

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390834 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.09

(22) Дата подачи заявки
2021.08.27

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АРОМАТИЧЕСКОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ,
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202011552478.7

(32) 2020.12.24

(33) CN

(86) PCT/CN2021/115031

(87) WO 2022/134641 2022.06.30

(71) Заявитель:

ДЖИТИ АПЕЙРОН ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (CN); ЭКСАЙЕНТИЯ
ЭЙАЙ ЛИМИТЕД (GB)

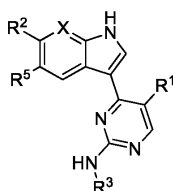
(72) Изобретатель:

Гу Сяохуэй, Бай Хайюнь (CN), Барбо
Оливье Реми, Беснар Жереми (GB)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Ароматическое гетероциклическое соединение, фармацевтическая композиция и его применение. Конкретно раскрыто соединение формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных. Ароматическое гетероциклическое соединение имеет новую структуру, хорошую ингибирующую активность в отношении ЦЗК7 и хорошую селективность.



A1

202390834

202390834

A1

АРОМАТИЧЕСКОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по китайской заявке на патент № 2020115524787, поданной 24 декабря 2020 г. Настоящая заявка цитирует полный текст
5 вышеупомянутой китайской заявки на патент.

Область техники

Настоящее изобретение относится к ароматическому гетероциклическому соединению, способу его получения, его фармацевтической композиции и его применению.

Уровень техники

10 Члены семейства циклинзависимых киназ (ЦЗК) оказывают ключевое регулирующее действие на пролиферацию. ЦЗК7 является уникальной для ЦЗК млекопитающих и обладает эффектом объединения активности киназы и регулирования клеточного цикла и транскрипции. В цитозоле ЦЗК7 существует в виде гетеротримерного комплекса и считается действующей как киназа, активирующая ЦЗК1/2 (ЦАК); следовательно,
15 ЦЗК7-фосфорилирование консервативных остатков в ЦЗК1/2 необходимо для полной каталитической активности ЦЗК и развития клеточного цикла. В ядре ЦЗК7 образует киназное ядро комплекса общего фактора транскрипции и РНК-полимеразы (РНКП) II и отвечает за фосфорилирование С-концевого домена (СКД) РНКП II, что является необходимым для запуска этапа транскрипции гена. ЦЗК7 выполняет две функции (т.е.
20 фосфорилирование ЦАК и СКД), которые совместно поддерживают ключевые аспекты клеточной пролиферации, клеточного цикла и транскрипции.

Было доказано, что нарушение фосфорилирования СКД РНКП II преимущественно затрагивает белки с коротким периодом полураспада, включая белки антиапоптотического семейства BCL-2. Доказано, что раковые клетки способны избегать стимулирования передачи
25 сигналов гибели клеток за счет активизации членов семейства BCL-2. Следовательно, ингибирование активности киназы ЦЗК7 человека может приводить к антипролиферативной активности.

Большое сходство последовательности и структуры киназных доменов членов семейства ЦЗК препятствует обнаружению селективных ингибиторов ЦЗК7. Следовательно,
30 необходимо обнаружить и разработать селективные ингибиторы ЦЗК7. Ожидается, что такие

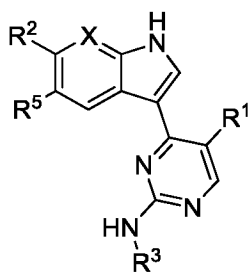
ингибиторы ЦЗК7 будут использоваться в качестве терапевтических средств для лечения ХЛЛ и других видов рака.

Сущность изобретения

5 Чтобы преодолеть недостаток единой структуры существующих ингибиторов ЦЗК7 в технической проблеме, настоящее изобретение направлено на обеспечение ароматического гетероциклического соединения, способа его получения, фармацевтической композиции и его применения. Соединение по настоящему изобретению имеет новую структуру и хорошую активность и селективность.

10 Настоящее изобретение решает указанную выше техническую проблему за счет использования следующих технических решений.

В настоящем изобретении предложено соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных (имеется в виду соединения Формулы I, его стереоизомера или его диастереомера, описанных выше), или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных (имеется в виду соединения Формулы I, его стереоизомера, его диастереомера или фармацевтически приемлемой соли, описанных выше):



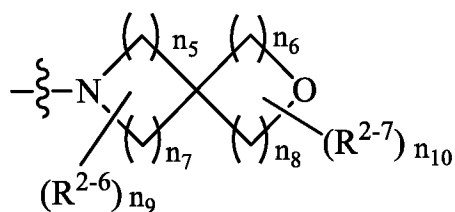
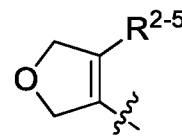
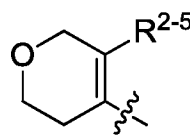
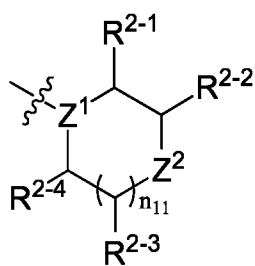
I

R¹ представляет собой CF₃, F, Cl, Br или CN;

R⁵ представляет собой H или галоген;

20 X представляет собой N;

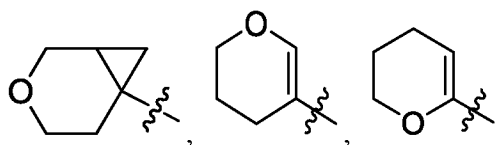
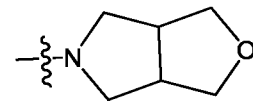
R^2 представляет собой



, «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от

1 до 4 гетероатомов O», «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O», замещенный одним или более R^{2-8} , «4-12-членный гетероциклический алкил,

5 содержащий 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R^{2-9} ,



или $-P(=O)R^{2-10}R^{2-11}$;

Z^1 представляет собой N или CH; Z^2 представляет собой O или $S(=O)_2$, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , и R^{2-4} независимо представляют собой H, C_1-C_6 -алкил или « C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном», или R^{2-1} присоединен к R^{2-2} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-3} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-4} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-2} присоединен к R^{2-3} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, и m равен 1, 2 или 3; n_{11} равен 1 или 2;

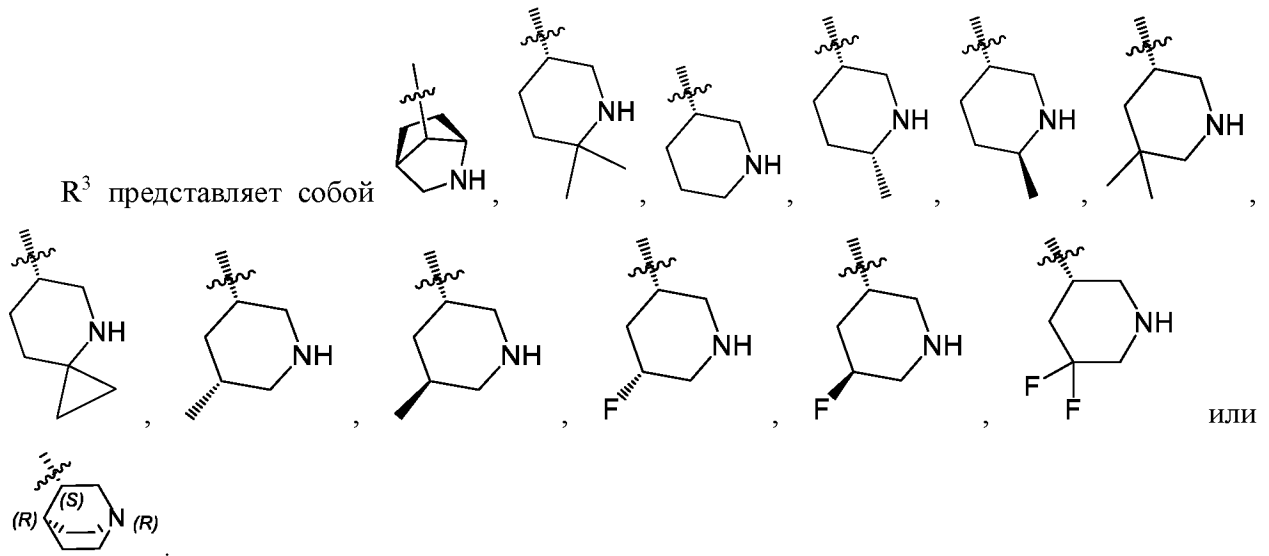
каждый R^{2-5} независимо представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

n_5 , n_6 , n_7 и n_8 независимо равны 0, 1, 2 или 3, n_5 и n_7 не равны 0 одновременно, n_6 и n_8 не равны 0 одновременно, и R^{2-6} и R^{2-7} независимо представляют собой NH_2 или C_1-C_6 -алкил; n_9 и n_{10} независимо равны 0, 1 или 2;

каждый R^{2-8} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил;

каждый R^{2-9} независимо представляет собой OH, CN, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более OH, или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N»;

R^{2-10} и R^{2-11} независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил; и

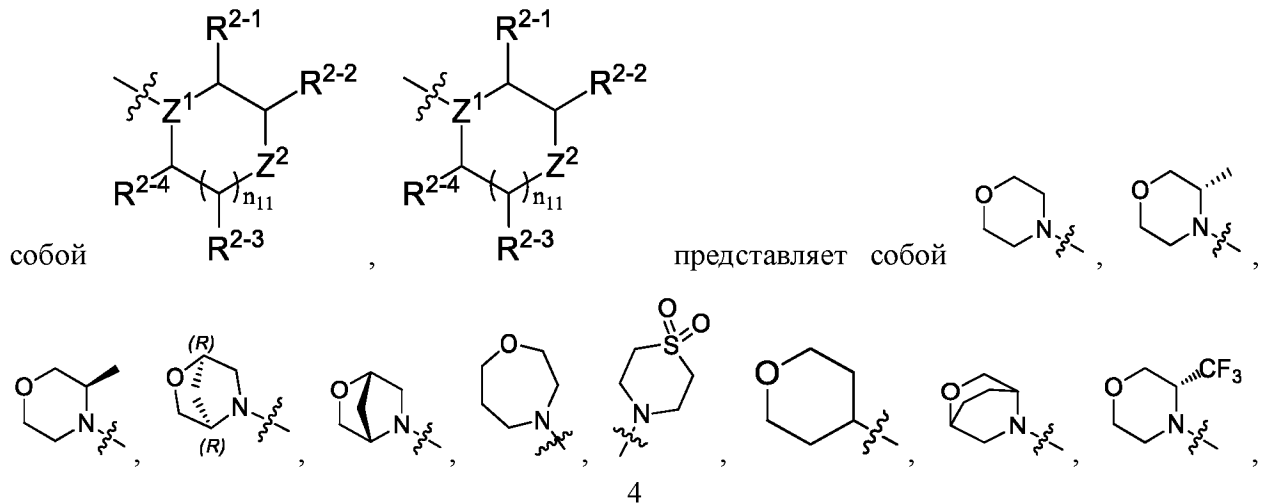


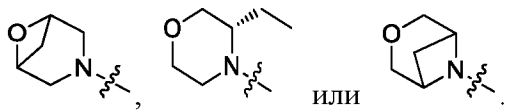
5 В некоторых предпочтительных примерах настоящего изобретения определенные группы в соединении Формулы I, его стереоизомере, его диастереомере или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных, или кристаллической форме, или сольвате любого из вышеперечисленных определяются следующим образом, а неупомянутые группы являются такими же, как описано в любом решении настоящей заявки (именуемом «в определенном варианте осуществления настоящего изобретения»).

10

Когда R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил или « C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогенами», C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_3 -алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил или этил, и, в качестве другого примера, метил.

15 В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет

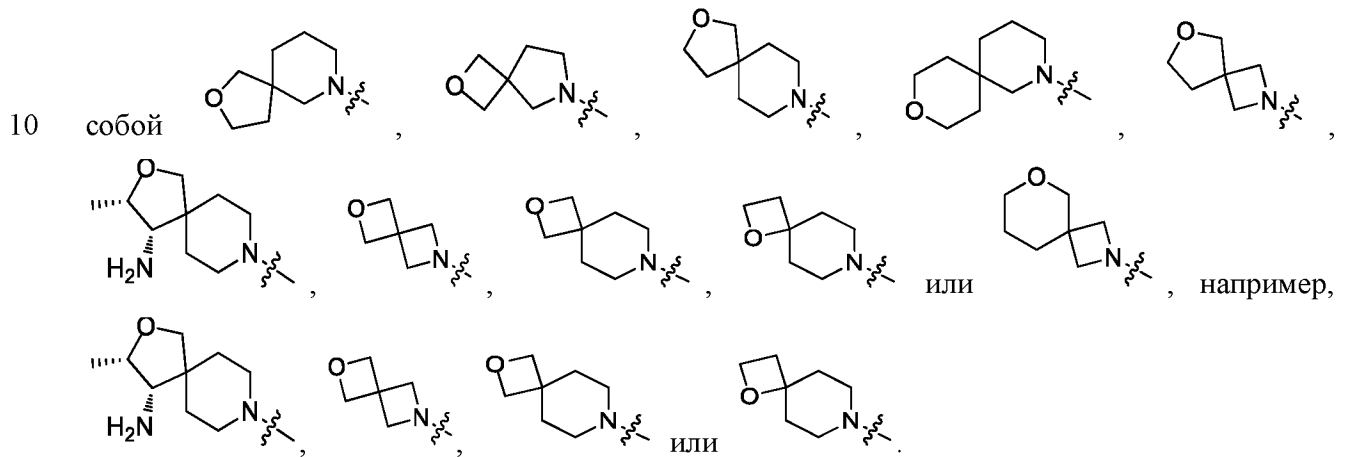
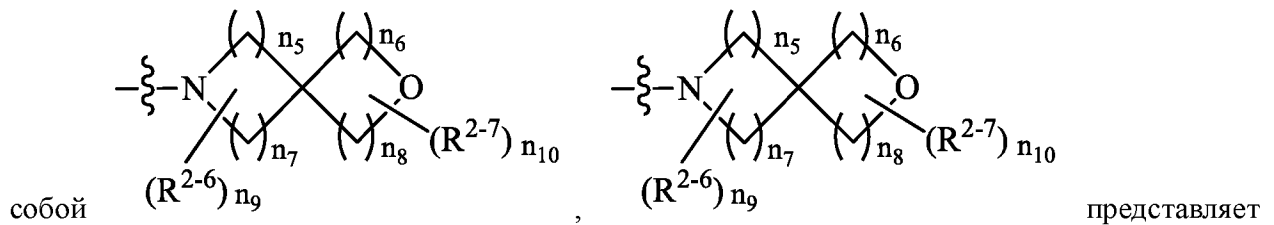




