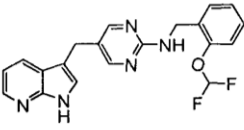
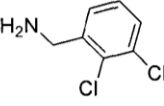
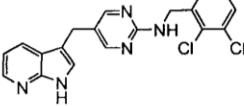
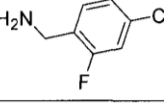
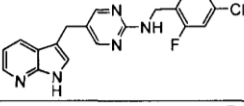
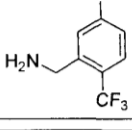
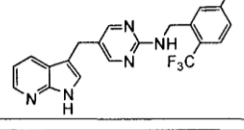
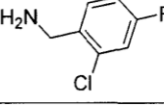
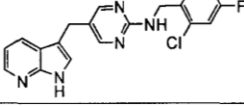
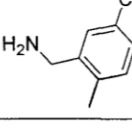
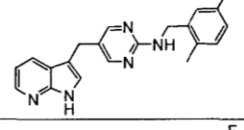
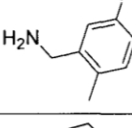
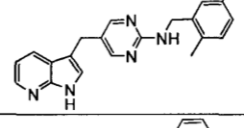
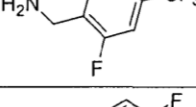
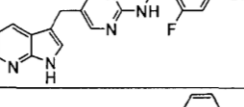
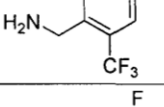
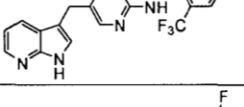
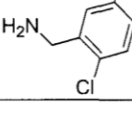
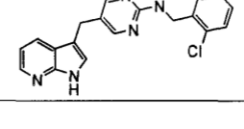
[0271] До 1-бензолсульфоніл-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-b]піридину (612, 0,080 г, 0,19 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 35, Схема 191) в N-метилпіролідіноні (1,00 мл) додавали 2-фтор-5-трифторметилбензиламін (614, 0,20 г, 1,0 ммоль). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 150°C протягом 15 хвилин. До реакції додавали гідроксид калію у воді (1,00 М, 2,00 мл). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 90°C протягом 10 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0291, 37,4 мг, 50%). МС (ESI)  $[M+H]^+$  = 402,6.

[0272] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 193, замінюючи 2-фтор-5-трифторметилбензиламін 614 придатним аміном. Наступні сполуки одержували згідно з цим протоколом:

(2,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0292),  
 (2-Хлор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0293),  
 (3-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0294),  
 (3,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0295),  
 (2-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0300),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0301),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0302),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін (P-0303),  
 (5-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0304),  
 (2,4-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0305),  
 (2,4-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0306),  
 (4-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0307),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилбензил)амін (P-0308),  
 (2-Фтор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0309),  
 (2,5-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0310),  
 (3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0311),  
 (2-Дифторметоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0312),  
 (2,3-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0313),  
 (4-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0314),  
 (5-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0315),  
 (2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0316),  
 (5-Хлор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0317),  
 (5-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0318),  
 (2-Фтор-4-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0319),  
 (4-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0320), і  
 (2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0407).

В наступній таблиці показаний амін (Колонка 2) використовуваний на Схемі 193 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати масспектрометрії.

Номер сполуки	Амін	Сполука	МС (ЕІ) [M+H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> спостерігається
P-0292			352,3
P-0293			418,2
P-0294			402,5
P-0295			352,3
P-0300			334,5
P-0301			349,9
P-0302			384,0
P-0303			400,5
P-0304			367,9
P-0305			383,9
P-0306			352,4
P-0307			352,0
P-0308			384,0

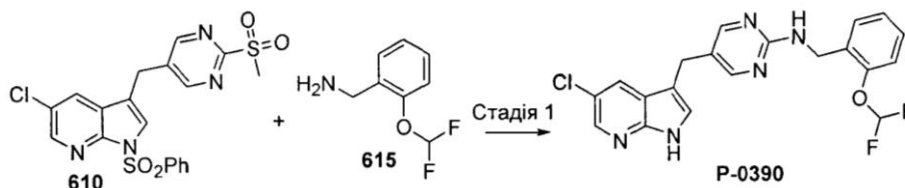
P-0309			402,5
P-0310			389,0
P-0311			368,0
P-0312			382,5
P-0313			385,0
P-0314			367,9
P-0315			402,4
P-0316			368,2
P-0317			364,8
P-0318			348,6
P-0319			402,5
P-0320			402,5
P-0407			368,3

Приклад 38: Синтез [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)аміну P-0390

[0273] [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)амін P-0390 синтезували в 1 стадію з 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 610 як показано на Схемі 194.

5

Схемі 194



Стадія 1 - Синтез [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)аміну (P-0390)

10 [0274] До 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфоніл-піримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (610, 0,060 г, 0,13 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 35, Схема 191) в N-метилпіролідіноні (1,40 мл) додавали 2-дифторметоксибензиламін (615, 0,200 г, 1,16 ммоль). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 150 °С протягом 15 хвилин. До реакції додавали гідроксид калію у воді (1,00 М, 2,00 мл). Реакцію опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват, 90 °С протягом 10 хвилин, потім виливали у етилацетат і воду. Органічний шар концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20% - 100% етилацетату в гексані одержуючи білу тверду речовину (P-0390, 10,9 мг, 20%). МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 418,0$ .

20 [0275] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 194, замінюючи 2-дифторметоксибензиламін 615 придатним аміном. Наступні сполуки одержували згідно з цим протоколом:

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-5-трифторметилбензил)амін (P-0289),

25 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-трифторметилбензил)амін (P-0391),

(3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0392),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-3-трифторметилбензил)амін (P-0393),

30 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-4-трифторметилбензил)амін (P-0394),

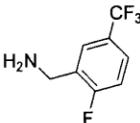
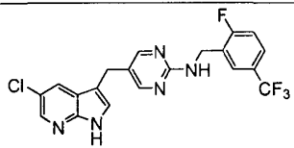
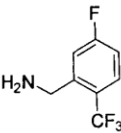
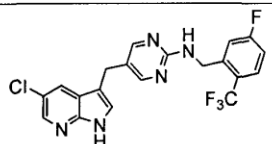
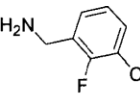
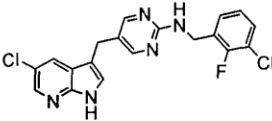
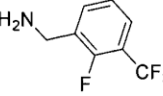
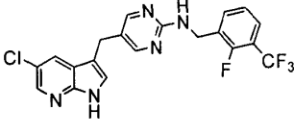
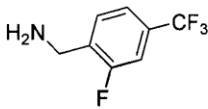
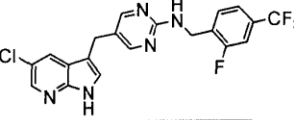
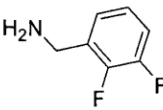
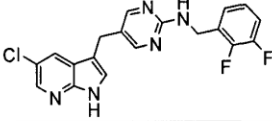
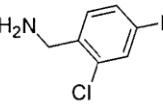
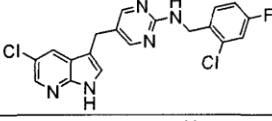
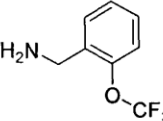
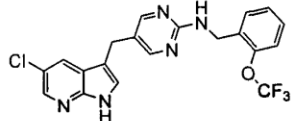
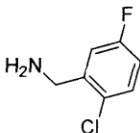
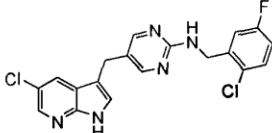
[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,3-дифторбензил)амін (P-0395),

35 (2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0396),

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін (P-0402), і

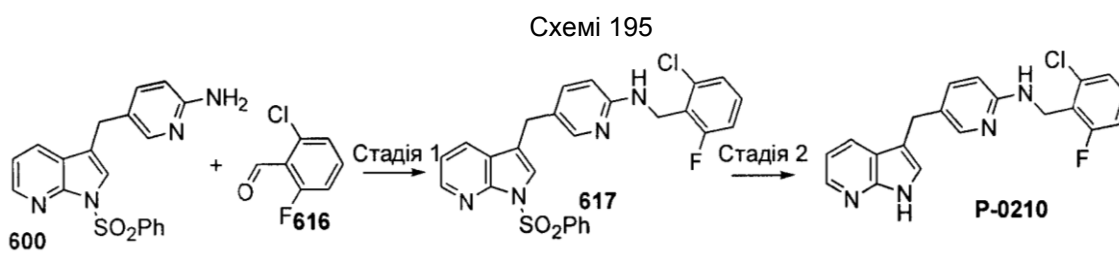
(2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-0408).

40 В наступній таблиці показаний амін (Колонка 2) використовуваний на Схемі 194 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати масспектрометрії.

Номер сполуки	Амін	Сполука	МС (ЕІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0289			436,0
P-0391			436,0
P-0392			402,0
P-0393			[M-H] <sup>+</sup> = 434,1
P-0394			437,3
P-0395			386,0
P-0396			402,0
P-0402			434,3
P-0408			402,0

Приклад 39: Синтез (2-хлор-6-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну Р-0210

5 [0276] (2-Хлор-6-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін Р-0210 синтезували в 2 стадії з 5-(1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 600 як показано на Схемі 195.



Стадія 1 - Одержання [5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-хлор-6-фторбензил)аміну (617):

[0277] 5-(1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін (600, 30 мг, 0,083 ммоль, одержаний як описано в Прикладі 29, Схема 185) об'єднували з 2-хлор-6-фторбензальдегідом (616, 26,2 мг, 0,165 ммоль) і 2 мл реакційної колби для мікрохвильовки. Суміш розчиняли в етанолі, додали кислоту (95:5, 0,6 мл). Додавали ціаноборгідрид закріплений на діоксид кремнію (1,0 ммоль/г, 83 мг, 0,083 ммоль) і суміш опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват протягом 5 хвилин при 100 °С. Діоксид кремнію відокремлювали центрифугуванням і надосадковий розчин декантували. Діоксид кремнію промивали етанолом (0,500 мл) і центрифугували. Розчинники об'єднували і видаляли при пониженому тиску одержуючи сполуку 617, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання (2-хлор-6-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-0210):

[0278] [5-(1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-хлор-6-фторбензил)амін 617 об'єднували з метанолтігроксид калію (1М) (1:1, 0,5 мл). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилсульфоксиді (0,4 мл) і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Phenomenex (50мм × 10мм ВД) використовуючи як елюент 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді і 20-100% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтовою кислотою протягом 16 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв одержуючи бажану сполуку P-0210. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 367,1$ .