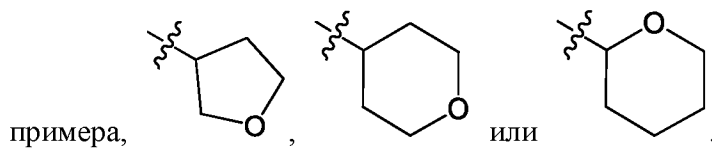
В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда каждый R^{2-5} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_3 -алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

5 В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R^{2-6} и R^{2-7} независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_3 -алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет



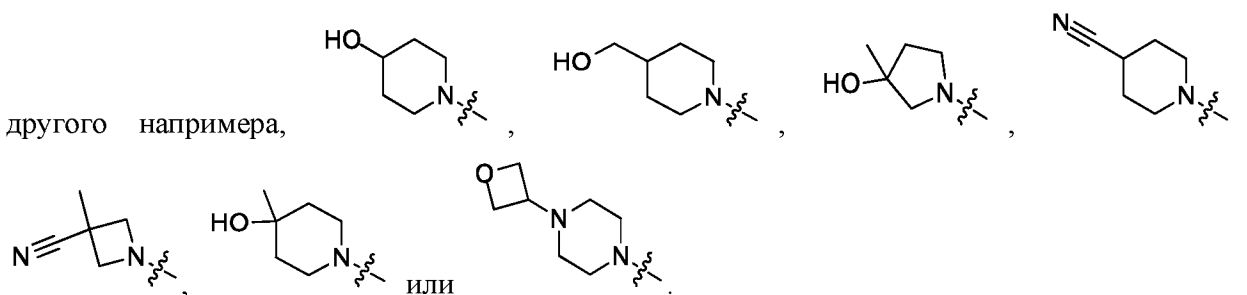
15 В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет собой «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O, замещенный одним или более R^{2-8} », «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий 1 гетероатом O», например, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, в качестве другого



В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда каждый R^{2-8} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_3 -алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда R^2 представляет собой «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R^{2-9} , «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R^{2-9} представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов N», замещенный 1 или 2 R^{2-9} , например, азетидинил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} , пирролидинил, замещенный с 1 или 2 R^{2-9} , пиперидил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} , или «пиперазинил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} », в качестве

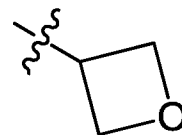
другого например,



В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда каждый R^{2-9} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или « C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более OH», C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_3 -алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, когда каждый R^{2-9} независимо представляет собой «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N», «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N», представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий

от 1 до 2 гетероатомов O», например, оксетанил, в качестве другого примера,

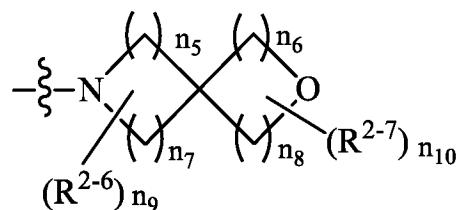
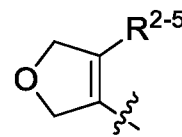
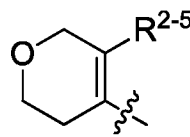
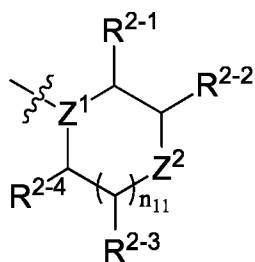


В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, R^1 представляет собой CF_3 , F, Cl, Br или CN;

R^5 представляет собой H или галоген;

X представляет собой N;

R² представляет собой

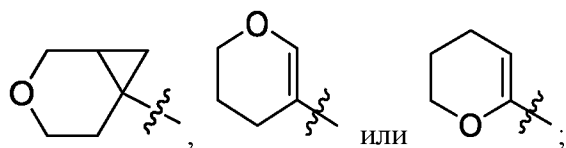
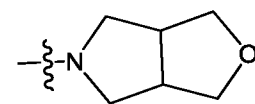


, «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от

1 до 4 гетероатомов O», «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4

5 гетероатомов O», замещенный одним или более R²⁻⁸, «4-12-членный гетероциклический алкил,

содержащий 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R²⁻⁹,



Z¹ представляет собой N или CH; Z² представляет собой O или S(=O)₂, R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³, и R²⁻⁴ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или «C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном», или R²⁻¹ присоединен к R²⁻² с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻⁴ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻² присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, и m равен 1, 2 или 3; n₁₁ равен 1 или 2;

каждый R²⁻⁵ независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

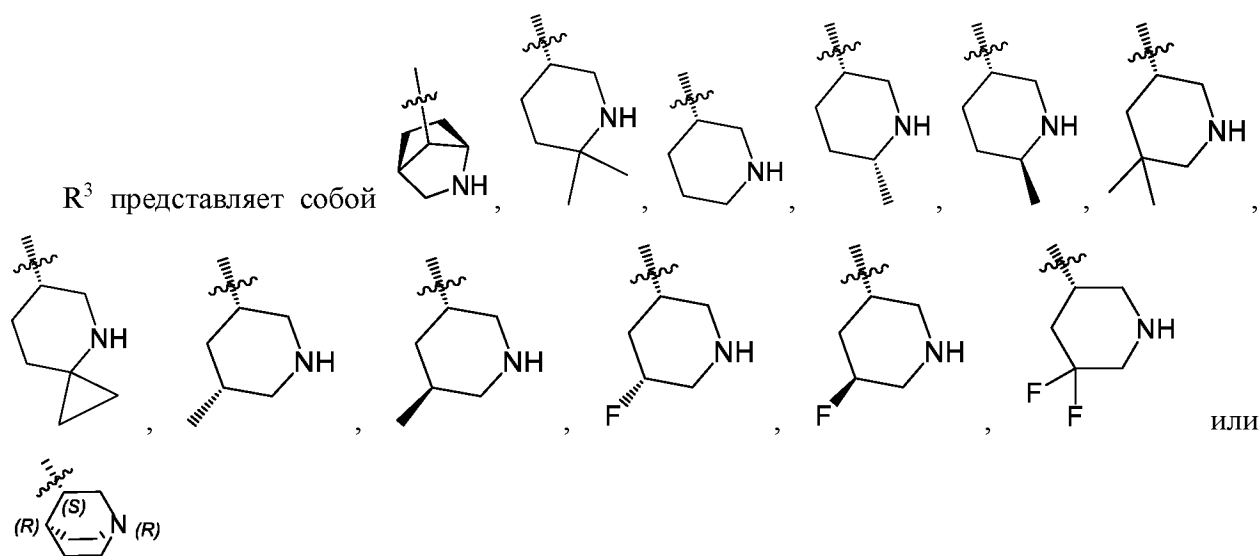
15 n₅, n₆, n₇ и n₈ независимо равны 0, 1, 2 или 3, n₅ и n₇ не равны 0 одновременно, n₆ и n₈ не равны 0 одновременно, и R²⁻⁶ и R²⁻⁷ независимо представляют собой NH₂ или C₁-C₆-алкил; n₉ и n₁₀ независимо равны 0, 1 или 2;

каждый R²⁻⁸ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

каждый R²⁻⁹ независимо представляет собой OH, CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил,

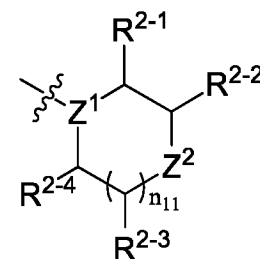
замещенный одним или более OH, или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N»; и

R³ представляет собой

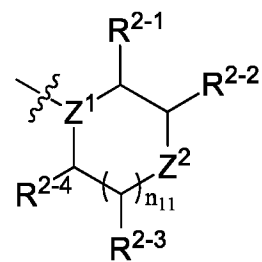


В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, R¹ представляет собой CF₃.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³ и R²⁻⁴ независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻⁴ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻² присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры.



В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, в Z¹ представляет собой N, Z² представляет собой S(=O)₂, R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³ и R²⁻⁴ независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил; или Z¹ представляет собой N, Z² представляет собой O, R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³ и R²⁻⁴ представляют собой H или C₁-C₆-алкил, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻³ с образованием -CH₂- или -(CH₂)₂-структуры, или R²⁻² присоединен к R²⁻³ с образованием -CH₂-структуры; или Z¹ представляет собой CH, Z² представляет собой O, и все R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³, и R²⁻⁴ представляют собой H.

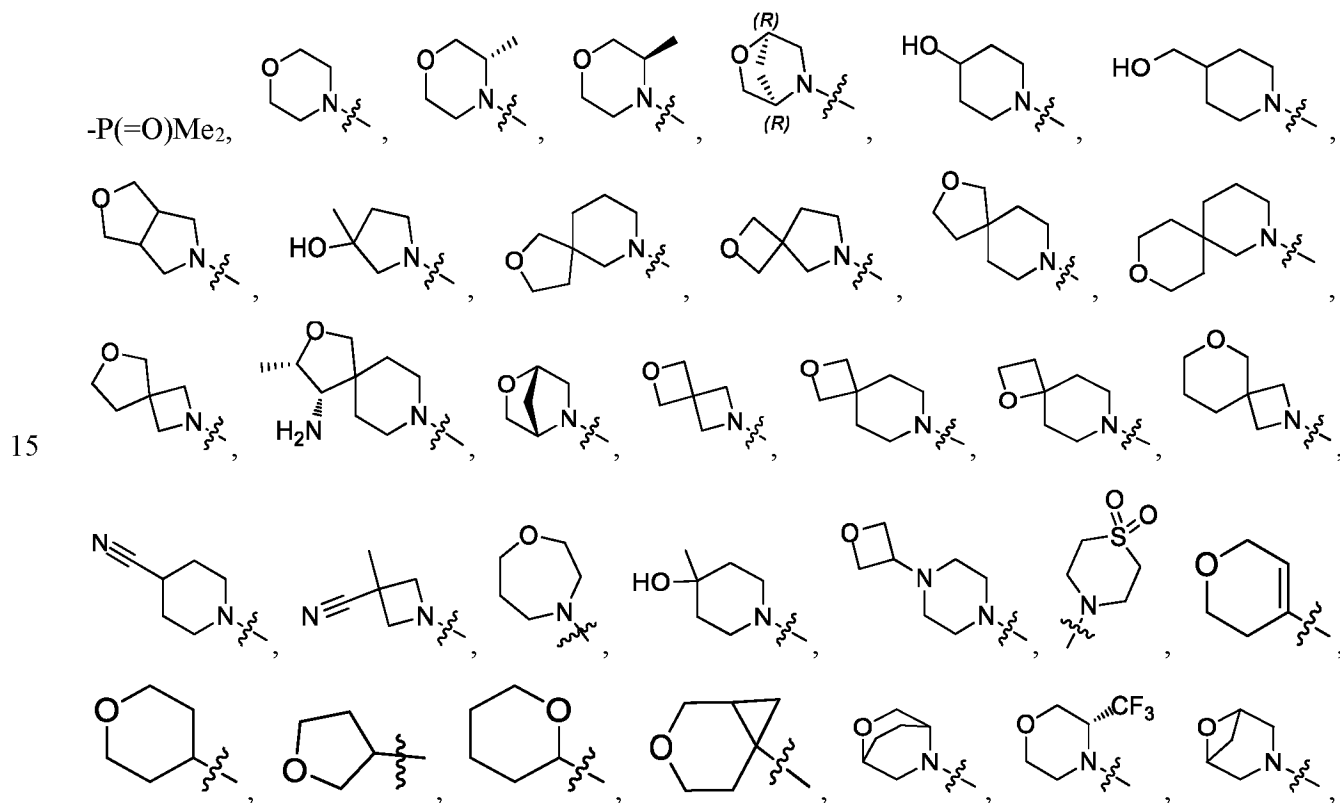


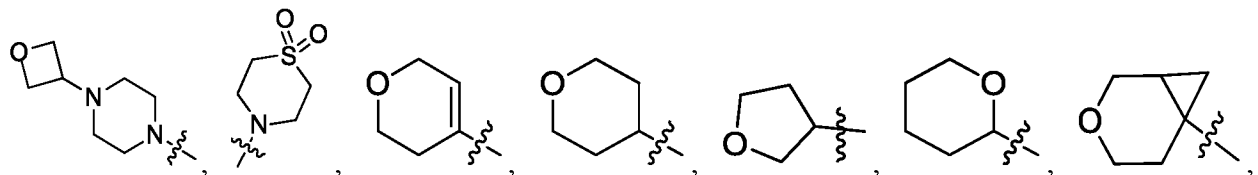
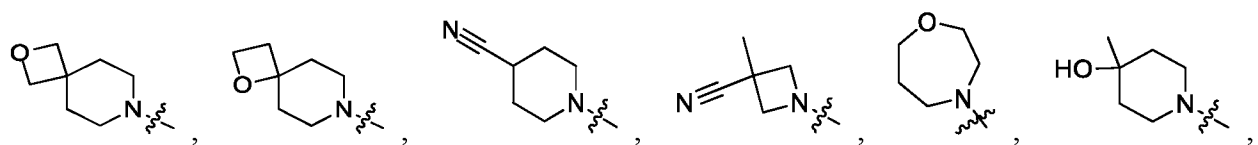
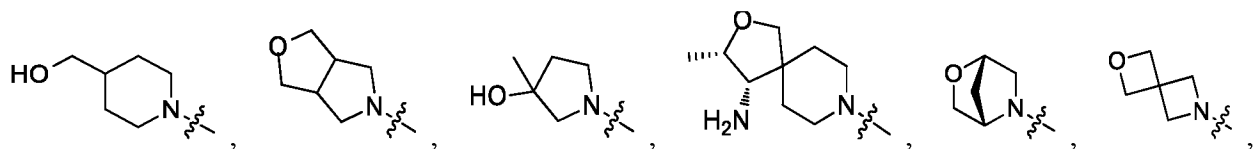
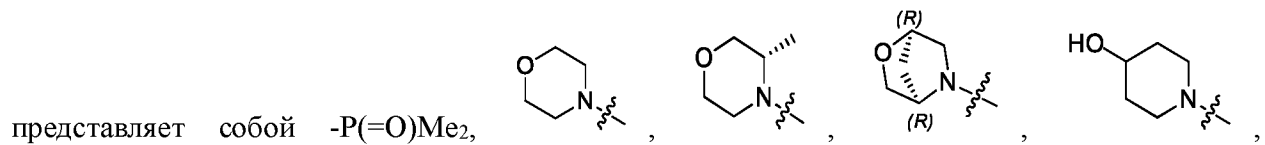
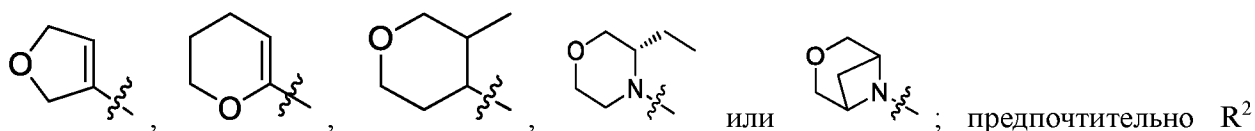
В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, в Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой $S(=O)_2$, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} независимо представляют собой H, и n_{11} равен 0; или Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой O, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, или R^{2-1} присоединен к R^{2-3} с образованием $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-4} с образованием $-CH_2-$ структуры, и n_{11} равен 0 или 1; или Z^1 представляет собой CH, Z^2 представляет собой O, и все R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , и R^{2-4} представляют собой H, и n_{11} равен 0.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, n_5 равен 1 или 2, n_7 равен 1, 2 или 3, n_6 равен 0, 1 или 2, и n_8 равен 0, 1, 2 или 3.

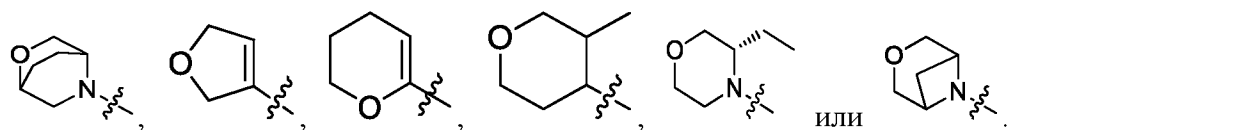
10 В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, n_9 равен 0, и n_{10} равен 0, 1 или 2.

В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, R^2 представляет собой

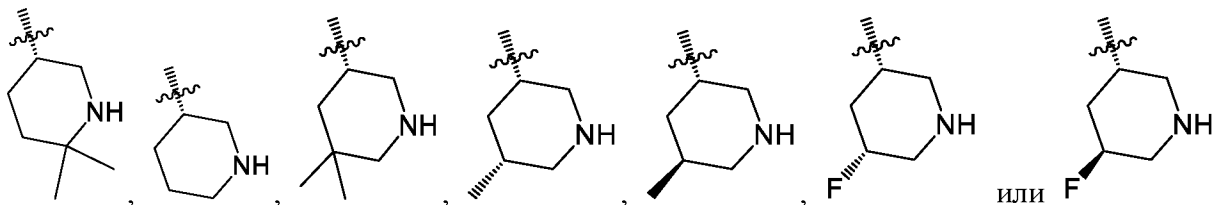




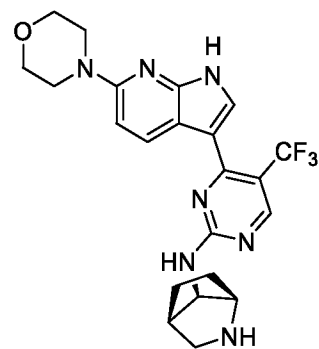
5



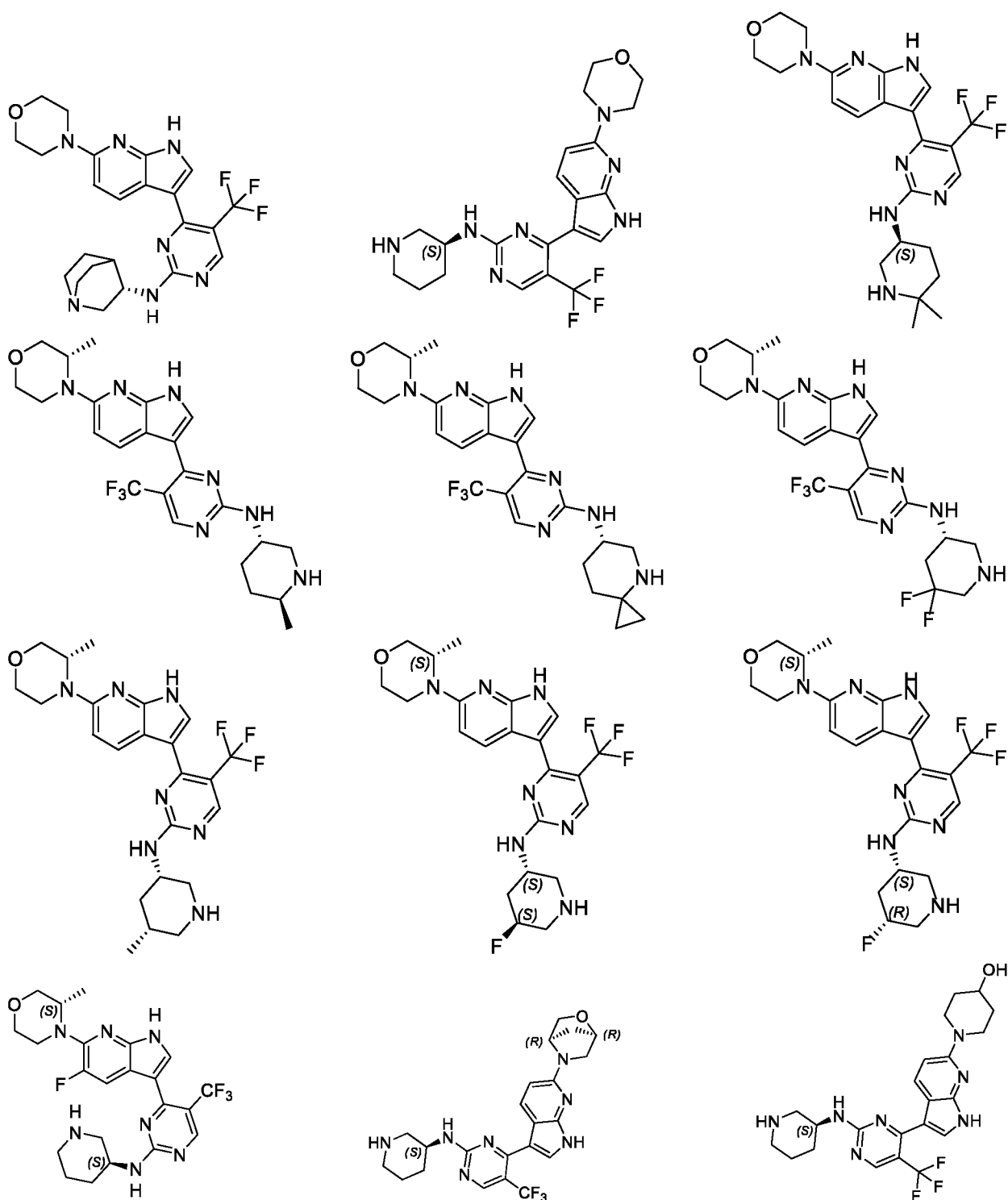
В определенном варианте осуществления настоящего изобретения, R³ представляет собой

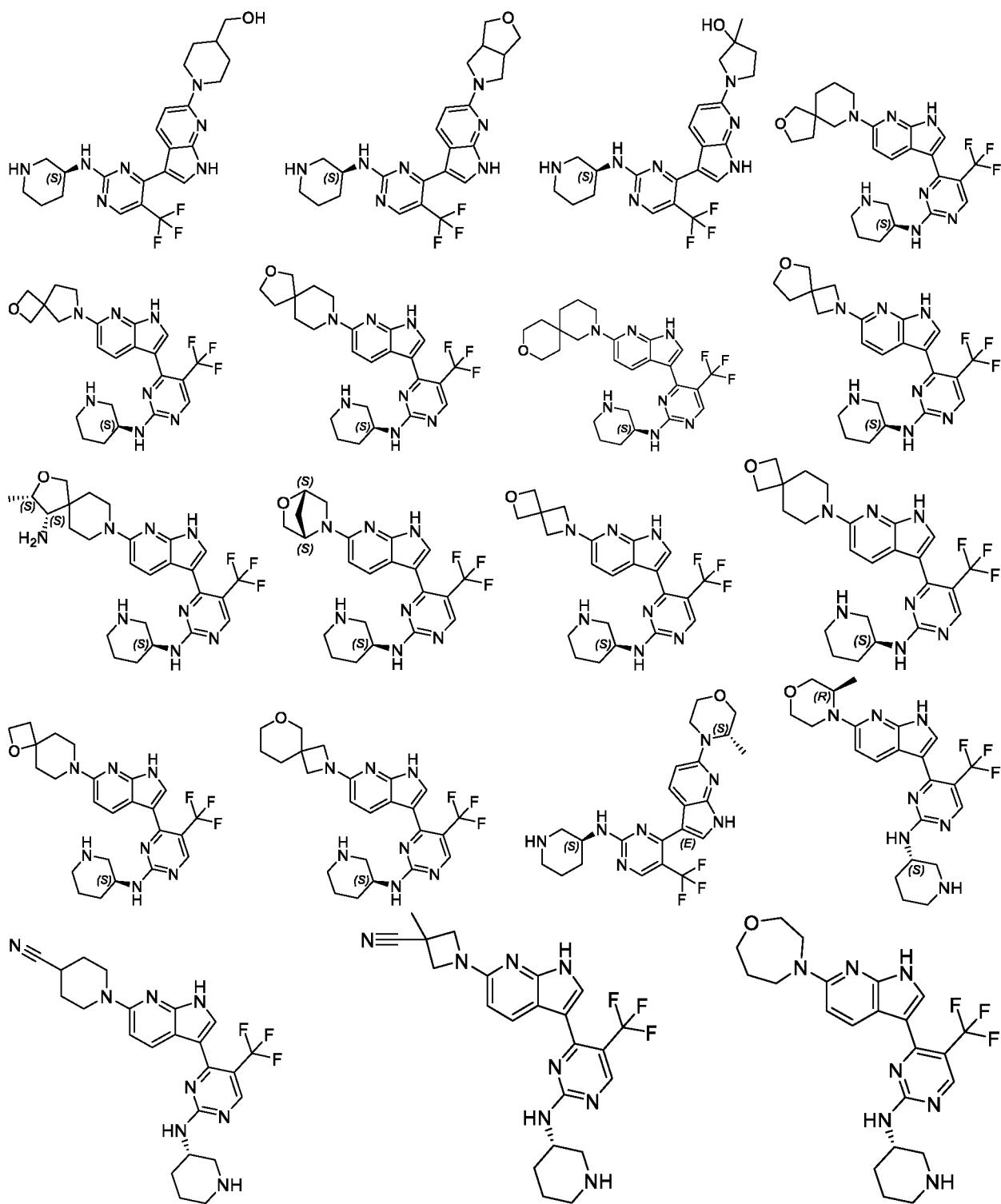


В определенном варианте осуществления настоящего изобретения соединение Формулы I