[0279] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 195, замінюючи 2-хлор-6-фторбензальдегід 616 прийнятним альдегідом на Стадії 1. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

Фенетил-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0211),  
 (2,4-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0212),  
 (2-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0213),  
 (3-Бром-піридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0214),  
 (2-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0215),  
 (2-Хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0216),  
 (2-Метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0217),  
 (1-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0218),  
 (6-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0219),  
 (1Н-Бензоімідазол-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0220),  
 (2-Хлор-4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0221),  
 (5-Метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0222),  
 (3-Фторпіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0223),  
 (6-Метоксипіридин-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0224),  
 (4-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0225),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0226),  
 (3,5-Дихлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0227),  
 (6-Морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0228),  
 (3-Фторпіридин-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0229),  
 (5-Фторпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0230),  
 (2,4-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0342),  
 (3-Фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0343),  
 (2-Фтор-4-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0344),  
 (4-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0345),  
 (3-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0346),

- (2-Морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0347),  
 (4-Хлор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0348),  
 5 (2-Хлор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0349),  
 (2-Фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0350),  
 (2,3-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0351),  
 10 (2-Фтор-3-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0352),  
 Диметил-(5-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піримідин-2-іл)амін (P-0353),  
 (3-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0354),  
 (5-Фторпіридин-2-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0355),  
 15 (3,5-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0356),  
 (2-Пропоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0357),  
 (2-Морфолін-4-іл-бензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0358),  
 (2-Хлор-3-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0359),  
 (2-Фтор-6-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0360),  
 20 [2-(2-Морфолін-4-іл-етокси)бензил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0361),  
 (2,3-Дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0362),  
 (2-Хлор-3-трифторметил бензил )-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0363),  
 25 (2-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0364),  
 (2-Фтор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0365),  
 (5-Фтор-2-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0366),  
 30 (2-Дифторметоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0367),  
 (2-Фтор-4-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0368),  
 [2-(3-Диметиламіно-пропокси)бензил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0369),  
 (2,6-Диметоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0370),  
 35 (2-Фтор-5-метоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0371),  
 (4-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0372),  
 (3-Хлор-5-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0373),  
 (6-Циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0374),  
 40 (5-Фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0375),  
 [5-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[2-(2,2,2-трифтор-етокси)піридин-3-ілметил]амін (P-0376),  
 45 Пропан-1-сульфонової кислоти (2-фтор-3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)амід (P-0377),  
 (2,5-Дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0380),  
 Піримідин-5-ілметил-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0381),  
 (5-Хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0382),  
 50 (2-Етилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0383),  
 2,2-Диметил-N-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піридин-2-іл)-пропіонамід (P-0384),  
 Метил-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піридин-2-іл)амін (P-0385),  
 55 Метил-(5-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піримідин-2-іл)амін (P-0386),  
 (2-Хлор-4-метансульфоніл-бензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0387),  
 (5-Фтор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0397),

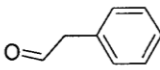
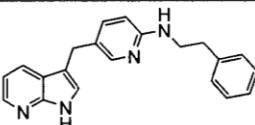
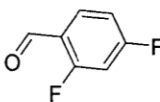
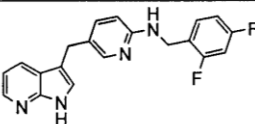
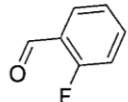
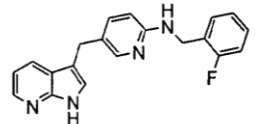
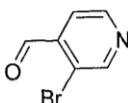
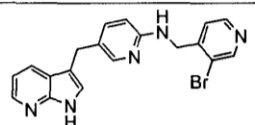
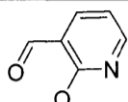
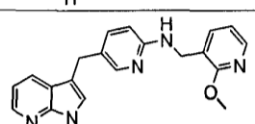
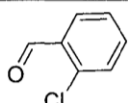
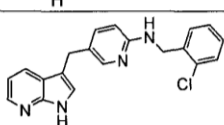
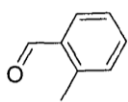
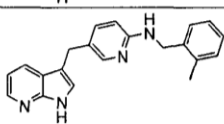
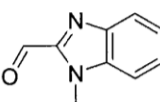
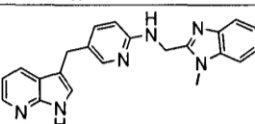
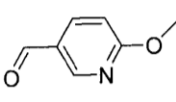
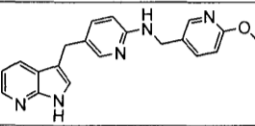
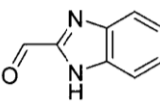
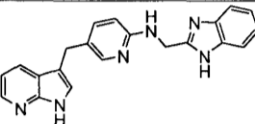
(2,2-Дифтор-бензо[1,3]діоксол-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0398),

Диметил-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}-піридин-2-іл)амін (P-0399),

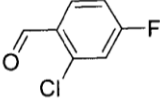
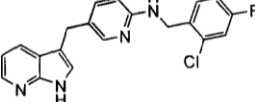
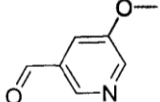
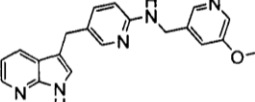
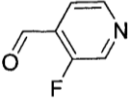
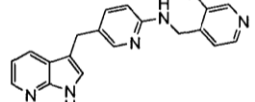
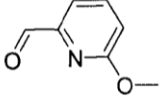
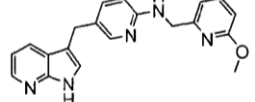
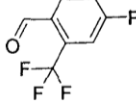
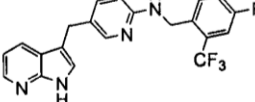
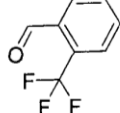
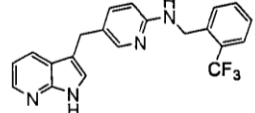
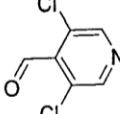
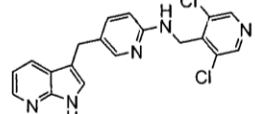
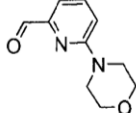
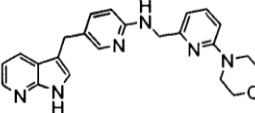
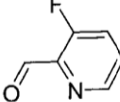
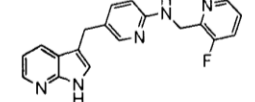
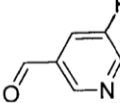
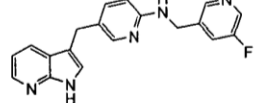
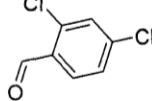
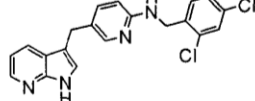
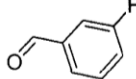
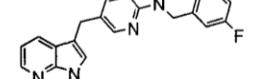
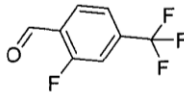
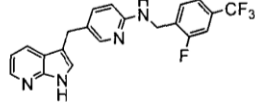
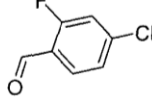
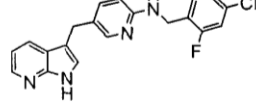
5 (5-Хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0400), і  
 (2-Метокси-піримідин-5-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0401).

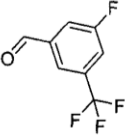
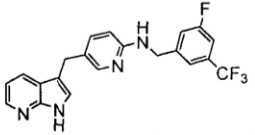
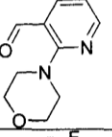
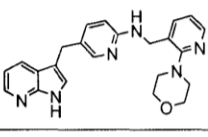
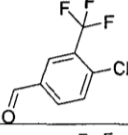
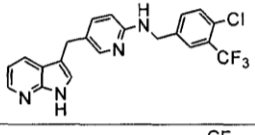
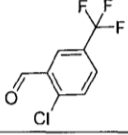
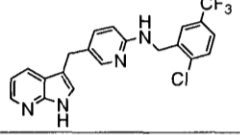
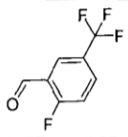
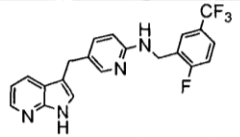
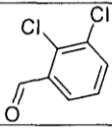
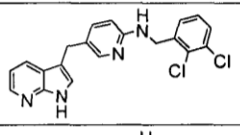
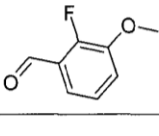
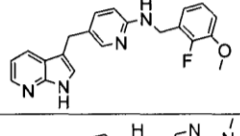
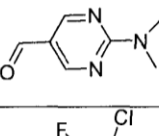
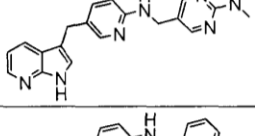
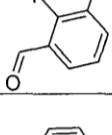
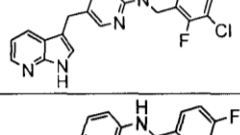
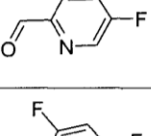
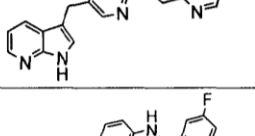
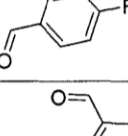
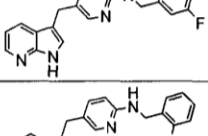
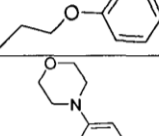
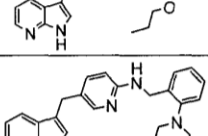
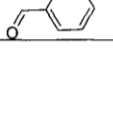
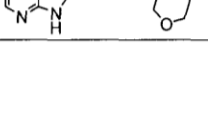
В наступній таблиці показаний альдегід (Колонка 2) використовуваний на Стадії 1 Схеми 195 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати масспектрометрії.

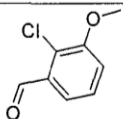
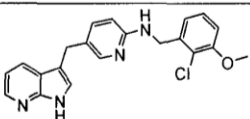
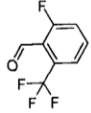
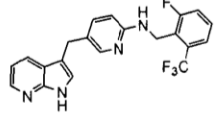
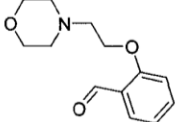
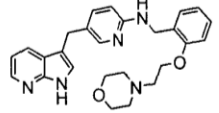
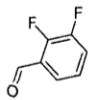
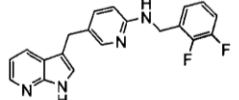
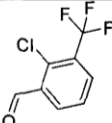
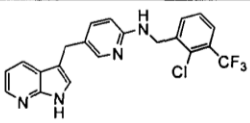
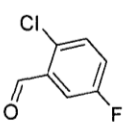
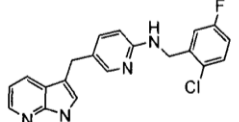
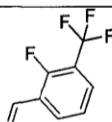
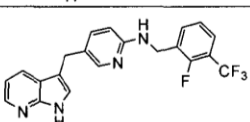
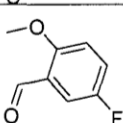
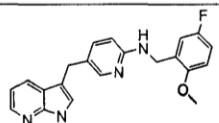
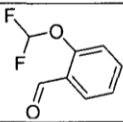
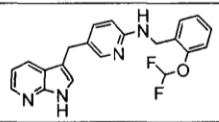
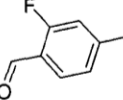
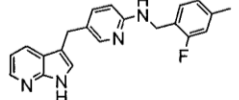
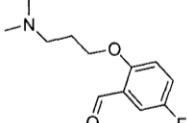
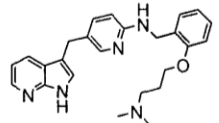
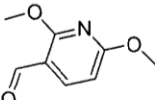
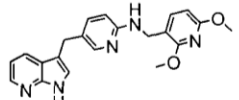
10