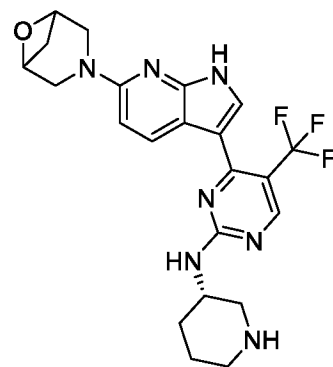
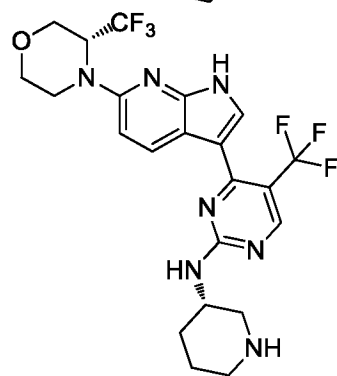
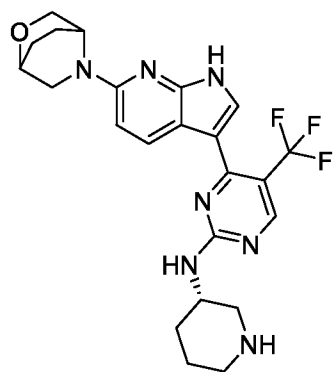
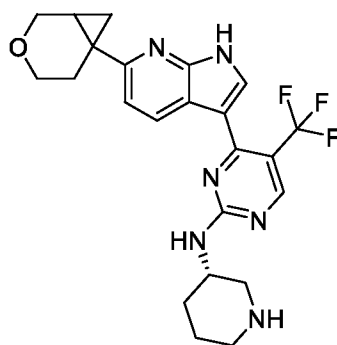
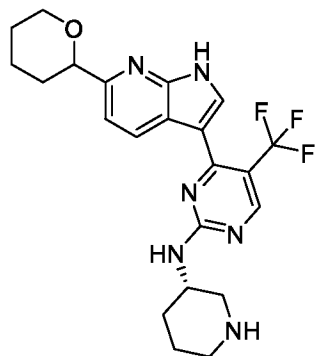
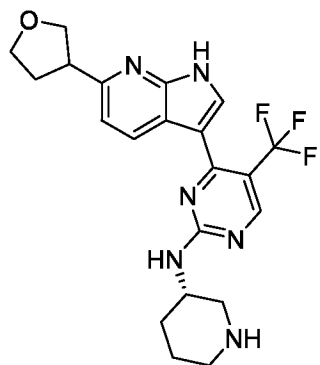
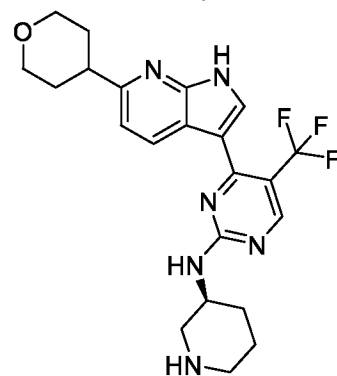
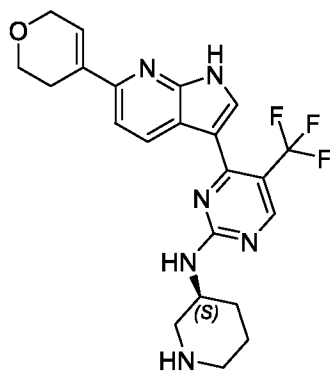
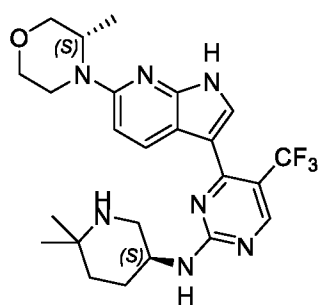
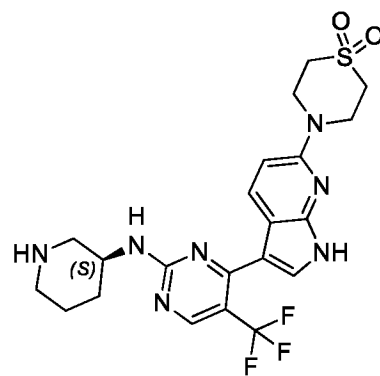
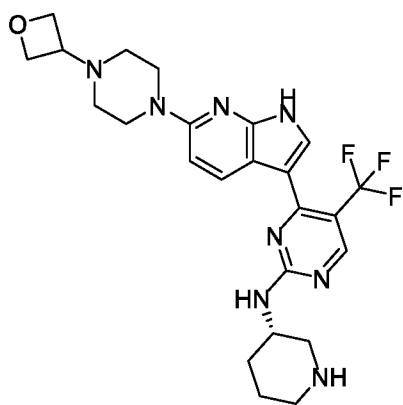
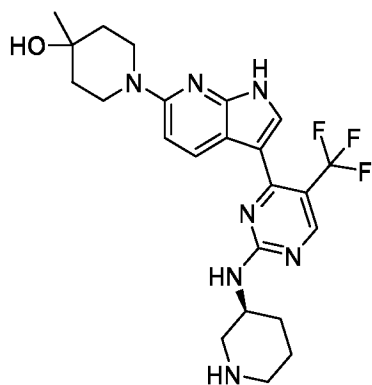


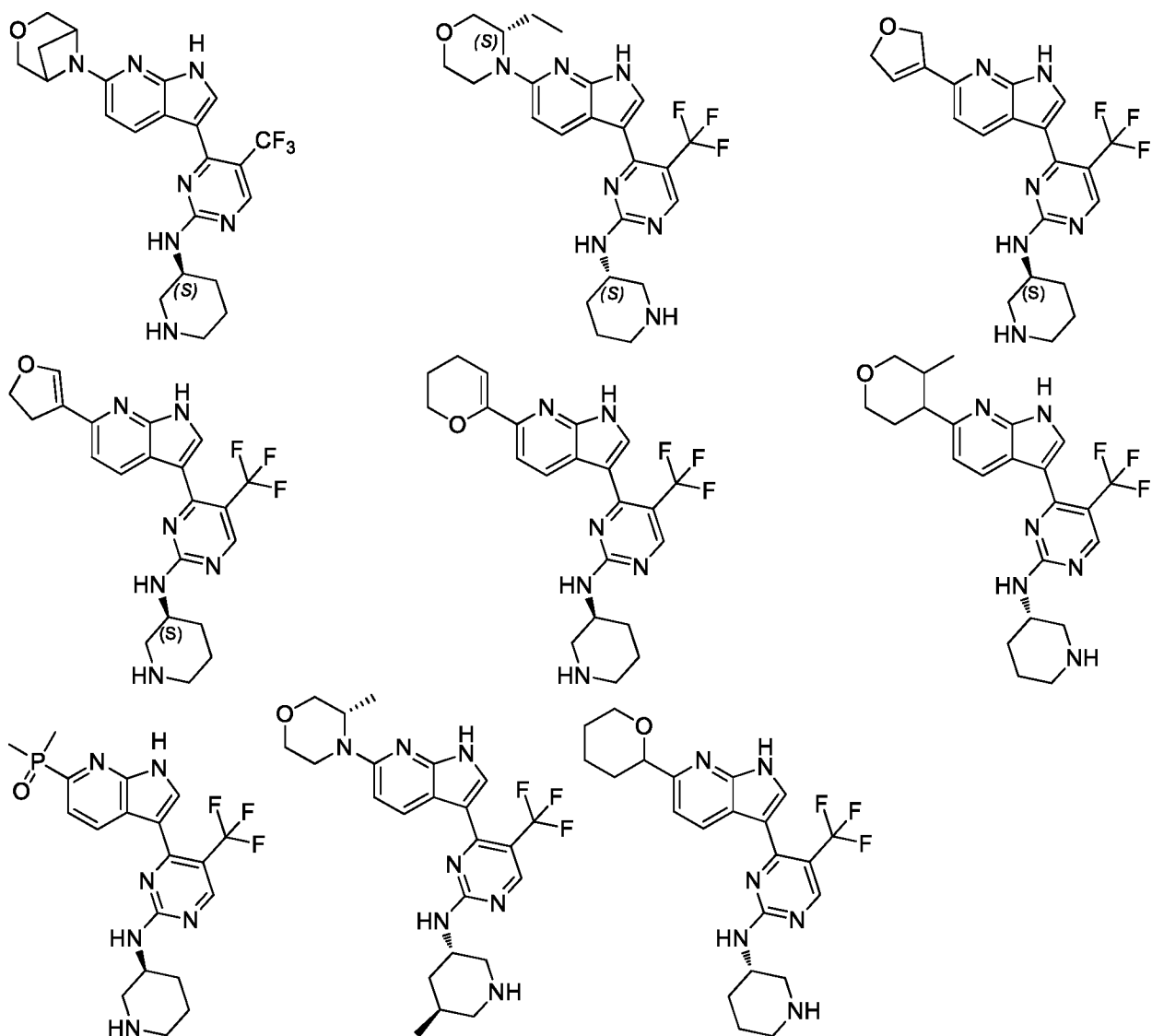
10 представляет собой любое из следующих соединений:





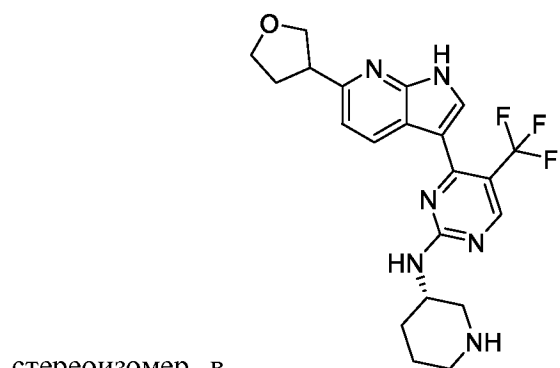
5





В определенном варианте осуществления настоящего изобретения соединение Формулы I
5 представляет собой любое из следующих соединений:

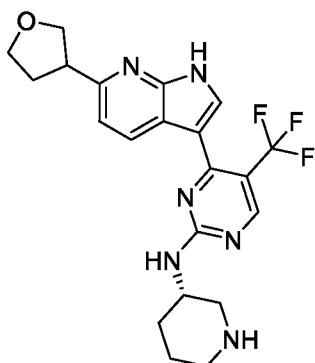
соединение со временем удерживания 6,763 мин, которое представляет собой



, при следующих условиях: хроматографическая

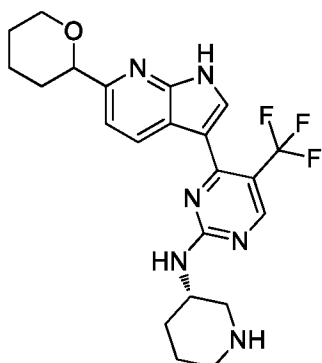
колонка: Cellulose 2 (150 мм * 4,6 мм), 5 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/метанол; градиенты: фаза В от 5 % до 40 % в течение 5 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, скорость потока: 2,5 миллилитров/минуту;

5 соединение со временем удерживания 7,118 мин, которое представляет собой



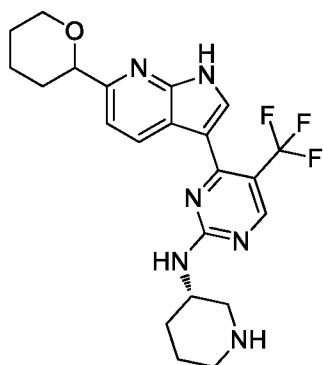
стереоизомер в , при следующих условиях: хроматографическая колонка: Cellulose 2 (150 мм * 4,6 мм), 5 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/метанол; градиенты: фаза В от 5 % до 40 % в течение 5 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, скорость потока: 2,5 миллилитров/минуту;

10 соединение со временем удерживания 3,598 мин, которое представляет собой



стереоизомер в , при следующих условиях: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/этанол; градиенты: фаза В от 5 % до 40 % в течение 4 минут, 40%-ный фаза В выдерживается 0,5 минуты, 5%-ный фаза В выдерживается 1,5 минуты, скорость потока: 2,8 миллилитров/минуту;

15 соединение со временем удерживания 4,426 мин, которое представляет собой

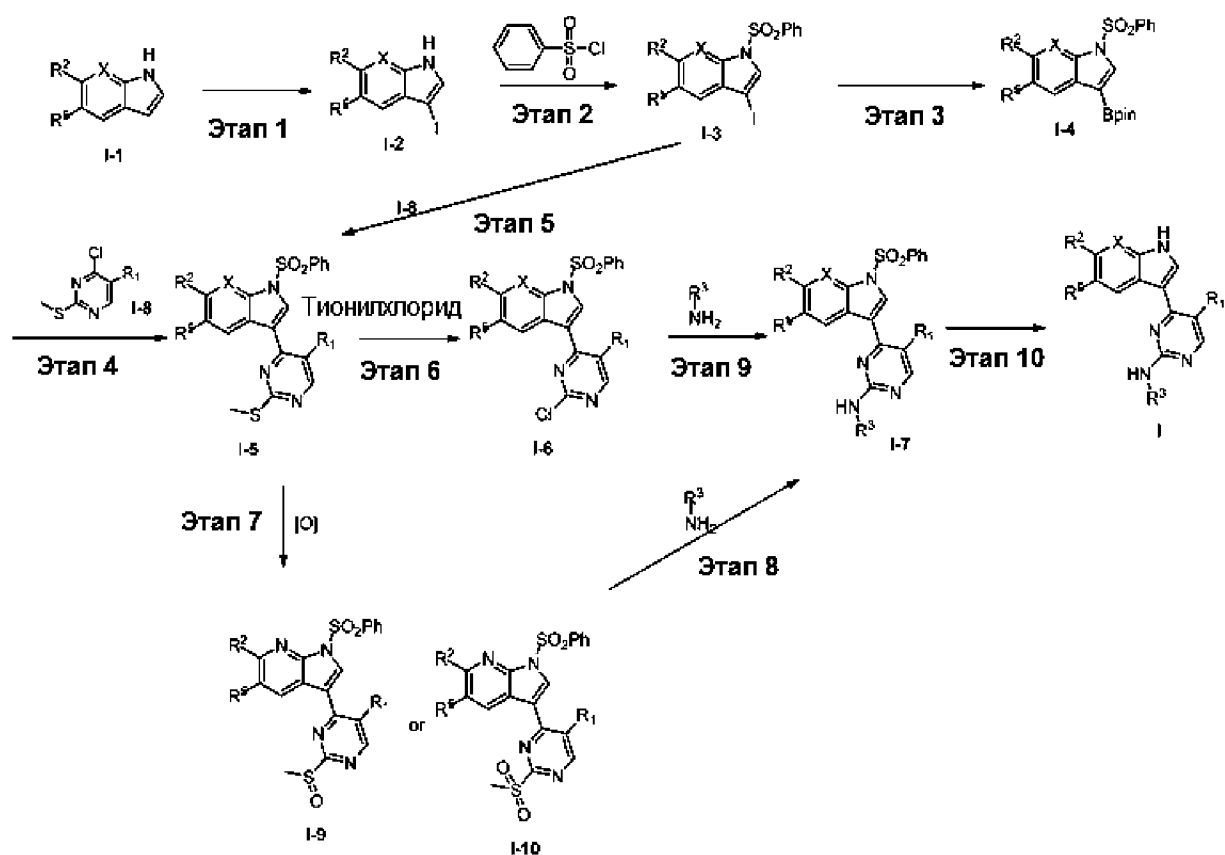


5 стереоизомер в _____, при следующих условиях: хроматографическая колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/этанол; градиенты: фаза В от 5 % до 40 % в течение 4 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 0,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 1,5 минуты, скорость потока: 2,8 миллилитров/минуту.

10 Вышеупомянутые условия испытаний для времени удерживания не используются для ограничения соединения. При условии, что время удерживания соединения, полученного в результате испытаний при указанных выше условиях испытаний, является таким же, как указанное выше, или находится в пределах погрешности, и соединение представляет собой стереоизомер вышеуказанных соединений, определяемый временем удерживания, соединение должно находиться в пределах объема охраны настоящего изобретения.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено с использованием способов синтеза, известных в данной области техники, и способов синтеза, обобщенных в следующих объясненных вариантах осуществления.

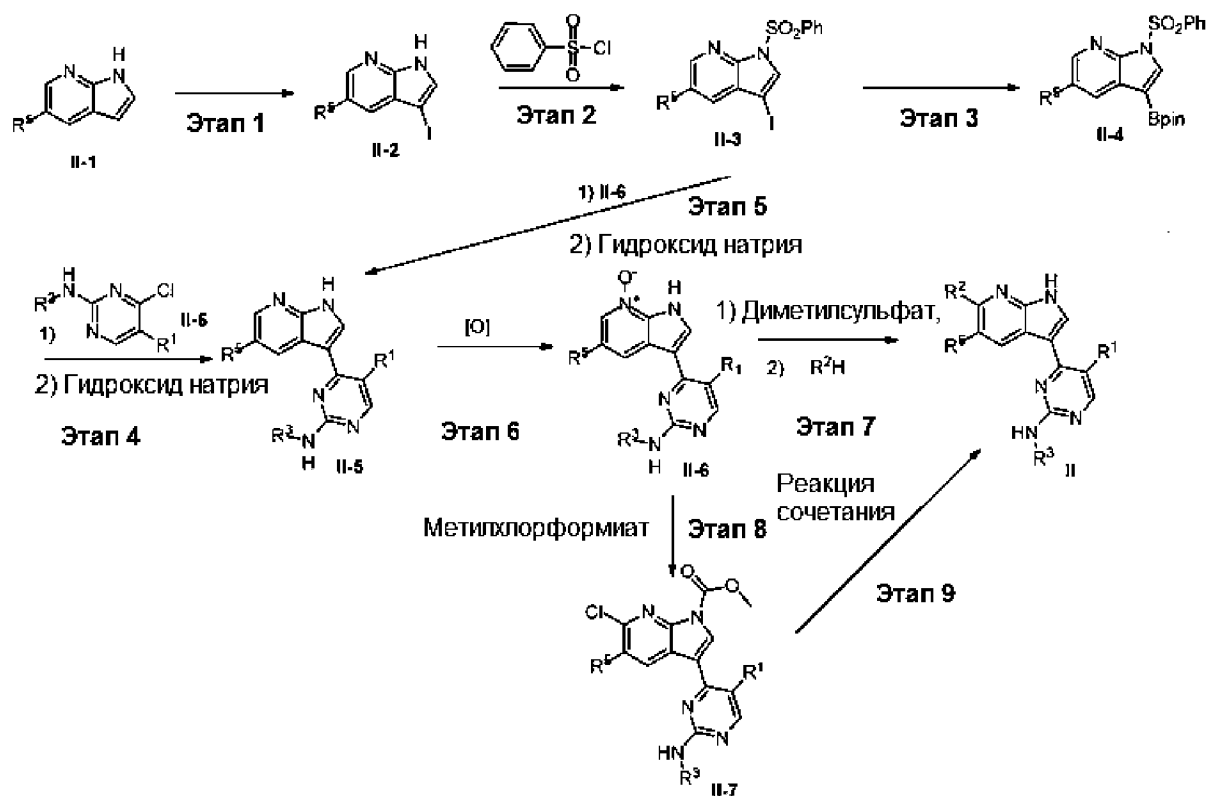
15 Общий способ синтеза 1:



Как показано в общем способе синтеза 1, соединение Формулы (I-1) взаимодействует с подходящим галогенирующим реагентом (например, но не ограничиваясь этим, с элементарным йодом) с получением галогенированного продукта I-2, функциональную группу NH в структуре защищают путем подбора подходящей защитной группы (например, но не ограничиваясь этим, бензолсульфонила) в продукте I-2, и соединение Химической Формулы (I-2) можно защитить с использованием бензолсульфонила при низкой температуре (например, 0 °С) с получением соединения I-3. Затем соединение взаимодействует с соединением I-8 под действием подходящего катализатора с образованием соединения I-5 путем статического сочетания в одnoreакторной реакции, или соединение I-3 сначала превращают в соответствующий борат (или борную кислоту) соединения I-4 из галогенирования в подходящих условиях реакции, и соединение I-4 взаимодействует с соединением I-8 под действием подходящего катализатора с получением соединения I-5 путем сочетания Сузуки; и соединение I-5 нагревают в условиях подходящего хлорирующего реагента (например, но не ограничиваясь этим, SOCl₂) с получением хлорированного промежуточного соединения I-6, или тиометилловый эфир окисляют в сульфон I-10 (сульфоксид I-9 или «смесь сульфона I-10 и сульфоксида I-9») с использованием подходящего

окислителя (например, но не ограничиваясь этим, м-ХНБК). Хлорированное промежуточное соединение I-6 (I-10 или смесь I-9/I-10) нагревают в подходящих щелочных условиях (например, но не ограничиваясь этим, ДИЭА) для взаимодействия с R^3NH_2 с получением соединения Формулы (I-7), и соединение Формулы (I-7) нагревают в подходящих щелочных условиях (например, но не ограничиваясь этим, NaOH) для снятия защиты с получением конечного продукта Формулы (I). Если группа R^3 содержит другие защитные группы (например, но не ограничиваясь этим, защитную группу Boc), конечное соединение I получают в подходящих кислых условиях (например, но не ограничиваясь этим, ТФУ/ДХМ).

10 Общий способ синтеза 2: в соединении Формулы I, когда X представляет собой N, творчески синтезируют новое ключевое промежуточное соединение II-6, и конечное соединение II (соответствующее соединению I, в котором X представляет собой N) по настоящему изобретению можно удобно синтезировать с помощью промежуточного соединения II-6.



15

Как показано в общем способе синтеза 2, соединение Формулы (II-1) взаимодействует с подходящим галогенирующим реагентом (например, но не ограничиваясь этим, с

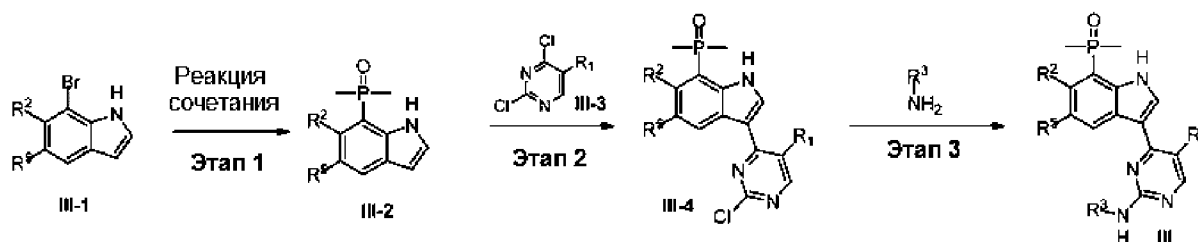
элементарным йодом) с получением галогенированного продукта II-2, и функциональную группу NH в структуре защищают путем выбора подходящей защитной группы (например, но не ограничиваясь этим, бензолсульфонила) в продукте II-2, например, взаимодействие с бензолсульфонилхлоридом при низкой температуре (например, 0 °C) может быть защищено с помощью бензолсульфонила с получением соединения II-3. Затем соединение взаимодействует с соединением II-6 под действием подходящего катализатора с образованием соединения II-5 путем статического сочетания в одnoreакторной реакции, или соединение II-3 сначала превращают в соответствующий борат (или борную кислоту) соединения II-4 из галогенирования в подходящих условиях реакции, и соединение II-4 взаимодействует с соединением II-6 под действием подходящего катализатора с получением соединения II-5 путем сочетания Сузуки; и азоксисоединение II-6 получают из соединения II-5 в подходящих окислительных условиях (например, но не ограничиваясь этим, м-ХНБК), и азоксисоединение II-6 взаимодействует с подходящим активирующим реагентом (например, но не ограничиваясь этим, диметилсульфатом) с образованием активного азоксиметилового эфира пиридина в условиях нагревания. Активное промежуточное соединение взаимодействует с аминсоединением R²N в присутствии подходящей щелочи (например, но не ограничиваясь этим, ДИЭА) с получением соединения Формулы (II). Если группа R³ содержит другие защитные группы (например, но не ограничиваясь этим, защитную группу Вос), получают конечное соединение соединения II в подходящих кислых условиях (например, но не ограничиваясь этим, ТФУ/ДХМ).

Соединение II-5 нагревают с подходящим реагентом хлорирования или реагентом бромирования (например, но не ограничиваясь этим, с метилхлорформиатом) в подходящих условиях галогенирования с получением хлорированного промежуточного соединения II-7 или соответствующего бромированного промежуточного соединения. Хлорированное промежуточное соединение II-7 взаимодействует с соответствующим боратом/борной кислотой или аминсоединением R²N в подходящих каталитических условиях путем подходящего сочетания (например, но не ограничиваясь этим, сочетания Сузуки или сочетания Бухвальда) с получением соединения Формулы (II). Если группа R³ содержит другие защитные группы (например, но не ограничиваясь этим, защитную группу Вос), получают конечное соединение соединения II в подходящих кислых условиях (например, но не ограничиваясь этим, ТФУ/ДХМ).

Общий способ синтеза 3: в соединении Формулы I, когда X представляет собой C(R⁴) и R⁴

5

представляет собой $-P(=O)Me_2$, творчески синтезируют новое ключевое промежуточное соединение III-4, и конечное соединение III (соответствующее соединению I, в котором X представляет собой $C(R^4)$ и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$) по настоящему изобретению можно удобно синтезировать с помощью промежуточного соединения III-4 в простой реакции замещения.



Как показано в общем способе синтеза 3, соединение (например, но не ограничиваясь этим, bromированное соединение) Формулы (III-1) взаимодействует с подходящим реагентом (например, но не ограничиваясь этим, с диметилфосфиноксидом) под действием подходящего катализатора с получением продукта III-2 посредством реакции сочетания, и продукт III-2 реагирует с соединением (III-3) при подходящей температуре (например, но не ограничиваясь этим, $60\text{ }^\circ\text{C}$ или $0\text{ }^\circ\text{C}$) в подходящем растворителе (например, но не ограничиваясь этим, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле или дихлорметане) в присутствии подходящих кислотных реагентов (например, но не ограничиваясь этим, трифторуксусной кислоты или трихлорида алюминия) с получением соединения III-4. Хлорированное промежуточное соединение III-4 нагревают в подходящих щелочных условиях (например, но не ограничиваясь этим, в ДИЭА) для взаимодействия с R^3NH_2 с получением соединения Формулы (III). Если группа R^3 содержит другие защитные группы (например, но не ограничиваясь этим, защитную группу Вос), конечное соединение соединения I получают в подходящих кислых условиях (например, но не ограничиваясь этим, ТФУ/ДХМ).

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных (имеется в виду соединения Формулы I, его стереоизомера или его диастереомера, описанных выше), или кристаллическую форму, или сольват любого из вышеперечисленных, описанных выше, и фармацевтические вспомогательные вещества.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения Формулы I, его

стереоизомера, его диастереомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных (имеется в виду соединения Формулы I, его стереоизомера или его диастереомера, описанных выше), или кристаллической формы, или сольвата любого из вышеперечисленных, описанных выше, и вышеуказанной фармацевтической композиции в
5 получении лекарственного средства. Предпочтительно лекарственные средства применяют для профилактики и/или лечения пролиферативных заболеваний.

В настоящем изобретении также предложен способ профилактики и/или лечения пролиферативных заболеваний. Способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, его стереоизомера, его диастереомера или
10 фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных (имеется в виду соединения Формулы I, его стереоизомера или его диастереомера, описанных выше), или кристаллической формы, или сольвата любого из вышеперечисленных, описанных выше, или вышеуказанной фармацевтической композиции пациенту.

Предпочтительно пролиферативные заболевания представляют собой раковые
15 заболевания (например, лейкемию, острый миелогенный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, рак яичников, рак головного мозга, рак легких, рак печени, мелкоклеточный рак легких, меланому, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак пищевода, рак костей, нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак яичек, эпителиальную саркому, саркому мягких тканей и
20 множественную миелому), доброкачественные разрастания, ангиогенез, воспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания или аутоиммунные заболевания.


Соединение по настоящему изобретению, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных, и фармацевтическую композицию могут
25 вводить местно или системно, например, путем энтерального введения, например ректального или перорального введения, или парентерального введения млекопитающим (особенно в отношении человека). Типичные комбинации для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие наполнители, такие как масло какао, синтетический глицерид или полиэтиленгликоль,
30 которые являются твердыми при комнатной температуре, но плавятся и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства. Соединение по настоящему изобретению может также быть введено парентерально, например, путем ингаляции,

инъекции или инфузии, такой как внутривенная, внутриартериальная, внутрикостная, внутримышечная, внутримозговая, внежелудочковая, интрасиновиальная, внутригрудинная, подбололочечная, внутриочаговая, внутричерепная, внутриопухолевая, внутрикожная и подкожная инъекция или инфузия.

5 Терапевтически эффективное количество активных ингредиентов определено в настоящем документе и зависит от вида млекопитающего, веса, возраста, индивидуальных состояний, индивидуальных фармакокинетических параметров, заболеваний, подлежащих лечению, и способов введения. Для энтерального введения, такого как пероральное введение, соединение по настоящему изобретению может быть приготовлено в виде широкого
10 диапазона дозированных форм.

Эффективное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, его фармацевтически приемлемой соли и его сольвата, или фармацевтической композиции можно легко определить с помощью обычных экспериментов, а наиболее эффективный и удобный способ введения и наиболее подходящий препарат также можно определить с помощью
15 обычных экспериментов.

Если не указано иное, термины, используемые в настоящем изобретении, имеют следующие значения:

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что в соответствии с условными обозначениями, используемыми в данной области техники, «», используемое
20 в структурной формуле группы, описанной в настоящем изобретении, означает, что соответствующая группа присоединена к другим фрагментам и группам в соединении через место связывания.