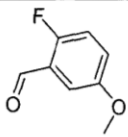
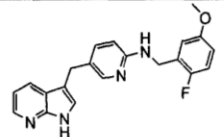
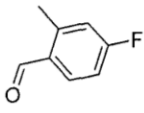
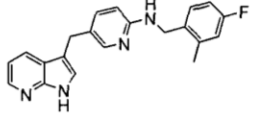
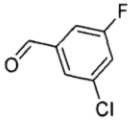
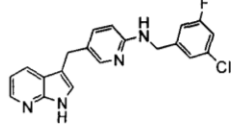
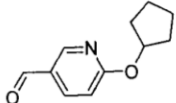
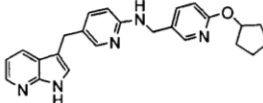
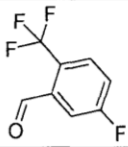
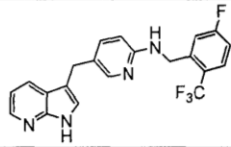
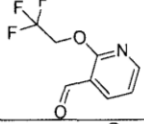
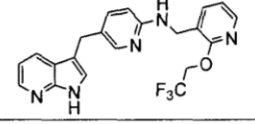
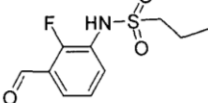
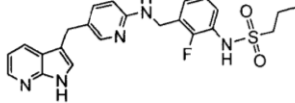
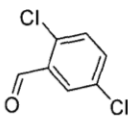
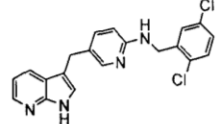
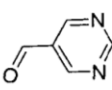
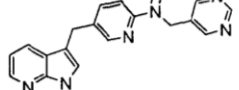
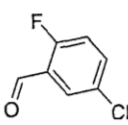
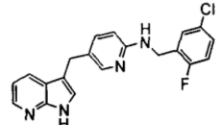
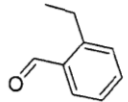
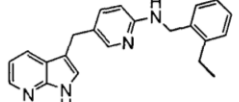
Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0211			329,1
P-0212			351,1
P-0213			338,1
P-0214			395,9
P-0215			345,9
P-0216			349,1
P-0217			329,1
P-0218			369,1
P-0219			345,9
P-0220			355,1



P-0221			367,1
P-0222			345,9
P-0223			334,3
P-0224			345,9
P-0225			401,1
P-0226			383,1
P-0227			383,9
P-0228			401,1
P-0229			334,3
P-0230			334,3
P-0342			383,1
P-0343			333,1
P-0344			401,1
P-0345			367,1

P-0346			401,1
P-0347			401,1
P-0348			417,1
P-0349			417,1
P-0350			401,1
P-0351			383,1
P-0352			363,1
P-0353			360,3
P-0354			367,1
P-0355			334,3
P-0356			351,1
P-0357			373,1
P-0358			400,3

Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕІ) [М+Н] <sup>+</sup> спостерігається
P-0359			379,1
P-0360			401,1
P-0361			444,3
P-0362			351,1
P-0363			417,1
P-0364			367,1
P-0365			401,1
P-0366			363,1
P-0367			381,1
P-0368			347,1
P-0369			416,3
P-0370			376,3

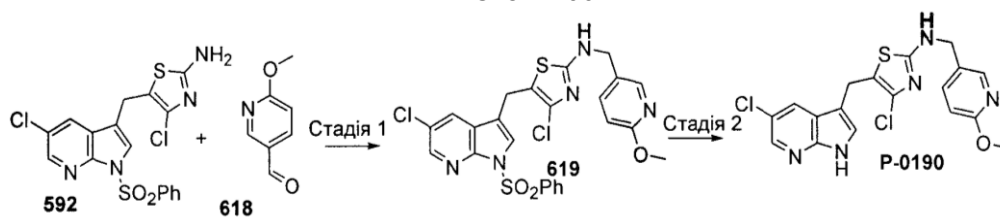
Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕІ) [М+Н <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> спостерігається
P-0371			363,1
P-0372			347,1
P-0373			367,1
P-0374			400,3
P-0375			401,1
P-0376			413,9
P-0377			453,9
P0380			383,1
P-0381			317,2
P-0382			367,1
P-0383			343,1

Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕСІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0384			415,2
P-0385			345,4
P-0386			345,2
P-0387			427,1
P-0397			347,1
P-0398			396,1
P-0399			359,1
P-0400			350,3
P-0401			347,1

Приклад 40: Синтез [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну Р-0190

5 [0280] [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін Р-0190 синтезували в 2 стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіну 592 як показано на Схемі 196.

Схемі 196



Стадія 1 - Одержання [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (619):

[0281] 5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламін (592, 30 мг, 0,083 ммоль, одержаний як описано в Прикладі 27, Схема 183) об'єднували з 6-метоксипіридин-3-карбальдегідом (618, 26,2 мг, 0,165 ммоль) в 2 мл реакційні колбі для мікрохвильовки. Суміш розчиняли в етанол : оцтова кислота (95:5, 0,6 мл). Додавали ціаноборгідрид закріплений на діоксиді кремнію (1,0 ммоль/г, 83 мг, 0,083 ммоль) і суміш опромінювали в мікрохвильовці при 300 ват протягом 5 хвилин при 100 °С. Діоксид кремнію відокремлювали центрифугуванням і надосадковий розчин декантували. Діоксид кремнію промивали етанолом (0,500 мл) і центрифугували. Розчинники об'єднували і видаляли при пониженому тиску одержуючи бажану сполуку 619, яку використовували без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання [4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-0190):

[0282] [5-(1-Бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін 619 об'єднували з метанол:гідроксид калію (1М) (1:1, 0,5 мл). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Додавали оцтову кислоту (0,1 мл) і розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилсульфоксиді (0,4 мл) і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Phenomenex (50мм × 10мм ВД) використовуючи як елюент 0,1% трифтороцтову кислоту у воді і 20-100% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 16 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв одержуючи бажану сполуку P-0190. МС (ЕСІ)  $[M+H]^+ = 419,9$ .

[0283] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 196, замінюючи 6-метоксипіридин-3-карбальдегід 618 придатним альдегідом на Стадії 1. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-тіазол-2-ілметиламін (P-0189),

Бензил-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0192),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-метоксибензил)амін (P-0193),

(4-Хлорбензил)-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0194),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0195),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін (P-0196),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)амін (P-0197),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-2Н-піразол-3-ілметил)амін (P-0198),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)амін (P-0199),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)амін (P-0200),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метилтіазол-4-ілметил)амін (P-0201),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-метилтіазол-5-ілметил)амін (P-0202),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-хлорпіридин-2-ілметил)амін (P-0203),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0236),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін (P-0237),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-хлорпіридин-4-ілметил)амін (P-0238),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1-етил-1Н-піразол-4-ілметил)амін (P-0239),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0240),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0241),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0242),

5 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-хлор-6-фторбензил)амін (P-0243),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-фенетиламін (P-0244),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-дифторбензил)амін (P-0245),

10 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-фторбензил)амін (P-0246),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0247),

15 (2-Хлорбензил)-[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-0248),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метилбензил)амін (P-0249),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-хлор-4-фторбензил)амін (P-0250),

20 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0251),

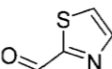
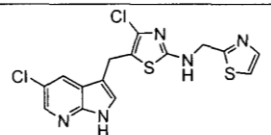
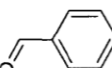
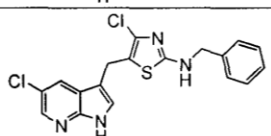
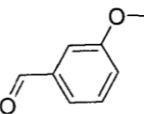
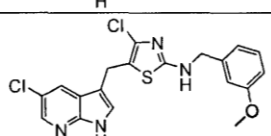
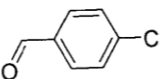
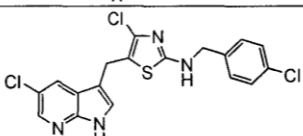
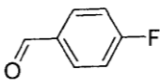
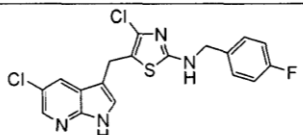
[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)амін (P-0252),

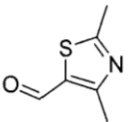
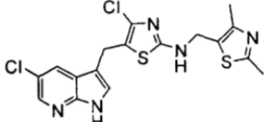
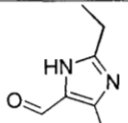
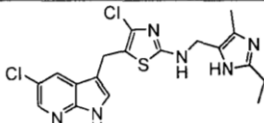
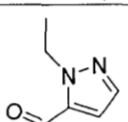
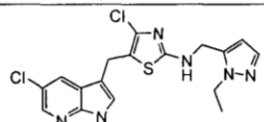
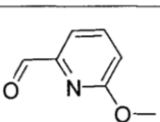
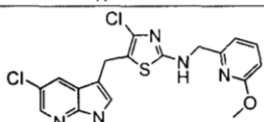
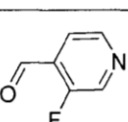
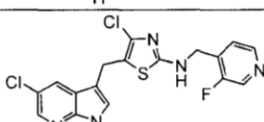
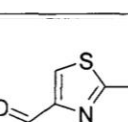
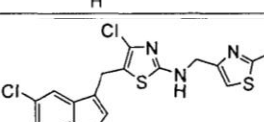
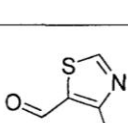
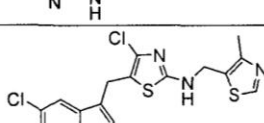
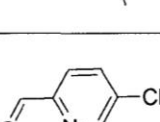
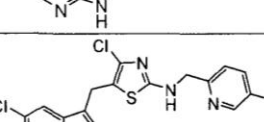
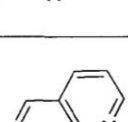
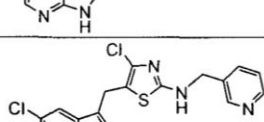
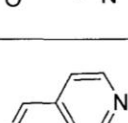
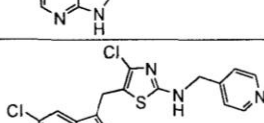
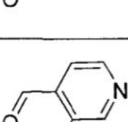
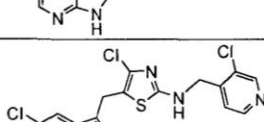
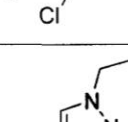
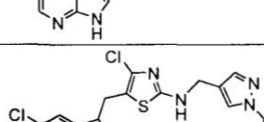
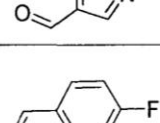
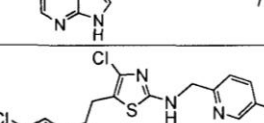
25 [4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3,5-дихлорпіридин-4-ілметил)амін (P-0253),

[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін (P-0254), і

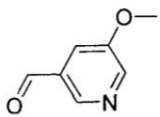
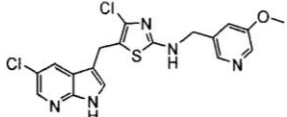
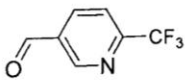
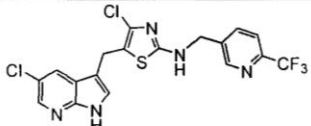
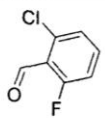
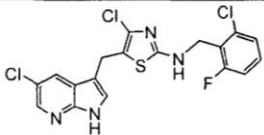
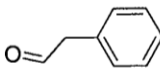
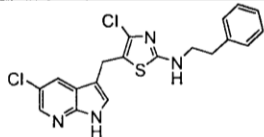
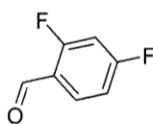
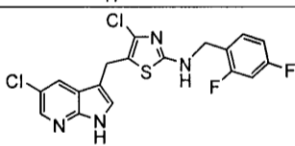
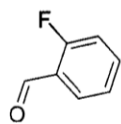
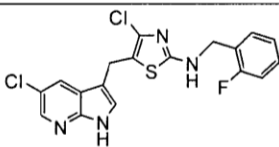
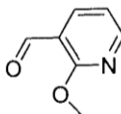
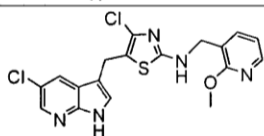
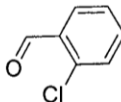
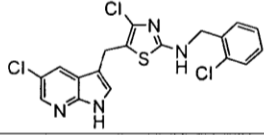
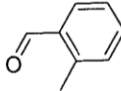
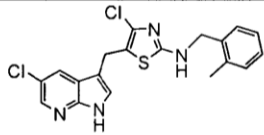
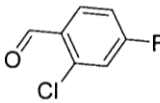
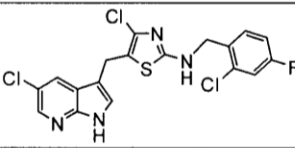
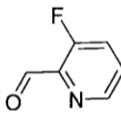
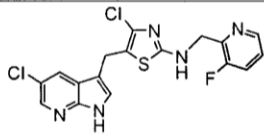
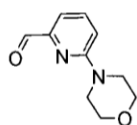
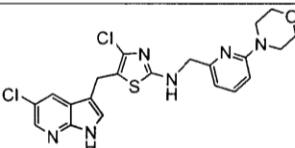
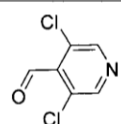
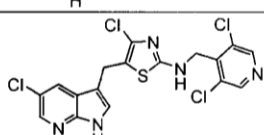
[4-Хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-0255).

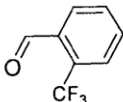
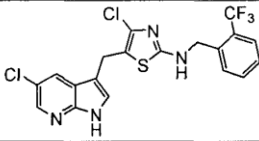
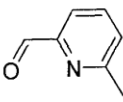
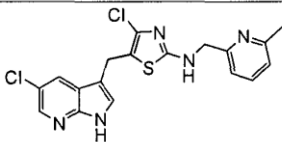
30 В наступній таблиці показаний альдегід (Колонка 2) використовуваний на Стадії 1 Схеми 196 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати маспектрометрії.

Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕСІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0189			395,9
P-0192			389,1
P-0193			419,1
P-0194			425,1
P-0195			407,1

P-0196			423,9
P-0197			421,1
P-0198			407,1
P-0199			419,9
P-0200			407,9
P-0201			409,9
P-0202			409,9
P-0203			423,9
P-0236			390,3
P-0237			390,3
P-0238			425,9
P-0239			407,1
P-0240			407,9



P-0241			419,9
P-0242			458,3
P-0243			443,1
P-0244			403,1
P-0245			424,7
P-0246			407,1
P-0247			419,9
P-0248			424,7
P-0249			403,1
P-0250			441,1
P-0251			407,9
P-0252			475,1
P-0253			459,9

Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕСІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0254			457,1
P-0255			404,3

[0284] Додаткові сполуки одержували згідно з протоколом Схеми 196, замінюючи 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламін 592 5-(1-бензолсульфоніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-4-хлор-тіазол-2-іламіном 593 (одержаним як описано в Прикладі 27, Схема 183) до того ж замінюючи 6-метоксипіридин-3-карбальдегід 618 придатним альдегідом на Стадії 1. Наступні сполуки одержували згідно з цією методикою:

[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін (P-0204),

[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)амін (P-0205),

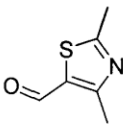
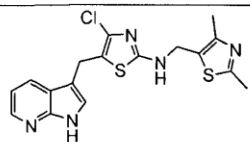
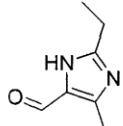
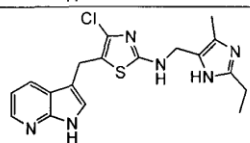
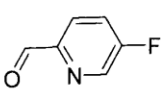
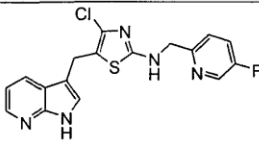
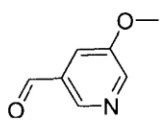
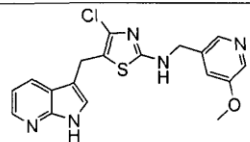
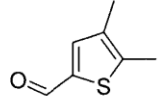
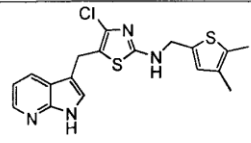
[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-0206),

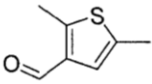
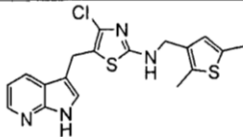
[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0207),

[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4,5-диметил-тіофен-2-ілметил)амін (P-0208),

[4-Хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметил-тіофен-3-ілметил)амін (P-0209),

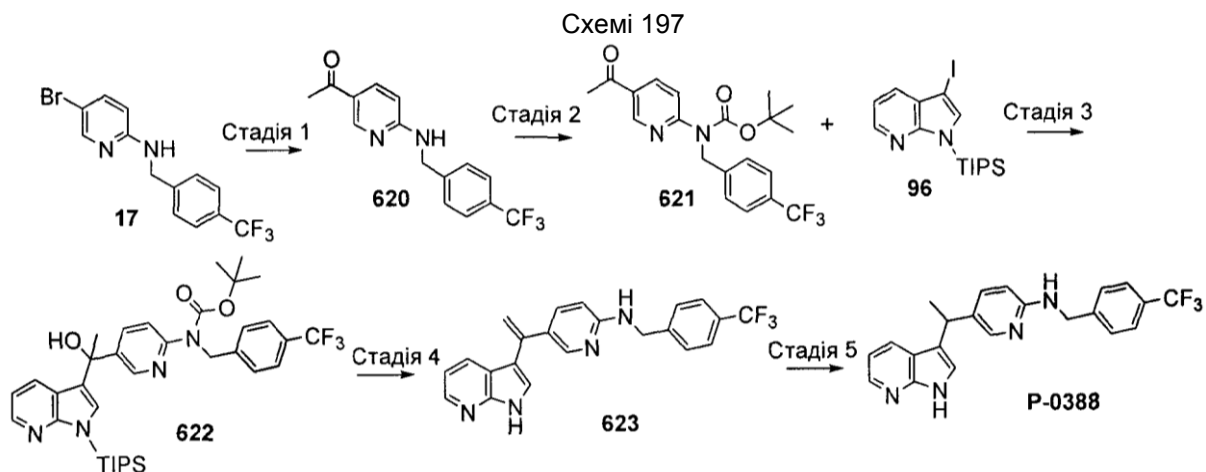
В наступній таблиці показаний альдегід (Колонка 2) використовуваний на Стадії 1 Схеми 196 і одержувані сполуки (Колонка 3). В Колонці 1 показаний номер сполуки і в Колонці 4 показані експериментальні результати маспектрометрії.

Номер сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ЕСІ) [M+H] <sup>+</sup> спостерігається
P-0204			390,3
P-0205			387,1
P-0206			373,9
P-0207			386,3
P-0208			389,1

P-0209			389,1
--------	---	--	-------

Приклад 41: Синтез 5-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етил]піридин-2-іл-(4-трифторметилбензил)аміну Р-0388

5 [0285] 5-[1-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етил]піридин-2-іл-(4-трифторметилбензил)амін Р-0388 синтезували з (5-бром-піридин-2-іл)-(4-трифторметилбензил)аміну 17 як показано на Схемі 197.



Стадія 1 - Одержання 1-[6-(4-трифторметилбензиламіно)піридин-3-іл]-етанону (620):

[0286] (5-Бром-піридин-2-іл)-(4-трифторметилбензил)амін (17, 3,00 г, 9,06 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (80 мл). Реакцію охолоджували при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфері аргону. Додавали 2,5 М н-бутиллітій в гексані (10,9 мл). Реакцію перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хвилин. До реакції додавали N-метокси-N-метилацетамід (1,93 мл, 18,1 ммоль), який залишали нагріватись до кімнатної температури. Реакцію виливали у 1М хлорид амонію і розсіл і екстрагували етилацетатом. Органічні частини сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат адсорбували діоксидом кремнію. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексани) одержуючи бажану сполуку як масло, що нейтралізували до білої твердої речовини (620, 1,328 г, 50%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР і МС(ЕІ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=295,3$ .

Стадія 2 - Одержання (5-ацетил-піридин-2-іл)-(4-трифторметилбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (621):

[0287] До 1-[6-(4-трифторметилбензиламіно)піридин-3-іл]етанону (620, 1,30 г, 4,42 ммоль) в тетрагідрофурани (15,0 мл) в атмосфері азоту додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,10 г, 5,04 ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,0259 г, 0,21 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,888 мл, 5,10 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш екстрагували етилацетатом і насиченим бікарбонатом натрію. Органічні частини сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат адсорбували на силікагелі. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (0-15% етилацетат:гексани) одержуючи бажану сполуку як масло, що тверділо у білу тверду речовину (621, 1,29 г, 74%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Стадія 3 - Одержання 1-[6-(4-трифторметилбензиламіно)піридин-3-іл]-1-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-етанолу (622):

[0288] 3-Іод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин (96, 485,9 мг, 1,21 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (8 мл) при  $-20^{\circ}\text{C}$  в атмосфері азоту. Додавали 2,0 М ізопропілмагнійхлорид в тетрагідрофурани (0,655 мл). Реакцію перемішували при  $-20^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години. В реакцію додавали (5-ацетил-піридин-2-іл)-(4-трифторметилбензил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (621, 300,0 мг, 0,76 ммоль) в тетрагідрофурани (6 мл) Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Суміш екстрагували етилацетатом і насиченим бікарбонатом натрію. Органічні частини сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат адсорбували на силікагелі. Суміш очищали

хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексани), одержуючи бажану сполуку як масло (622, 125 мг, 29%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Стадія 4 - Одержання 5-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-вініл]піридин-2-іл-(4-трифторметилбензил)аміну (623):

[0289] 1-[6-(4-Трифторметилбензиламіно)піридин-3-іл]-1-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-етанол (622, 125,0 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (11,7 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (0,175 мл, 2,3 ммоль) і триетилсилан (0,292 мл, 1,8 ммоль). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Реакцію концентрували, потім промивали етилацетатом і насиченим бікарбонатом натрію. Органічні частини сушили безводним сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат адсорбували на силікагелі. Суміш очищали хроматографією на силікагелі (0-60% етилацетат:гексани) одержуючи бажану сполуку (623, 43 мг, 50%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР.

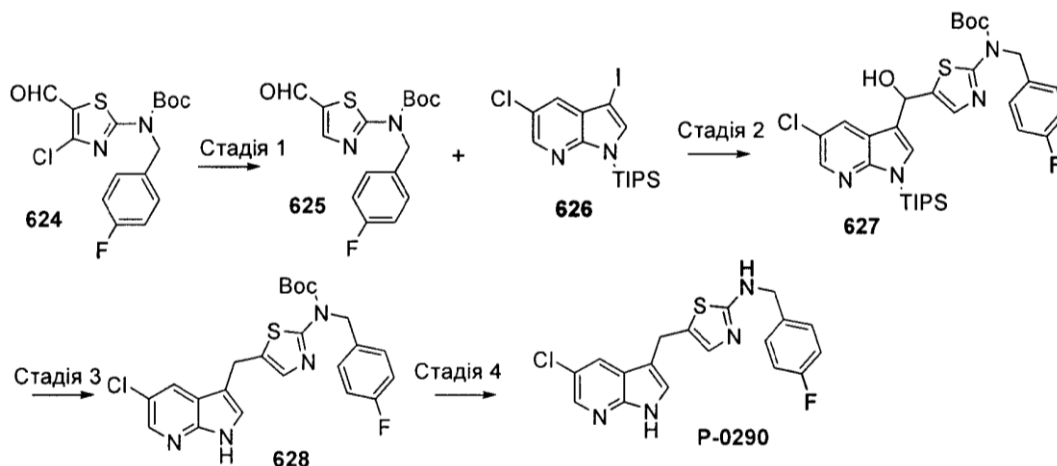
Стадія 5 - Одержання 5-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)етил]піридин-2-іл-(4-трифторметилбензил)аміну (P-0388):

[0290] 5-[1-(1H-Піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-вініл]піридин-2-іл-(4-трифторметил-бензил)амін (623, 0,043 г, 0,00011 моль) розчиняли в тетрагідрофурани (10 мл) і метанолі (10 мл). Реакцію збовтували в атмосфері водню (30 псі) протягом ночі. Реакцію фільтрували через целіт і фільтрат адсорбували на силікагель і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексани) одержуючи бажану сполуку як білу тверду речовину (P-0388, 2,1 мг, 5%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР і МС(ЕСІ):  $[\text{M}+\text{H}]^+=397,6$ .