Атом углерода, отмеченный звездочкой, представляет собой хиральный атом углерода в S-конфигурации или R-конфигурации.

25 Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, полученной из соединения по настоящему изобретению и относительно нетоксичной и фармацевтически приемлемой кислоты или щелочи. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислую функциональную группу, щелочно-аддитивная соль может быть получена путем обеспечения контакта достаточного количества фармацевтически
30 приемлемой щелочи с нейтральной формой соединения в чистом растворе или подходящем

инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая щелочно-аддитивная соль включает, но не ограничивается ими: соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция, соль алюминия, соль магния, соль цинка, соль висмута, соль аммония, и соль диэтанолamina. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно щелочную функциональную группу, кислотно-аддитивная соль может быть получена путем обеспечения контакта достаточного количества фармацевтически приемлемой кислоты с нейтральной формой соединения в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая кислота включает неорганическую кислоту или органическую кислоту. Когда соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислые и относительно щелочные функциональные группы, это соединение можно превратить в щелочно-аддитивную соль или кислотно-аддитивную соль. В частности, см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977) или *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

15 Термин «сольват» относится к веществу, образованному объединением соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителей. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в упорядоченном или неупорядоченном расположении. Растворители включают, но не ограничиваются ими: воду, метанол и этанол.

20 Если существует стереоизомер, термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать как единственный стереоизомер или их смесь (например, рацемат). Термин «стереоизомер» относится к цис-транс-изомеру или оптическому изомеру. Эти стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены с использованием метода асимметричного синтеза или метода хирального разделения (включая, но не ограничиваясь ими, тонкослойную хроматографию, хроматографию с ротационным испарением, колоночную хроматографию, газовую хроматографию и жидкостную хроматографию высокого давления) и могут быть получены путем хирального разделения с помощью связывания (включая химическое связывание) или превращения в соль (включая физическое связывание) с другими хиральными соединениями. Термин «единственный стереоизомер» относится к тому, что массовое содержание одного стереоизомера соединения по настоящему изобретению составляет не менее 95 % по отношению ко всем стереоизомерам соединения.

Если существует таутомер, то термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать как отдельный таутомер или смесь таутомеров, и предпочтительно, в основном, существуют как относительно стабильный таутомер.

5 Атомы в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме, встречающейся в природе или не встречающейся в природе. В качестве примера взяты атомы водорода, встречающаяся в природе форма относится к тому, что содержание протия составляет около 99,985 %, а содержание дейтерия составляет около 0,015 %; и не встречающаяся в природе
10 форма относится к тому, что содержание дейтерия составляет около 95 %. То есть один или более атомов в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в не встречающейся в природе форме.

Когда произвольная переменная (например, R^{a-1}) несколько раз появляется в определении
15 соединения, определение каждой позиции переменной не имеет ничего общего с определением других позиций, и их значения независимы друг от друга и не влияют друг на друга. Следовательно, если определенная группа замещена 1, 2 или 3 группами R^{a-1} , то группа может быть замещена не более чем 3 группами R^{a-1} , и определение R^{a-1} в этом положении не
20 зависит от определения R^{a-1} в других положениях. Кроме того, комбинация заместителя и/или переменной разрешена только в том случае, если эта комбинация дает стабильное соединение.

Термин «более» относится к 2, 3, 4 или 5, предпочтительно 2 или 3.

Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному алкилу, содержащему
25 определенное количество атомов углерода. Примеры алкилов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-амил, н-гексил, н-гептил, н-октил и подобные им алкилы.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному моноциклическому, полициклическому
или мостиковому карбоциклическому заместителю, состоящему из атомов углерода и
30 водорода, и может быть присоединен к остальной части молекулы посредством одинарных связей через любой подходящий атом углерода; и когда он является полициклическим, это может быть система конденсированных колец или система спиральных колец с параллельным

присоединением кольца или спиральным присоединением кольца (т.е. два геминальных атома водорода на атоме углерода замещены алкиленом). Циклоалкильный заместитель может быть присоединен к центральной молекуле через любой подходящий атом углерода. В некоторых примерах кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, может представлять собой 5 С₃-С₈-циклоалкил. В некоторых примерах С₃-С₆-циклоалкил включает циклопропил (С₃), циклобутил (С₄), циклопентил (С₅), дицикло[1.1.1]пентан и циклогексил (С₆).

Термин «гетероциклический алкил» относится к насыщенной циклической группе, содержащей гетероатомы, включая моноциклические, полициклические или эндоциклические условия; и когда он является полициклическим, это может представлять собой систему 10 конденсированных колец или систему спиральных колец с параллельным соединением колец или спиральным соединением колец. Предпочтительно это 4-12-членная насыщенная циклическая группа, содержащая от 1 до 4 циклических гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Типичные 4-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, эпоксипропил, тиациклобутанил или их изомеры и 15 стереоизомеры; и типичные 5-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, диоксоланил, окситиофуранил, дитиофуранил или их изомеры и стереоизомеры. Типичные 6-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, пиперидил, 20 тетрагидропиранил, тиоциклопентил, морфолинил, тиоморфолинил, дитианил, диоксанил, пиперазинил, триазинанил или их изомеры и стереоизомеры; и типичные 7-членные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются ими, азепанил, оксепанил, тиепанил, оксазепанил, диазепанил или их изомеры и стереоизомеры.

Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей гетероатомы, 25 предпочтительно к ароматическому 5-6-членному одиночному кольцу или 9-10-членному двойному кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и когда он является дициклическим, по меньшей мере одно кольцо имеет ароматичность, например, фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиенил, изоксазолил, оксазолил, диазолил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, 30 тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, бензимидазолил, индолил, индазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, бензоизоазолил, хинолил и изохинолил.

Термин «фармацевтическое вспомогательное вещество» относится к наполнителям и

добавкам, используемым при производстве лекарственных средств и отпуске по рецепту, и включает все вещества, содержащиеся в фармацевтическом препарате, за исключением активных ингредиентов. См. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Edition 2015), Volume IV или Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition).

5 Термин «лечение» относится к терапевтической терапии. Что касается конкретных состояний, лечение относится к: (1) облегчению одного или более биологических проявлений заболевания или состояния, (2) вмешательству в (а) одну или более точек в биологическом каскаде, вызывающем или приводящем к состоянию, или (б) одно или более биологических проявлений состояния, (3) улучшению одного или более симптомов, эффектов или побочных
10 эффектов, связанных с состоянием, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием или его лечением, или (4) замедлению прогрессирования состояния, или одного или более биологических проявлений состояния.

Термин «профилактика» относится к тому, что риск возникновения или развития заболеваний или нарушений снижается.

15 Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, достаточному для эффективного лечения описанных в настоящем документе заболеваний или состояний при введении пациенту. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, а также возраста
20 пациента, подлежащего лечению, но может быть скорректировано по требованию специалиста в данной области техники.

Термин «пациент» относится к любому животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, которому будет введено или уже вводили соединение или композицию в соответствии с примерами настоящего изобретения. Термин
25 «млекопитающее» включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, крупный рогатый скот, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян и человека, наиболее предпочтительно человека.

На основании, не нарушающем общепринятых знаний в данной области техники, вышеуказанные предпочтительные условия можно свободно комбинировать для получения типичных примеров настоящего изобретения.

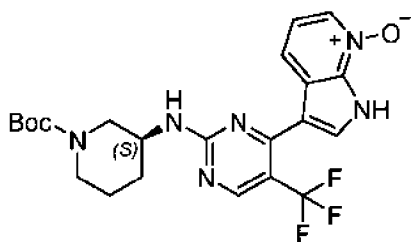
30 Все реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Настоящее изобретение имеет положительные прогрессивные эффекты: в настоящем изобретении предложено ароматическое гетероциклическое соединение, причем ароматическое гетероциклическое соединение имеет новую структуру, хорошую ингибирующую активность в отношении ЦЗК7 и хорошую селективность.

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение далее описано с помощью приведенных ниже примеров, но не ограничивается объемом примеров. Экспериментальные методы без указанных условий в следующих примерах должны быть выбраны в соответствии с традиционными методами и условиями или в соответствии с коммерческими техническими условиями.

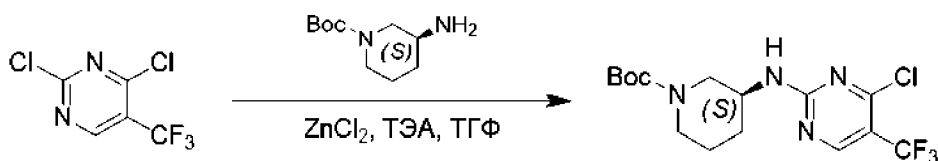
- 10 **Получение промежуточного соединения А:**
 (3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид



Промежуточное соединение А

Этап 1:

- 15 (3S)-3-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутилформиат

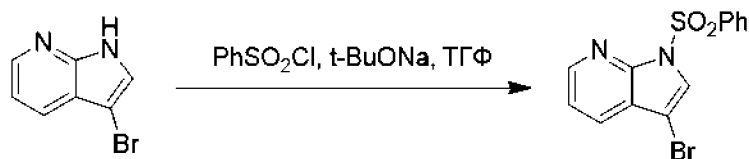


- 20 Соединение 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина (2,00 г, 9,22 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляют триэтиламин (1400 мкл, 10,07 ммоль). В атмосфере азота по каплям при 0 °С добавляют раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (2 М, 10 мл, 20,00 ммоль). После покапельного добавления смесь взаимодействует при 25 °С в течение 1 часа. К вышеуказанной реакционной системе добавляют раствор соединения 3-аминопиперидин-1-трет-бутилформиата (2 мл, 10,49 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл).

После добавления смесь продолжает взаимодействовать при 25 °С в течение 16 часов. Пластинка для тонкослойной хроматографии (силикагель, объемное соотношение этилацетата/петролейного эфира 1/3) отслеживает образование главной точки ($R_f = 0,38$, целевое соединение); при этом образовывается небольшая новая точка ($R_f = 0,44$, изомер), а часть исходного материала 2,4-дихлор-5-трифторметилпиримидина ($R_f = 0,66$) остается. Реакционную жидкость концентрируют. Полученные остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира составляет от 0 до 11,5 %) с получением твердого соединения (3S)-3-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутилформиата белого цвета (чистота: 85 %, 900 мг, 2,36 ммоль, выход: 26 %). ЖХМС (ЭИ): $[M-56+H]^+ = 325,2$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ ч/млн 8,52-8,25 (m, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,35 (br d, $J = 12,3$ Гц, 9H).

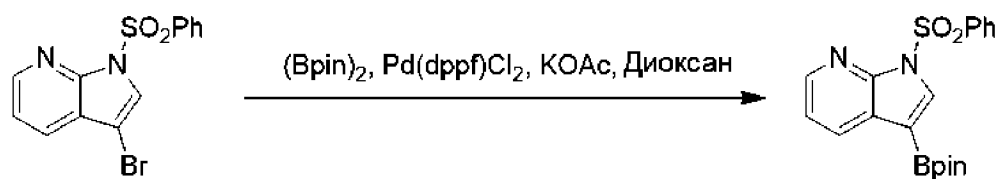
Этап 2: 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (100,00 г, 507,54 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (40 мл). Добавляют трет-бутоксид натрия (58,50 г, 609,04 ммоль) при 0 °С. Затем добавляют бензолсульфонилхлорид (78 мл, 609,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 30 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в охлажденную до температуры замерзания воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл * 2). Органические фазы объединяют и сушат с помощью сульфата натрия. Проводят фильтрацию и концентрирование фильтрата с получением неочищенного твердого продукта 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина желтого цвета (170,00 г). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 337,2$.

Этап 3:

1-(бензолсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин

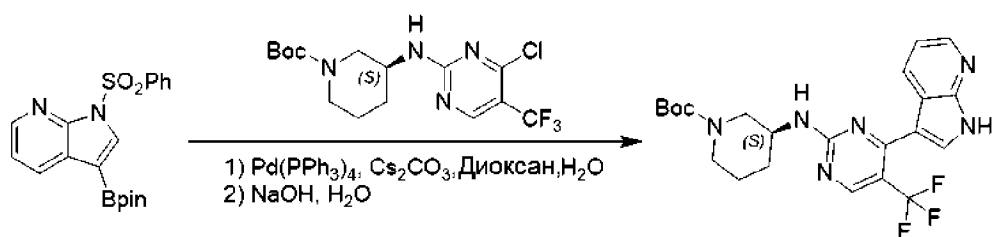


Соединение 1-(бензолсульфонил)-3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (170,00 г, 504,15 ммоль), биспинаколборонат (192,00 г, 756,23 ммоль) и ацетат калия (98,95 г, 1,01 моль) диспергируют в 1,4-диоксане (1700 мл). В атмосфере азота при комнатной температуре добавляют 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (39,23 г, 50,42 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 100 °С и перемешивают в течение 16 часов. Проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира составляет от 0 до 10 %) с получением твердого соединения

10 1-(бензолсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина белого цвета (100,00 г, 260,23 ммоль, выход: 52 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 385,2$.