Приклад 42: Синтез [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)аміну P-0290

[0291] [5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін P-0290 синтезували в чотири стадії з (4-фторбензил)-(4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру 624 як показано на Схемі 198.

Схемі 198



Стадія 1 - Одержання (4-фторбензил)-(4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (625):

[0292] До розчину (4-фторбензил)-(4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (624, 1 г, 2,70 ммоль, одержаного як описано в Прикладі 5, Схема 159, Стадія 2, де 4-(амінометил)піридин 516 замінювали п-фторбензиламіном, тобто проміжним в одержанні сполуки P-0156) в метанолі (100 мл) додавали Pd/C (100 мг, 50% води) і ацетат натрію (660 мг, 8,09 ммоль) і суміш збовтували в атмосфері водню (50 псі) протягом ночі фіксуючи ~50% перетворення за РХ/МС. Суміш фільтрували через шар Целіту і розчинник видаляли у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гептан) одержуючи бажану сполуку як майже-білу тверду речовину (450 мг, 50%), підтверджували структуру сполуки  $^1\text{H}$ -ЯМР.

Стадія 2 - Одержання {5-[(5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідрокси-метил]-тіазол-2-іл}-(4-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (627):

[0293] До розчину 5-хлор-3-йод-1-(триізопропілсиліл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (626, 300 мг, 0,69 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  по краплям додавали ізо-пропіл-магнійхлорид (2М в тетрагідрофурани, 0,44 мл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  10 хвилин і потім охолоджували до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . До цієї реакційної суміші

додавали розчин (4-фторбензил)-(4-хлор-5-форміл-тіазол-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (625, 211 мг, 0,63 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до 0 °C протягом 30 хвилин і потім гасили розсолем (50 мл). Суміш переносили в роздільну воронку і шари розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і упарювали у вакуумі одержуючи неочищений матеріал, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0-30% етилацетат/гептан) одержуючи бажану сполуку як піну (120 мг, 30%), підтверджували структуру сполуки <sup>1</sup>H-ЯМР.

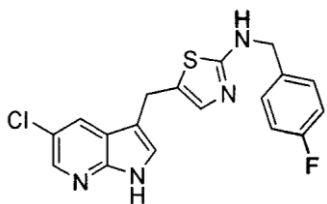
Стадія 3 - Одержання [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (628):

[0294] До розчину {5-[(5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-тіазол-2-іл}-(4-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (627, 120 мг, 0,186 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,14 мл, 1,86 ммоль) і триетилсилан (0,30 мл, 1,86 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 2 годин при 40°C. Розчинник потім видаляли у вакуумі і залишок безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 4: Одержання [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-0290):

[0295] До розчину неочищеної [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (628, 0,186 ммоль, теоретично) в дихлорметані (5 мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і реакцію залишали перемішуватись протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок переносили в етилацетат і потім промивали насиченим водним карбонатом калію до лужної реакції. Шари розділяли і водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і упарювали у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали хроматографією на силікагелі (0-10% метанол/етилацетат). Розчинник видаляли у вакуумі і матеріал розтирали з дихлорметаном одержуючи бажану сполуку як майже-білу тверду речовину (20 мг, 29 % після 2 стадій) підтверджували структуру сполуки <sup>1</sup>H-ЯМР і MS(EI): [M+H]<sup>+</sup>=372,9.

[0296] (4-Фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін P-0389



синтезували згідно з протоколом Схеми 198, замінюючи 5-хлор-3-йод-1-(триізопропілсиліл)-і H-піроло[2,3-b]піридин 626 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридином 96, одержуючи бажану сполуку, підтверджували структуру сполуки <sup>1</sup>H-ЯМР і MS(EI): [M+H]<sup>+</sup>=339,0.

Приклад 43: Додаткові сполуки

[0297] Наступні сполуки винаходу синтезували згідно з методиками Прикладів вище, або подібними методиками відомими фахівцю в цій галузі:

(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-[2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2H-піразол-3-іл]метанон (P-0184),

[5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-етил-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін (P-0185),

(3-Хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-метил-1H-піразол-3-іл]амін (P-0410), і

[5-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-метил-1H-піразол-3-іл]-(2,5-дифторбензил)амін (P-0411).

Приклад 44: Дослідження активності ферменту

[0298] Дослідження активності c-Kit або c-Fms відомі в цій галузі, наприклад, як описано в патентній заявці Сполучених Штатів з номером публікації US 2007/0032519, опис якої включений як посилання у всій своїй повноті. Подібні дослідження можуть бути використані для дослідження активності TrkA, TrkB, і HGK.

[0299] Дослідження, що базуються на додаткових клітинах, можуть корелюватись з Fms активністю сполук винаходу. Наприклад, здатність клітин попередників остеокласту (комерційно доступні від Lonza) до диференціації у зрілі остеокласти, завдяки стимулюванню M-CSF і RANKL, в присутності сполук, можна виміряти використовуючи спосіб аналогічний попередньо

описаному способу (Hudson et al., Journal of Urology, 1947, 58:89-92), де кількість кислої фосфатази в надосадковій рідині (тобто TRAP5b, що виділяється зрілими остеокластами) є пропорційною кількості присутніх остеокластів. В іншому прикладі, можна виміряти здатність M-CSF-залежних мишачих макрофагів (BAC1.2F5) до проліферації в присутності сполук шляхом культивування клітин як було описано (Morgan et al., Journal of Cellular Physiology, 1987, 130:420-427) і визначаючи життєздатні клітини за допомогою аналізу рівнів АТФ в культуральному середовищі (Crouch et al., Journal of Immunological Methods, 1993, 160:81-8).

[0300] Сполуки P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0107, P-0108, P-0109, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0118, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, P-0132, P-0138, P-0143, P-0144, P-0145, P-0148, P-0154, P-0156, P-0157, P-0159, P-0161, P-0163, P-0170, P-0171, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0197, P-0199, P-0201, P-0203, P-0205, P-0206, P-0208, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0221, P-0222, P-0224, P-0225, P-0226, P-0228, P-0234, P-0237, P-0239, P-0240, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0252, P-0253, P-0255, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0294, P-0297, P-0298, P-0301, P-0302, P-0303, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0334, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0350, P-0351, P-0352, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0361, P-0362, P-0363, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0382, P-0383, P-0385, P-0387, P-0390, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0404, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409, і P-0412 демонструють IC<sub>50</sub> менше ніж 1 мкМ в принаймні одному з c-kit досліджень описаних в патентній заявці Сполучених Штатів з номером публікації US 2007/0032519.

[0301] Сполуки P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135, P-0136, P-0137, P-0140, P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0146, P-0147, P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156, P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167, P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188, P-0189, P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197, P-0198, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206, P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224, P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233, P-0234, P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0247, P-0248, P-0249, P-0250, P-0251, P-0252, P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0261, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296, P-0297, P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0315, P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0333, P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350, P-0351, P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0360, P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0380, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386, P-0387, P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0403, P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409, і P-0412 мали IC<sub>50</sub> менше ніж 1 мкМ в принаймні одному з досліджень Fms описаних в патентній заявці Сполучених Штатів з номером публікації US 2007/0032519.

[0302] Аналогічно досліджували сполуки для визначення IC<sub>50</sub> значень стосовно інгібування активності кінази TrkA, де сполуки P-0157, P-0171, P-0179, P-0180, P-0303 і P-0412 мали IC<sub>50</sub> менше ніж 1 мкМ, в цьому дослідженні TrkA. Аналогічно досліджували сполуки для визначення IC<sub>50</sub> значень стосовно інгібування активності кінази HGK, де сполуки P-0156, P-0177, P-0179, P-

0195, P-0201, P-0203, P-0206, P-0207, P-0231, P-0240, P-0241, P-0255, P-0324, P-0341 і P-0403 мали  $IC_{50}$  менше ніж 1 мкМ.

[0303] Всі патенти та інші джерела, цитовані в цій заявці, вказують на рівень знань фахівця у галузі техніки, до якої належить винахід, і повністю включені в цю заявку через посилання, включно з будь-якими таблицями і фігурами, в тому ж об'ємі, якби кожне з таких посилань включалось окремо.

[0304] Фахівцеві у цій галузі зрозуміло, що цей винахід придатний для досягнення зазначених переваг, а також властивих йому ознак. Описані методики, варіанти і композиції відображають переважні варіанти реалізації і є прикладами, які не носять обмежувального характеру щодо об'єму правової охорони згідно з винаходом. Фахівцям будуть очевидні можливі зміни, які є частиною об'єму правової охорони згідно з винаходом, який визначається формулою винаходу.

[0305] Фахівцям очевидно, що у винахід можуть вноситися зміни, які не виходять за межі заявленого у цій заявці об'єму правової охорони. Наприклад, можливі зміни в одержанні додаткових сполук формули I і/або можуть застосовуватися різні методики призначення. Таким чином, такі додаткові варіанти є частиною об'єму охорони згідно з винаходом і наведеною далі формулою винаходу.

[0306] Винахід, який був описаний ілюстративно, може реалізуватися за відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, які не описані в цій заявці. Терміни і вирази, які використовуються у цій заявці, є описовими термінами, що не обмежують об'єму охорони, і використання таких термінів та виразів не виключає еквіваленти описаних ознак або їх частин, але при цьому підтверджує, що в межах об'єму охорони можливі різні модифікації. Отже, слід мати на увазі, що хоча цей винахід був розкритий через опис його переважних варіантів реалізації і необов'язкових ознак, модифікації описаних тут концепцій можуть бути здійснені фахівцями у цій галузі, і що такі модифікації не виходять за межі об'єму охорони, розкритого у формулі винаходу.

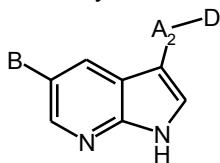
[0307] Крім того, у випадку, коли ознаки і аспекти винаходу описані за принципом формули Маркуша або інших пунктів з альтернативою, фахівцям зрозуміло, що винахід також розкривається з урахуванням будь-якого індивідуального члена або підгрупи групи Маркуша або іншої групи.

[0308] Також, якщо не буде зазначено інакше, у випадку якщо для різних варіантів одержували різні чисельні значення, додаткові варіанти описуються на основі 2 різних значень, які вибираються як крайні значення діапазону. Такі діапазони також є частиною об'єму правової охорони.

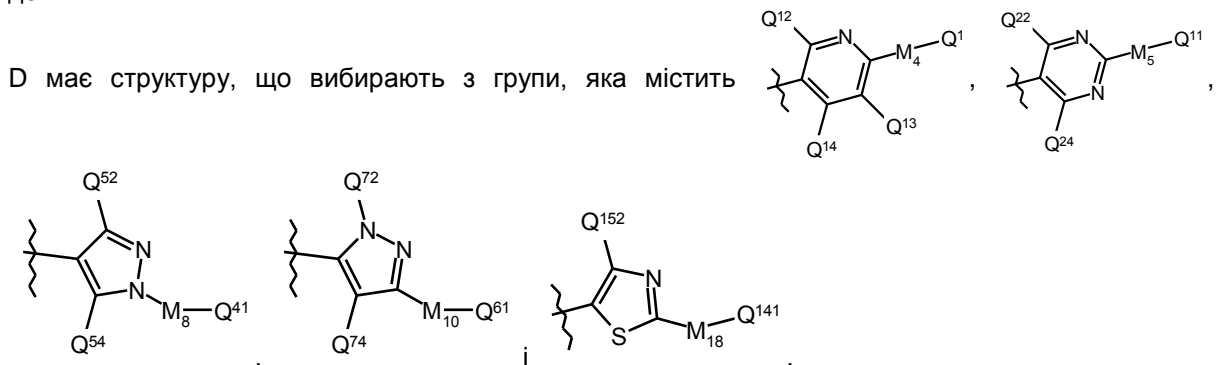
[0309] Таким чином, додаткові варіанти реалізації є частиною об'єму правової охорони винаходу і наведеної далі формули винаходу.


## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має хімічну структуру Формули II



або її солі, проліки, таутомери і ізомери,  
де:



в якій  вказує місце приєднання D до A<sub>2</sub> Формули II;

A<sub>2</sub> є -CH<sub>2</sub>- або -C(O)-;

В вибирають з групи, що містить водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, -SR<sup>41</sup>, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як В або як замісники нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

M<sub>4</sub> є -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -NR<sup>39</sup>C(O)-;

M<sub>5</sub>, M<sub>10</sub> і M<sub>18</sub> вибирають з групи, що містить зв'язок, -NR<sup>39</sup>-, -S-, -O-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>39</sup>CH(R<sup>40</sup>)-, -SCH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -CH(R<sup>40</sup>)NR<sup>39</sup>-, -NR<sup>39</sup>C(O)- і -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>-;

M<sub>8</sub> вибирають з групи, що містить зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH(CH<sub>3</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sup>39</sup>CH(CH<sub>3</sub>)- і -C(O)NR<sup>39</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

Q<sup>1</sup> є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OR<sup>41</sup>, -SR<sup>41</sup>, -S(O)R<sup>41</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як замісник Q<sup>1</sup> або як замісник нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

Q<sup>11</sup>, Q<sup>41</sup>, Q<sup>61</sup> і Q<sup>141</sup> є нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де нижчий алкіл необов'язково заміщений одним або більше атомами фтору, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OR<sup>41</sup>, -SR<sup>41</sup>, -S(O)R<sup>41</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>41</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>41</sup>, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як замісник Q<sup>11</sup>, Q<sup>41</sup>, Q<sup>61</sup> або Q<sup>141</sup> або як замісник нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

Q<sup>12</sup> є фтор, хлор або -CF<sub>3</sub>;

Q<sup>13</sup> і Q<sup>14</sup> є, незалежно, водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

Q<sup>22</sup>, Q<sup>24</sup>, Q<sup>52</sup> і Q<sup>54</sup> незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NR<sup>44</sup>R<sup>44</sup>, -OR<sup>44</sup> і -SR<sup>44</sup>, однак, за умови, що принаймні один з Q<sup>22</sup> і Q<sup>24</sup> і принаймні один з Q<sup>52</sup> і Q<sup>54</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

Q<sup>74</sup> і Q<sup>152</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NR<sup>44</sup>R<sup>44</sup>, -OR<sup>44</sup> або -SR<sup>44</sup>;

Q<sup>72</sup> є водень, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

R<sup>39</sup> в кожному випадку є, незалежно, водень або нижчий алкіл;

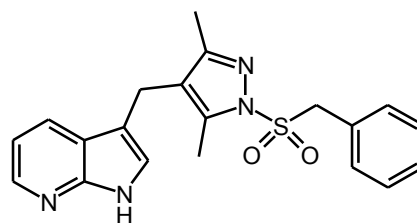
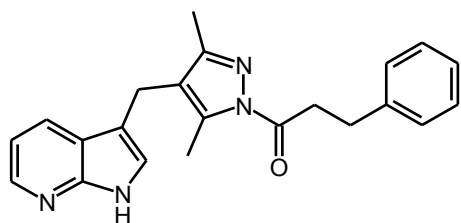
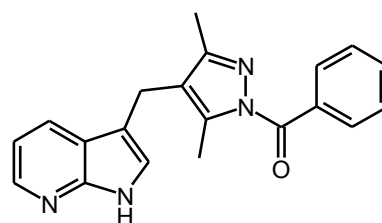
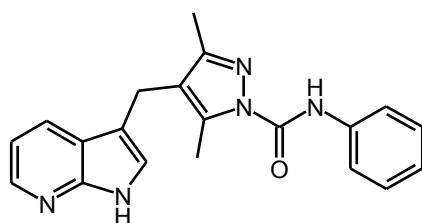
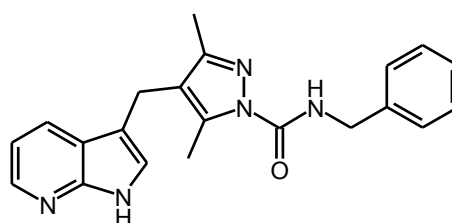
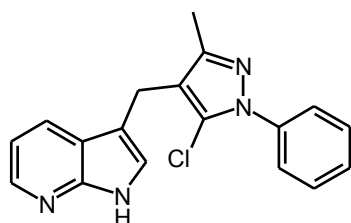
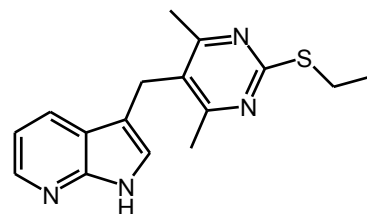
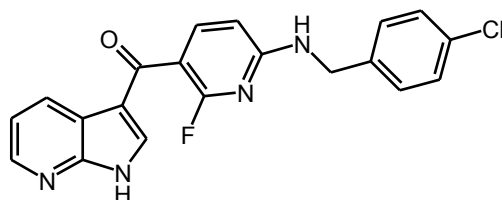
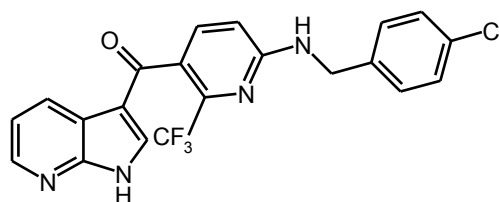
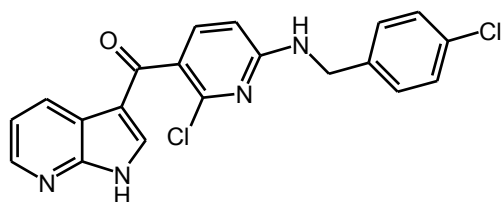
R<sup>40</sup> є нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл;

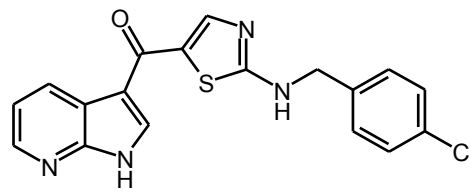
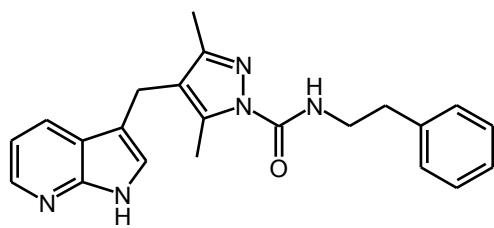
R<sup>41</sup> в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений



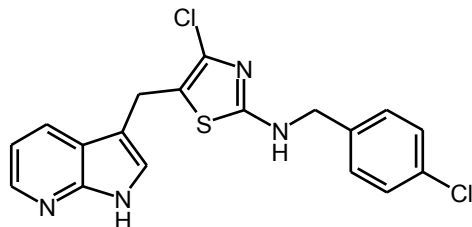
нижчий алкокси, нижчий алкілтію, фторзаміщений нижчий алкілтію, моноалкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як  $R^{41}$  або як замісники нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>42</sup>, -SR<sup>42</sup>, -NHR<sup>42</sup>, -NR<sup>42</sup>R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>C(O)R<sup>42</sup>, -NR<sup>39</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>42</sup>, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R<sup>42</sup> в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтію, фторзаміщений нижчий алкілтію, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, і де гетероциклоалкіл і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, -CN, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; і кожен R<sup>44</sup> є, незалежно, водень, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл; однак, за умови, що сполука не є

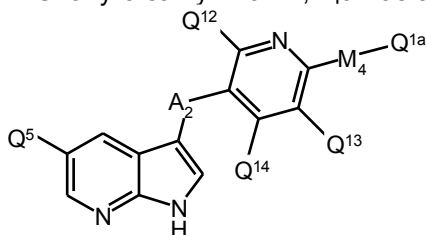




або



2. Сполука за пунктом 1, що має структуру Формули IIa



або її солі, проліки, таутомери і ізомери,  
де:

$Q^{1a}$  є арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ;

$Q^5$  є водень,  $-CN$ ,  $-OR^{41}$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, арил або гетероарил, де арил або гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і

$A_2$ ,  $M_4$ ,  $Q^{12}$ ,  $Q^{13}$ ,  $Q^{14}$  і  $R^{41}$  є такими, як визначено в пункті 1.

3. Сполука за пунктом 2, що вибирають з групи, яка містить:

(4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]амін,

(4-хлорбензил)-[6-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,

[6-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

[6-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

{6-хлор-5-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

3-{2-хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,

[6-хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

[6-хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,

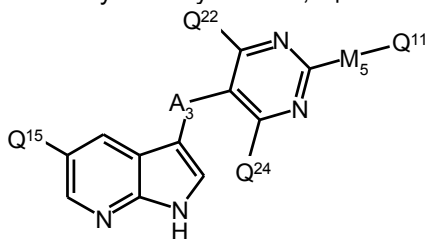
[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін,

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін;

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]-амін,

3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил,  
3-[6-(4-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил;  
або її солі, проліки, таутомери і ізомери.

5 4. Сполука за пунктом 1, що має структуру Формули IIb



або її солі, проліки, таутомери і ізомери,  
де:

$A_3$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ ;

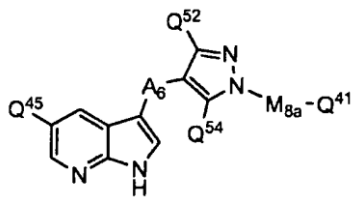
10  $Q^{15}$  є водень,  $-CN$ ,  $-OR^{41}$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $M_5$ ,  $Q^{11}$ ,  $Q^{22}$ ,  $Q^{24}$  і  $R^{41}$  є такими, як визначено для Формули II.

15 5. Сполука за пунктом 4, що вибирають з групи, яка містить:

(4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін,  
(2-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
20 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фторбензил)амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,4-дифторбензил)амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилбензил)амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2,5-дифторбензил)амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-трифторметилбензил)амін,  
25 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-фтор-5-трифторметилбензил)амін,  
(2-фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2,5-дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-хлор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
30 (3-фтор-5-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(3,5-дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін,  
35 [5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-трифторметоксибензил)амін,  
(5-хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2,4-дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2,4-дифторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(4-хлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
40 [5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилбензил)амін,  
(2-фтор-3-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2,5-дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(3-хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-дифторметоксибензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
45 (2,3-дихлорбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(4-хлор-2-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(5-фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-хлор-4-фторбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(5-хлор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
50 (5-фтор-2-метилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(2-фтор-4-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
(4-фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-дифторметоксибензил)амін,

[illegible]

7. Сполука за пунктом 1, що має хімічну структуру Формули IIe



або її солі, проліки, таутомери і ізомери,  
де:

5  $A_6$  є  $-CH_2-$  або  $-C(O)-$ ;

$M_{8a}$  вибирають з групи, що містить  $-CH_2-$ ,  $-CH_2C(O)-$ ,  $-C(O)NR^{39}CH_2-$ ,  $-C(O)NR^{39}CH(R^{40})-$  і  $-C(O)NR^{39}CH_2CH_2-$ ;

$Q^{45}$  є водень,  $-CN$ ,  $-OR^{41}$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$  і  $-OR^{41}$ ; і  $Q^{41}$ ,  $Q^{52}$ ,  $Q^{54}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$  і  $R^{41}$  є такими, як визначено в пункті 1.

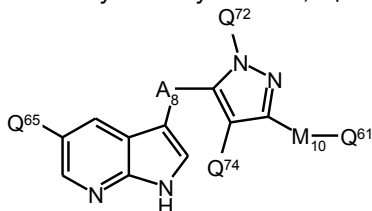
8. Сполука за пунктом 7, що вибирають з групи, яка містить:

- |    |   |         |          |
|----|---|---------|----------|
| 15 | 3-(1-бензил-3,5-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин,<br>2-[3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-іл]-1-фенілетанон,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | 4-       |
|    | метоксибензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | 2-       |
| 20 | хлорбензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | 2-       |
|    | фторбензиламід,<br>3-[3,5-диметил-1-(5-трифторметилфуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин,<br>3-[3,5-диметил-1-(5-метилізоксазол-3-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової                           | кислоти | 4-       |
| 25 | хлорбензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | [2-(4-   |
|    | метоксифеніл)етил]амід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | 3-       |
| 30 | метоксибензиламід,<br>3-{3,5-диметил-1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-ілметил]-1H-піразол-4-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин,<br>3-[3,5-диметил-1-(4-метил-2-фенілтіазол-5-ілметил)-1H-піразол-4-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової | кислоти | 2-       |
| 35 | метоксибензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | [2-(2,4- |
|    | дихлорфеніл)етил]амід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | [2-(4-   |
| 40 | фторфеніл)етил]амід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | [2-(2-   |
|    | фторфеніл)етил]амід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | ((S)-1-  |
| 45 | фенілетил)амід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | 3-       |
|    | фторбензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | 4-       |
|    | фторбензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової  | кислоти | 4-       |
| 50 | метилбензиламід,<br>3,5-диметил-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піразол-1-карбонової   | кислоти | 2-       |
|    | метилбензиламід,<br>4-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-3,5-диметилпіразол-1-карбонової  | кислоти | [2-(4-   |
|    | фторфеніл)етил]амід,  |         |          |

4-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-3,5-диметилпіразол-1-карбонової кислоти 4-фторбензиламід,  
4-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-3,5-диметилпіразол-1-карбонової кислоти 4-хлорбензиламід,

5 4-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-3,5-диметилпіразол-1-карбонової кислоти [(S)-1-(4-фторфеніл)етил]амід;  
або їх солі, проліки, таутомери або ізомери.

9. Сполука за пунктом 1, що має хімічну структуру Формули IIg



10 або її солі, проліки, таутомери і ізомери,  
де:

A<sub>8</sub> є -CH<sub>2</sub>-, або -C(O)-;

15 Q<sup>65</sup> є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>; і M<sub>10</sub>, Q<sup>61</sup>, Q<sup>72</sup>, Q<sup>74</sup> і R<sup>41</sup> є такими, як визначено в пункті 1.

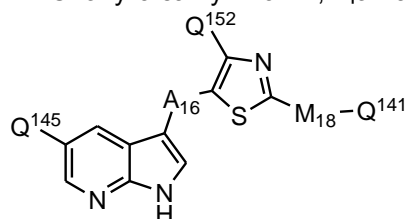
10. Сполука за пунктом 9, що вибирають з групи, яка містить:

20 [1-етил-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін,  
(4-фторбензил)-[1-метил-5-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін,  
(4-фторбензил)-{1-метил-5-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-1Н-піразол-3-іл]-амін,  
25 (5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[2-етил-5-(4-фторбензиламіно)-2Н-піразол-3-іл]-метанон,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-етил-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін,  
3-[5-(4-фторбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил,  
(3-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(2,5-дифторбензил)-амін,  
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(2-фторбензил)амін;

30 або її солі, проліки, таутомери або ізомери.

11. Сполука за пунктом 9, яка є [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміном, 3-[5-(4-фторбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрилом або будь-якими їх солями, пролікарськими формами, таутомерами або ізомерами.

35 12. Сполука за пунктом 1, що має хімічну структуру Формули IIp



або її солі, проліки, таутомери і ізомери,

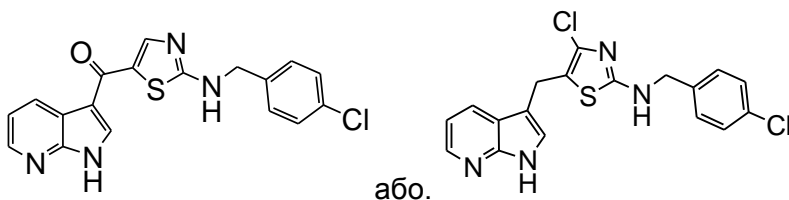
де:

A<sub>16</sub> є -CH<sub>2</sub>-, або -C(O)-;

40 Q<sup>145</sup> є водень, -CN, -OR<sup>41</sup>, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, -NHR<sup>41</sup>, -NR<sup>41</sup>R<sup>41</sup> і -OR<sup>41</sup>;

45 Q<sup>152</sup> є водень, фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкокси; і

M<sub>18</sub>, Q<sup>141</sup> і R<sup>41</sup> є такими, як визначено для Формули II; однак, за умови, що сполука не є

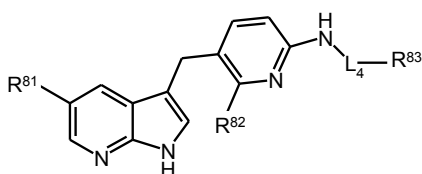


13. Сполука за пунктом 12, що вибирають з групи, яка містить:

- 5 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін,  
 [4-етил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін,  
 (4-фторбензил)-[4-метил-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-2-ілметиламін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін,  
 10 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метилпіридин-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1,5-диметил-1H-піразол-3-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,  
 15 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметил-2H-піразол-3-ілметил)амін,  
 [2-(4-фторбензиламіно)тіазол-5-іл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метанон,  
 {2-[(4-хлорбензил)-метиламіно]-тіазол-5-іл}-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метанон,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-тіазол-2-ілметиламін,  
 20 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін,  
 бензил-[4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-метоксибензил)амін,  
 (4-хлорбензил)-[4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін,  
 25 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-фторбензил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3H-імідазол-4-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-2H-піразол-3-ілметил)амін,  
 30 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метилтіазол-4-ілметил)амін,  
 35 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4-метилтіазол-5-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-хлорпіридин-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,4-диметилтіазол-5-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-етил-5-метил-3H-імідазол-4-ілметил)амін,  
 40 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(4,5-диметилтіофен-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,5-диметилтіофен-3-ілметил)амін,  
 45 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-4-ілметиламін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-хлорпіридин-4-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(1-етил-1H-піразол-4-ілметил)амін,  
 50 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін,  
 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,  
 55 [4-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-хлор-6-фторбензил)амін,

- [illegible]





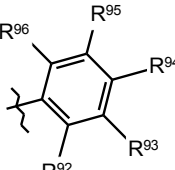

або її солі, проліки, таутомери і ізомери,

де:

$L_4$  є  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH(R^{40})-$ ,  $-C(O)-$  або  $-C(O)NH-$ ;

5  $R^{81}$  вибирають з групи, що містить водень,  $-OR^{41}$ ,  $-CN$ , фтор, хлор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

10  $R^{82}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-3}$  алкіл, фторзаміщений  $C_{2-3}$  алкіл,  $OH$ ,  $C_{1-3}$  алкокси і фторзаміщений  $C_{1-3}$  алкокси;

$R^{83}$  є гетероциклоалкіл, гетероарил або , в якій  вказує місце приєднання

$R^{83}$  до  $L_4$  Формули III, де гетероциклоалкіл або гетероарил є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

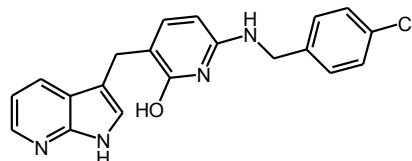
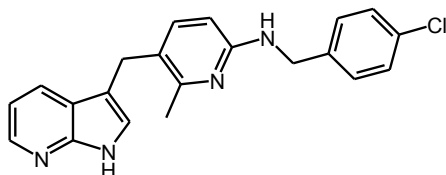
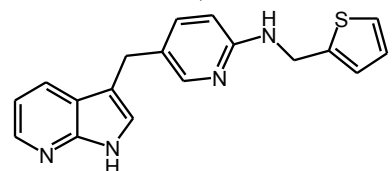
15  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$  і  $R^{96}$  незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно,  $-NHS(O)_2R^{41}$ ,  $-NHC(O)R^{41}$ ,  $-NHR^{41}$ ,  $-NR^{41}R^{41}$ ,  $-OR^{41}$  і  $-S(O)_2R^{41}$ ;

$R^{40}$  вибирають з групи, що містить нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