Этап 4:

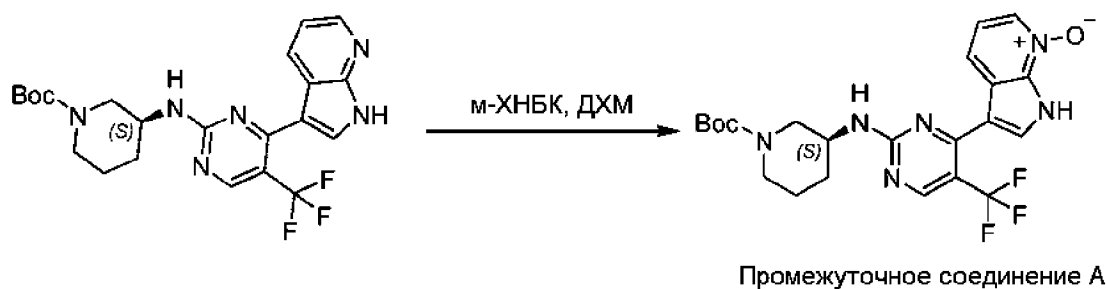
(S)-3-((4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат



15 В атмосфере азота к раствору соединения 1-(бензолсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (46,00 г, 120,80 ммоль), (3S)-3-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутилформиата (42,20 г, 109,82 ммоль) и карбоната цезия (71,56 г, 219,63 ммоль) в 1,4-диоксане (1400 мл) и воде (280 мл) добавляют тетра(трифенилфосфин)палладий (12,69 г, 10,98 ммоль). Реакционную систему нагревают до 100 °С и дают провзаимодействовать в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют водный раствор

гидроксида натрия (5 М, 66 мл, 330,00 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70 °С и перемешивают в течение 4 часов. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры рН доводят до 3 с помощью разбавленной HCl (1 М). Проводят экстракцию этилацетатом (200 мл * 2). Органические фазы объединяют и сушат с помощью безводного сульфата натрия. Проводят фильтрацию и концентрирование фильтрата с получением маслянистой жидкости (S)-3-((4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилата желтого цвета (16,00 г, 34,60 ммоль, выход: 32 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 463,3$.

10 Этап 5:
 (3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (Промежуточное соединение А)

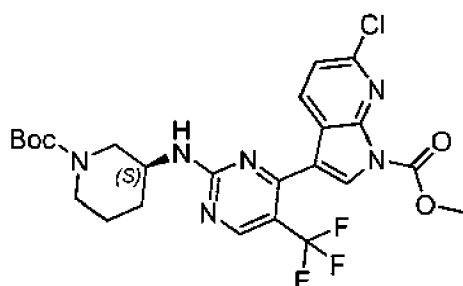


Соединение

15 (S)-3-((4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-трет-бутил карбоксилата (12,00 г, 25,95 ммоль) растворяют в дихлорметане (150 мл). Добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (чистота: 85 %, 6,32 г, 31,14 ммоль) при 0 °С. Реакционную жидкость перемешивают при 30 °С в течение 16 часов. Реакционную жидкость концентрируют. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20 градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 50 %) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт снова очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (C18, градиент ацетонитрила/воды от 0 до 37 %) с получением твердого чистого продукта (3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида белого цвета (чистота: 90 %, 5,00 г, 9,41 ммоль, выход: 25 36 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 479,3$.

Получение**промежуточного****соединения****В:**

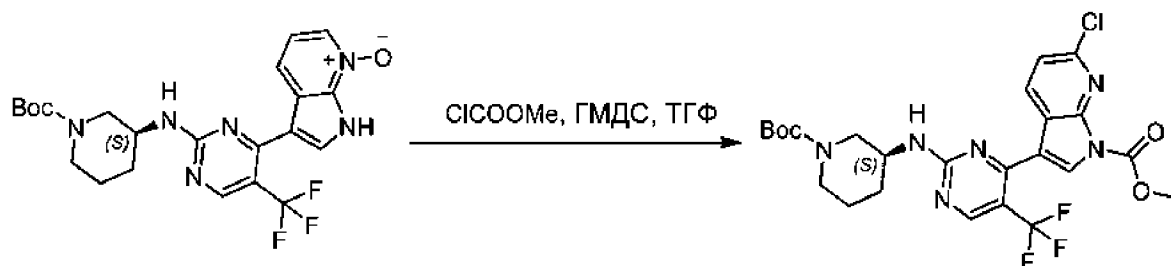
метил-(3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-хлор-1-карбоксилат



Промежуточное соединение В

5 Этап 1:

метил-(3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-хлор-1-карбоксилат (промежуточное соединение В)



Промежуточное соединение В

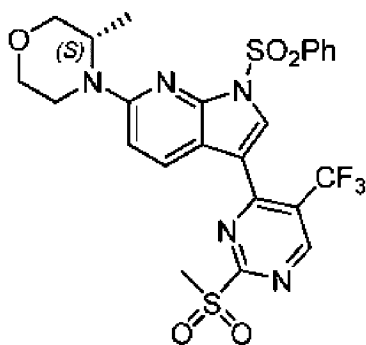
Соединение

- 10 (3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида (1,00 г, 1,88 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (12 мл). В атмосфере азота добавляют гексаметилдисилазан (439 мкл, 2,07 ммоль) и метилхлорформиат (948 мкл, 12,28 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при 30 °С в течение 16 часов. Добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл).
- 15 Проводят экстракцию этилацетатом (15 мл * 3). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20 мл). Проводят сушку с помощью безводного сульфата натрия. Проводят фильтрование и концентрирование. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 50 %) с получением твердого соединения

метил-(3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-хлор-1-карбоксилата белого цвета (600 мг, 0,92 ммоль, выход: 48 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 555,2$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,71-8,56 (m, 1H), 8,51-8,32 (m, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 5,70-5,53 (m, 1H), 4,17 (s, 4H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,45 (br s, 3H), 2,00 (br s, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,55-1,32 (m, 11H).

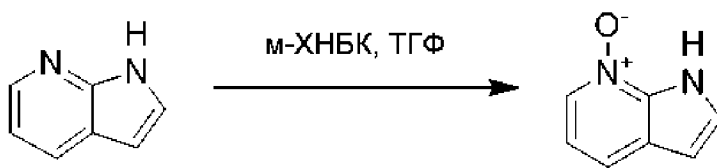
Получение промежуточного соединения С:
(S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин



Промежуточное соединение С

10

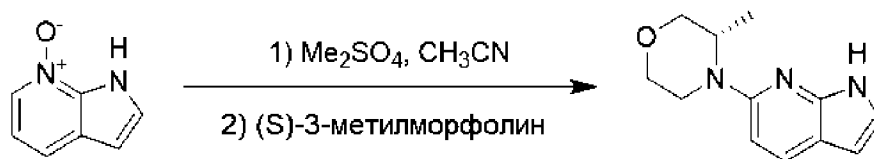
Этап 1: 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид



Соединение 1H-пирроло[2,3-b]пиридина (35,00 г, 296,61 ммоль) растворяют в ТГФ (1,20 л). Добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (чистота: 85 %, 90,00 г, 443,31 ммоль). Затем смесь перемешивают при 20 °С в течение 16 часов. Система представляет собой суспензию желтого цвета. Реакционные субстраты концентрируют с помощью центрифугирования для удаления половины растворителей. Твердые вещества отфильтровывают и промывают тетрагидрофураном (50 мл). Твердые вещества сушат в вакууме с получением неочищенного твердого продукта белого цвета (чистота: 50 %, 35,00 г). Неочищенный продукт сразу используют на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 135,1$.

20

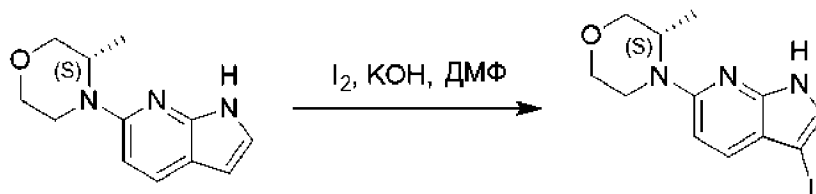
Этап 2: (S)-3-метил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин



1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (чистота: 50 %, 55,00 г, 205,07 ммоль) растворяют в ацетонитриле (535 мл). Добавляют диметилсульфат (21 мл, 225,51 ммоль). Смесь нагревают до 60 °С и перемешивают в течение 16 часов. После охлаждения смеси до 0 °С добавляют (3S)-3-метилморфолин (103,68 г, 1,03 моль). Смесь нагревают до 60 °С и перемешивают в течение 20 часов. Проводят охлаждение и концентрирование. Остатки подвергают отделению жидкостей и экстракции дихлорметаном (200 мл) и 10%-ным водным раствором карбоната натрия (200 мл). Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (200 мл * 2). Органические фазы объединяют и сушат с помощью безводного сульфата магния. Проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 25 %) с получением твердого вещества (S)-3-метил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина желтого цвета (8,64 г, 39,76 ммоль, выход: 19 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 218,1$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 7,75 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,3 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,29 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 4,31 (q, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,00 (dd, *J* = 3,1, 11,2 Гц, 1H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,65 (dt, *J* = 3,0, 11,4 Гц, 1H), 3,22 (dt, *J* = 3,8, 12,3 Гц, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H)

Этап 3: (S)-4-(3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин



20

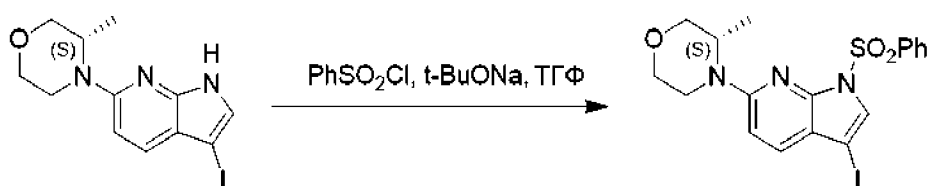
Соединение (S)-3-метил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (8,34 г, 38,39 ммоль) растворяют в диметилформамиде (40 мл). Добавляют гидроксид калия (5,37 г, 95,96 ммоль). Добавляют раствор йода (9,75 г, 38,39 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) при 0 °С.

Реакционную смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 часа. Проводят концентрирование. К остаткам добавляют воду (100 мл). Проводят экстракцию дихлорметаном (100 мл * 3). Органические фазы объединяют и сушат с помощью сульфата магния. Проводят фильтрование и концентрирование с получением неочищенного соединения (S)-4-(3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (14,70 г). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 344,0$.

Этап

4:

(S)-4-(3-йод-1-бензолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин

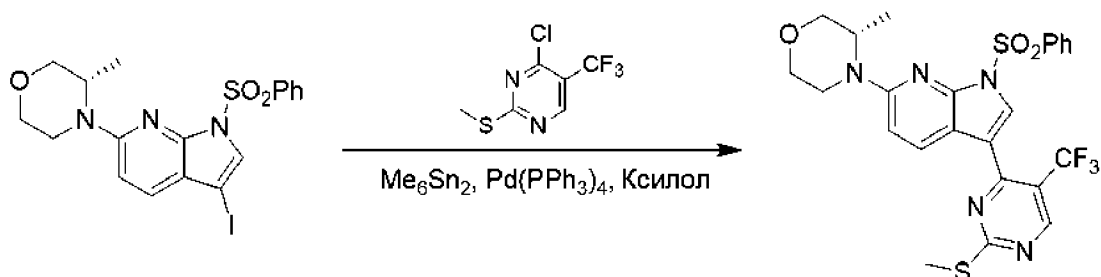


Соединение (S)-4-(3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (14,70 г, 34,27 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (150 мл). Добавляют трет-бутоксид натрия (4,94 г, 51,40 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 минут. Добавляют бензолсульфонилхлорид (6,6 мл, 51,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20 °С в течение 2 часов. Проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 40 %) с получением твердого соединения (S)-4-(3-йод-1-бензолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина желтого цвета (4,60 г, 9,52 ммоль, выход: 28 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 484,0$.

Этап

5:

(S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин



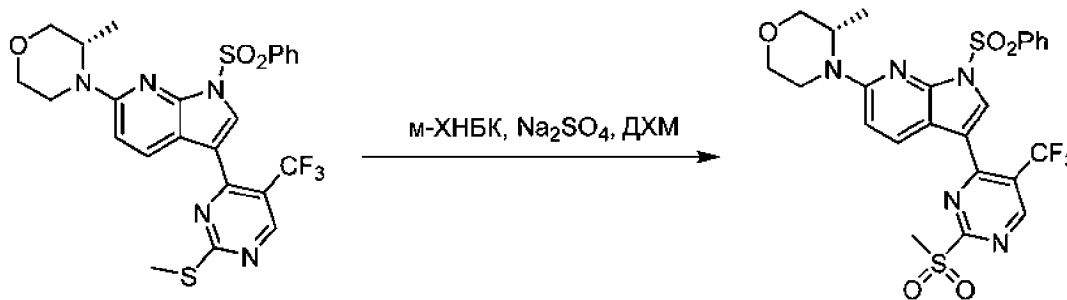
Соединение

(S)-4-(3-йод-1-бензолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-ил)-3-метилморфолина (500 мг, 1,03 ммоль) и 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин (512 мг, 1,35 ммоль) растворяют в ксилоле (10 мл). В атмосфере азота при комнатной температуре добавляют тетра(трифенилфосфин)палладий (120 мг, 0,10 ммоль) и гексаметилдиолово (407 мг, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение 2 часов и затем нагревают до 140 °С для продолжения взаимодействия в течение 12 часов. Реакционную жидкость концентрируют. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 50 %) с получением твердого соединения (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-ил)морфолина желтого цвета (220 мг). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 550,3$.

Этап

6:

(S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-ил)морфолин



Промежуточное соединение С

Порциями при 0 °С добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (чистота: 85 %, 650 мг, 3,20 ммоль) к суспензии (59 мл) соединения (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-ил)морфолина (800 мг, 1,46 ммоль) и сульфата натрия (202 мг, 1,60 ммоль) в дихлорметане. Полученную реакционную систему перемешивают при 25 °С в течение 40 минут. Проводят фильтрацию. Фильтрат сразу используют на следующем этапе. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 582,1$.