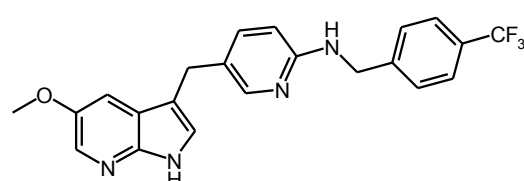
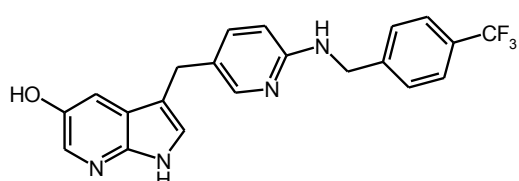
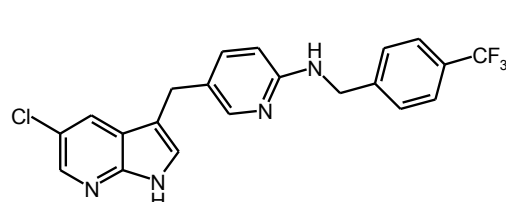
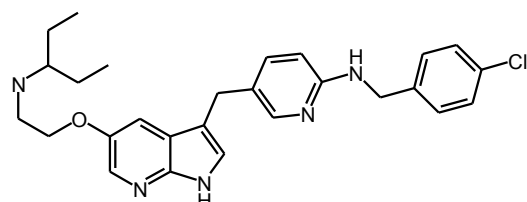
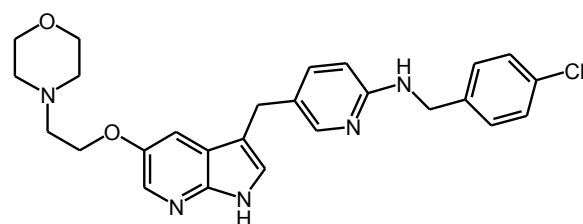
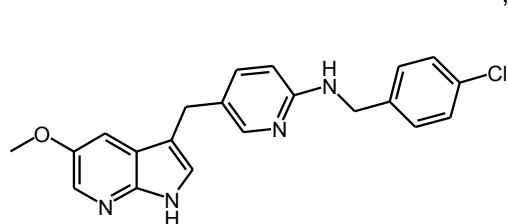
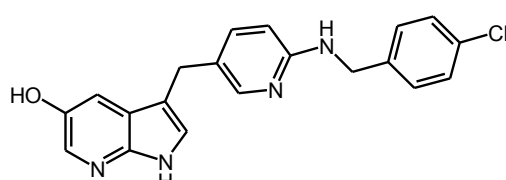
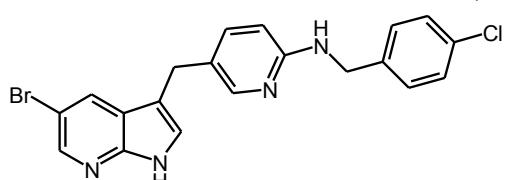
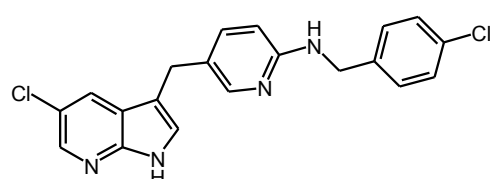
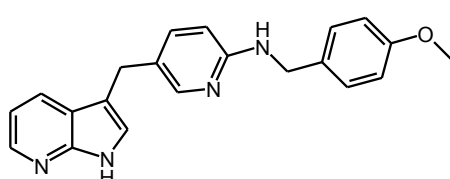
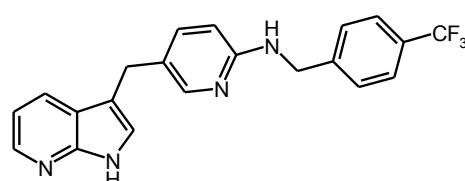
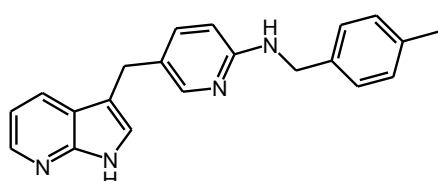
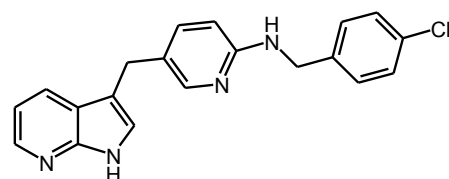
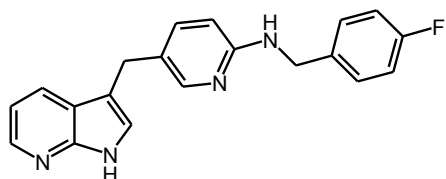
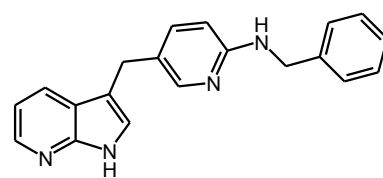
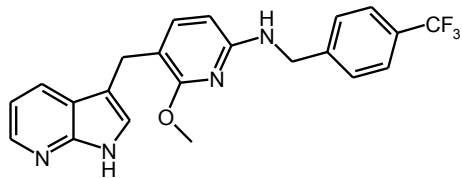
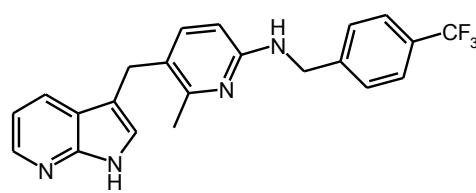
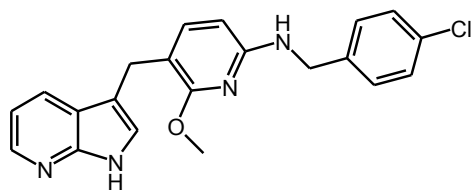
20  $R^{41}$  в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил як  $R^{41}$  або як замісники нижчого алкілу є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{42}$ ,  $-SR^{42}$ ,  $-NHR^{42}$ ,  $-NR^{42}R^{42}$ ,  $-NR^{39}C(O)R^{42}$ ,  $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ ,  $-S(O)_2R^{42}$ , галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно; і

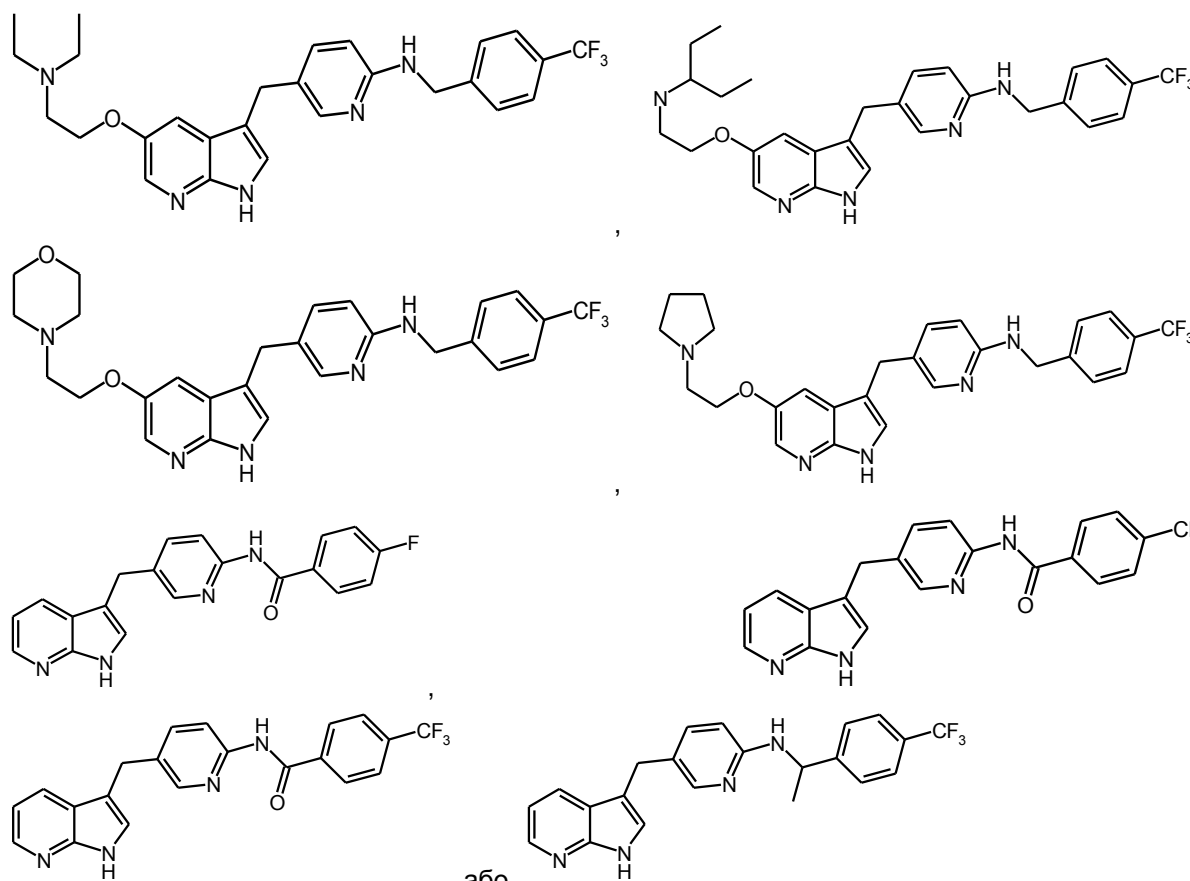
30  $R^{42}$  в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, і де гетероциклоалкіл і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, що вибирають з групи, яка містить галоген,  $-CN$ , нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

однак, за умови, що сполука не є



5





або

16. Сполука за пунктом 15, що вибирають з групи, яка містить:
- піридин-3-ілметил-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-морфолін-4-ілетил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 2-хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід,  
 2,5-диметил-2H-піразол-3-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід,  
 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амід,  
 3-хлор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід,  
 4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід,  
 N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-3-трифторметилбензамід,  
 3-хлор-4-фтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід,  
 3,4-дифтор-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід,  
 3-метокси-N-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]бензамід,  
 ((R)-1-фенілетил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (3-морфолін-4-ілбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 [1-(2-фторфеніл)етил]-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 [2-(3-фторфеніл)етил]-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (3-хлорбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,  
 [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін,  
 (3-хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 фенетил-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2,4-дифторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-метилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-хлор-4-фторбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (5-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (3-фторпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,

- (6-метоксипіридин-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (4-фтор-2-трифторметилбензил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 [5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін,  
 (3,5-дихлорпіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 5 (6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (3-хлорпіридин-4-ілметил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 3-{6-[(3-хлорпіридин-4-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 3-[6-(4-хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 10 3-[6-(4-трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторбензил)амін,  
 3-[6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 (2-фторбензил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 3-{6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-  
 15 карбонітрил,  
 3-[6-(2-трифторметилбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін,  
 [5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилбензил)амін,  
 3-[6-(2,6-дифторбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 20 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-дифторбензил)амін,  
 (2-хлорбензил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 (2-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 3-[6-(2-хлорбензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін,  
 25 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін,  
 3-{6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-  
 карбонітрил,  
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін,  
 3-[6-(2-трифторметоксидензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил,  
 30 3-[6-(2-етоксидензиламіно)піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил;  
 або її солі, проліки, таутомери або ізомери.
17. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-16.
18. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає від або має ризик c-kit- і/або c-fms-опосередкованого  
 35 захворювання або стану, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-16.
19. Спосіб за пунктом 18, де захворювання або стан вибирають з групи, що містить мастоцитарні пухлини, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту, гліобластому, астроцитому, нейробластому, карциному жіночих статевих шляхів, саркому нейроектодермального походження, колоректальну карциному, преінвазивний рак, неоплазію Шванівських клітин, пов'язану з нейрофіброматозом, гострий мієлолейкоз, гостру лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію, плазмацитому, мастоцитоз, меланому, рак грудей, рак яєчників, рак простати, мастоцитарні пухлини у собак, метастази раку кістки або іншої тканини, хронічні мієлопроліферативні захворювання, такі як мієлофіброз, гіпертрофію нирки, астму, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, розсіяний склероз, остеоартрит, синдром запалення кишечника, відторгнення трансплантата, системний ериматозний вовчак, виразковий коліт, хворобу Крона, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізему, хворобу Кавасакі, гемофагоцитарний синдром, багатоцентровий ретикулогістіоцитоз, атеросклероз, діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, ліполіз, гіпереозинофілію, остеопороз, підвищений ризик переломів, хворобу Паета, гіперкальцемію, остеомієліт, остеоліз опосередкований перипротезом і зносом, ендометріоз, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит, трубчатий некроз, діабетичну нефропатію, інсульт, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, запальний біль, хронічний біль і біль у кістках.
20. Спосіб за пунктом 19, де сполука схвалена для введення людині.
21. Набір, що містить композицію за пунктом 17 та інструкцію з використання.
22. Набір за пунктом 21, де композиція схвалена для медичних показань, що вибирають з групи, яка містить мастоцитарні пухлини, дрібноклітинний рак легенів, рак яєчок, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту, гліобластому, астроцитому, нейробластому, карциному жіночих статевих шляхів, саркому нейроектодермального походження, колоректальну карциному, преінвазивний рак, неоплазію Шванівських клітин, пов'язану з нейрофіброматозом, гострий
- 60

- мієлолейкоз, гостру лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію, плазмацитому, мастоцитоз, меланому, рак грудей, рак яєчників, рак простати, мастоцитарні пухлини у собак, метастази раку кістки або іншої тканини, хронічні мієлопроліферативні захворювання, такі як мієлофіброз, гіпертрофію нирки, астму, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, остеоартрит, синдром запалення кишечника, відторгнення трансплантата, системний ериматозний вовчак, виразковий коліт, хворобу Крона, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізему, хворобу Кавасакі, гемофагоцитарний синдром, багатоцентричний ретикулогістіоцитоз, атеросклероз, діабет типу I, діабет типу II, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, ліполіз, гіпереозинофілію, остеопороз, підвищений ризик переломів, хворобу Пагета, гіперкальцемію, остеомієліт, остеоліз опосередкований перипротезом і зносом, ендометріоз, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит, трубчатий некроз, діабетичну нефропатію, інсульт, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, запальний біль, хронічний біль і біль у кістках.

---

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

---

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