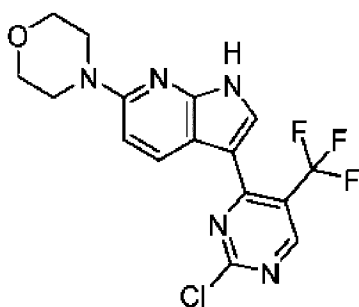
Получение

промежуточного

соединения

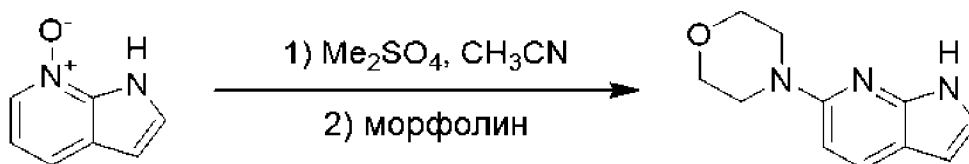
D:

4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-ил)морфолин



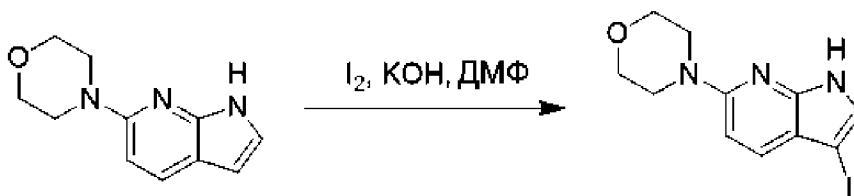
Промежуточное соединение D

Этап 1: 4-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



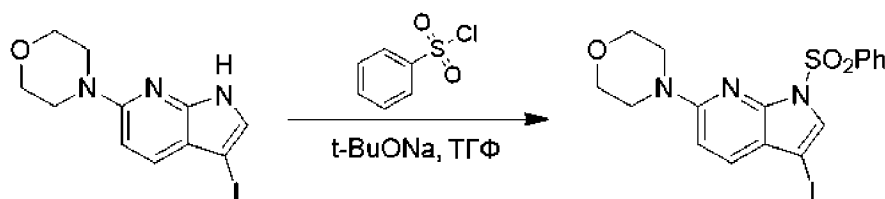
Соединение 1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксида (чистота: 50 %, 35,00 г, 0,13 моль) растворяют в ацетонитриле (250 мл). Добавляют диметилсульфат (14 мл, 0,14 моль). Затем смесь перемешивают при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную систему охлаждают до 0 °С. Затем добавляют морфолин (230 мл, 2,61 моль). Затем смесь перемешивают при 60 °С в течение 20 часов. Система представляет собой раствор желтого цвета. Реакционную систему охлаждают и концентрируют. К остаткам добавляют дихлорметан (300 мл) и 10%-ным водный раствор карбоната натрия (200 мл). После разделения органических фаз водную фазу экстрагируют дихлорметаном (200 мл * 2). Объединенные органические фазы сушат с помощью сульфата магния и фильтруют. Фильтрат сушат центрифугированием с получением 80 г остатков. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (C18, градиент ацетонитрила/воды от 0 до 100 %) с получением твердого вещества 4-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина желтого цвета (13,50 г, 66,44 ммоль, выход: 51 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 204,2$.

Этап 2: 4-(3-йод-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



Соединение 4-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (9,70 г, 47,74 ммоль) растворяют в диметилформамиде (50 мл). Добавляют гидроксид калия (6,66 г, 118,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут. При 0 °С к реакционной жидкости по каплям добавляют раствор элементарного йода (12,10 г, 47,68 ммоль) в диметилформамиде (50 мл). Смесь взаимодействует при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную жидкость разводят водой (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл *3). Органические фазы объединяют и сушат с помощью сульфата магния. Проводят фильтрование. Фильтрат сушат центрифугированию с получением неочищенного маслянистого продукта 4-(3-йод-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (11,80 г) коричневого цвета. Неочищенный продукт сразу используют без очистки для взаимодействия на следующем этапе. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 330,0$.

Этап 3: 4-(3-йод-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



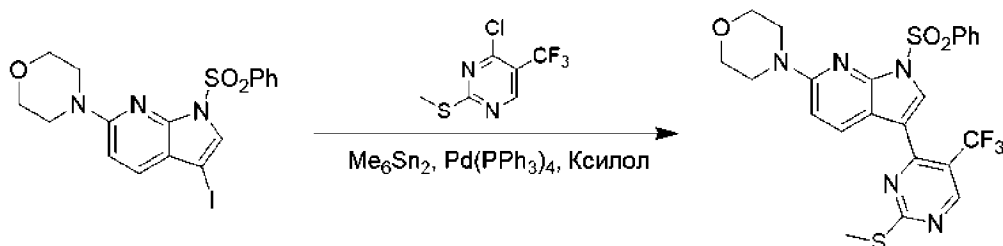
Соединение 4-(3-йод-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (14,50 г, 44,06 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (145 мл). К нему добавляют трет-бутоксид натрия (6,35 г, 66,08 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивают в течение 30 минут. Затем добавляют бензолсульфонилхлорид (15,50 г, 87,76 ммоль) при 0 °С. Реакционная жидкость взаимодействует при 20 °С в течение 2 часов. Затем проводят концентрирование при пониженном давлении для удаления растворителей с помощью сушки центрифугированием. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 25 %) с получением соединения 4-(3-йод-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (12,70 г, 27,06

ммоль, выход: 61 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 470,0$.

Этап

4:

4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин



5

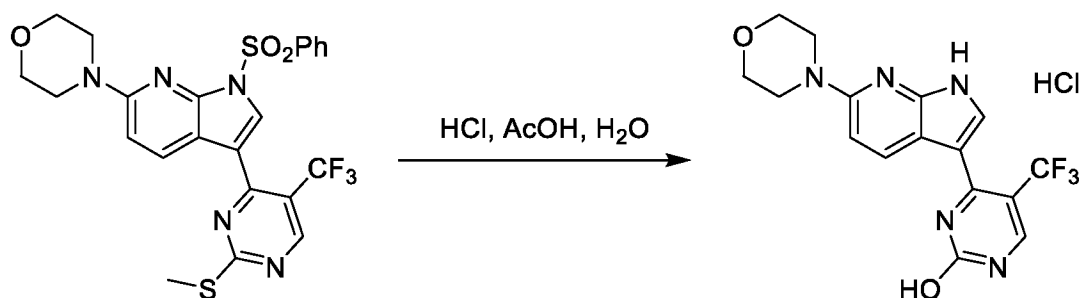
Соединение 4-(3-йод-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (5,50 г, 11,72 ммоль) и соединение 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидина (3,48 г, 15,24 ммоль) растворяют в ксилоле (100 мл). В атмосфере азота добавляют тетра(трифенилфосфин)палладий (1,35 г, 1,17 ммоль) и гексаметилдиолово (3 мл, 15,24 ммоль). В атмосфере азота смесь взаимодействует при 100 °С в течение 2 часов, а затем взаимодействует при 140 °С в течение 14 часов. Система представляет собой суспензию черного цвета. Систему концентрируют при пониженном давлении с получением твердых веществ коричневого цвета. Твердые вещества коричневого цвета очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 30 %) с получением соединения 4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (4,10 г, 6,12 ммоль, выход: 52 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 536,1$.

15

Этап

5:

4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола гидрохлорид



20

Соединение

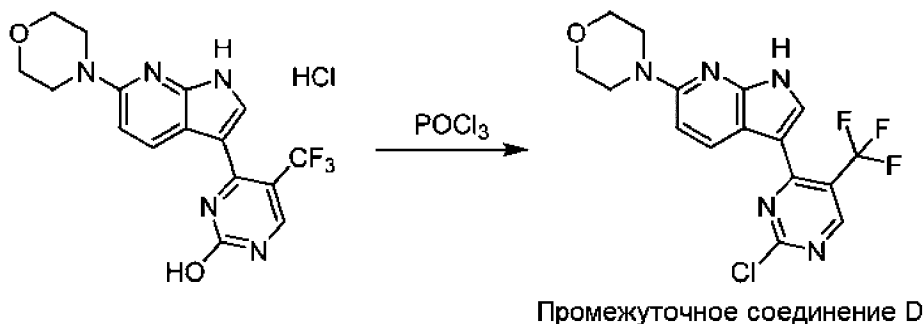
4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-
]пиридин-6-ил)морфолина (8,00 г, 14,94 ммоль) растворяют в смешанной жидкости ледяной
уксусной кислоты (100 мл) и воды (50 мл). Добавляют концентрированную соляную кислоту
5 (50 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную жидкость перемешивают при
100 °С в течение 16 часов. Реакционную жидкость концентрируют. К полученным остаткам
добавляют этилацетат (40 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение
одного часа. Твердые вещества отфильтровывают и сушат в вакууме с получением
неочищенного соединения

10 4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола
гидрохлорида (6,80 г). Соединение сразу используют для взаимодействия на следующем
этапе. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 366,1$.

Этап

6:

4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



Соединение

4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола
гидрохлорид (2,20 г, 6,02 ммоль) растворяют в оксихлориде фосфора (40 мл). Смесь
перемешивают при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную жидкость концентрируют.
20 Полученные остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель,
градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 90 %) с получением твердого соединения
4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина
желтого цвета (1,40 г, 2,92 ммоль, выход двух этапов: 48 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 384,1$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч/млн 9,00 (s, 1H), 8,58-8,42 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,8 Гц,
25 1H), 6,99-6,81 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 4H), 3,57-3,40 (m, 4H).

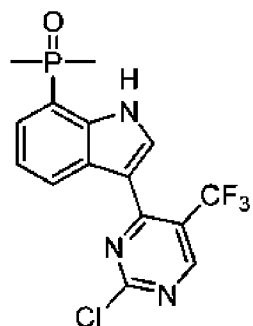
Получение

промежуточного

соединения

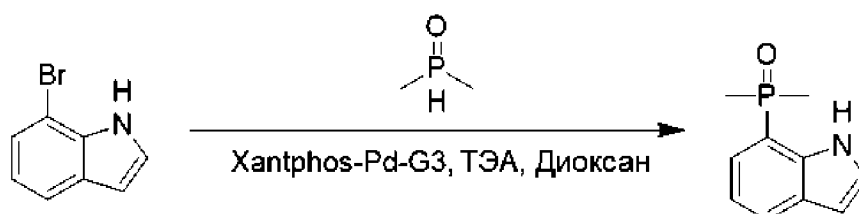
Е:

(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



Промежуточное соединение Е

Этап 1: (1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



5

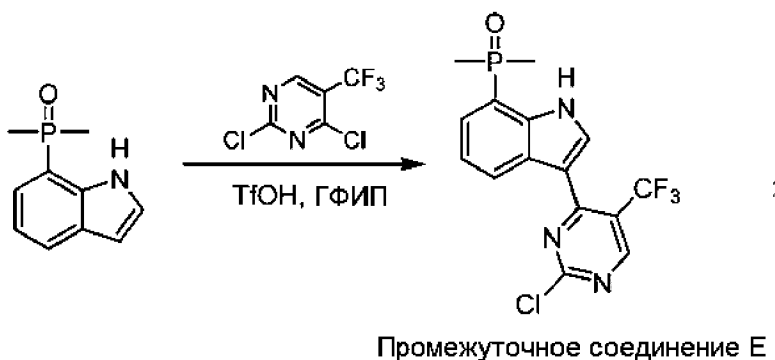
Соединение 7-бром-1Н-индола (2,00 г, 10,20 ммоль) и диметилфосфиноксид (2,39 г, 30,60 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (50 мл). В атмосфере азота при 25 °С добавляют триэтиламин (7 мл, 51,00 ммоль) и аддукт [9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-дифенил]палладия(II)

10 метансульфоната и дихлорметана (20 мг, 0,02 ммоль). Реакционную систему нагревают до 100 °С и дают провзаимодействовать в течение 16 часов. Реакционную систему охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Полученные остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 0 до 100 %) с получением твердого соединения

15 (1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксида желтого цвета (220 мг, 1,08 ммоль, выход: 11 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 194,1$.

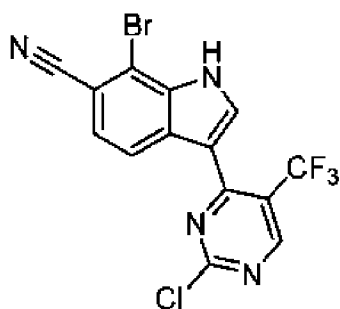
Этап 2:

(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



Соединение (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (220 мг, 1,08 ммоль) и соединение 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (220 мкл, 1,63 ммоль) растворяют в гексафторизопропанол (10 мл). По каплям при 0 °С добавляют трифторметансульфоновую кислоту (106 мкл, 1,20 ммоль). Реакционную систему перемешивают при 60 °С в течение 16 часов. Реакционную систему охлаждают до комнатной температуры и выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл * 2). Органические фазы объединяют и сушат с помощью сульфата магния. Проводят фильтрацию и концентрирование фильтрата. Остатки очищают с помощью препаративной пластины с силикагелем (объемное соотношение петролейного эфира/тетрагидрофурана составляет 1:2) с получением маслянистого соединения (3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида желтого цвета (200 мг, 0,38 ммоль, выход: 34 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 374,0$.

Получение промежуточного соединения F: Следующее промежуточное соединение F (7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-нитрила) получают с использованием того же способа, что и в Примере 4 патентной заявки WO2020093011A1.



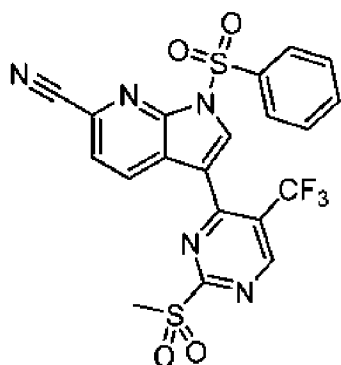
Промежуточное соединение F

Промежуточное соединение F (9,21 г, твердое вещество светло-желтого цвета). ЖХМС

(ЭИ): $[M+H]^+ = 401,2$;

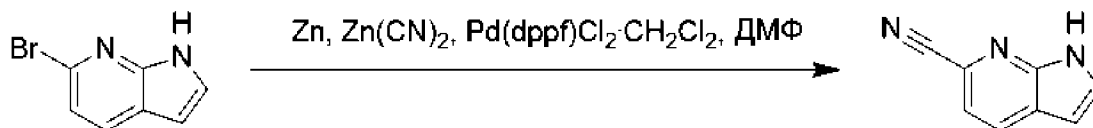
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 13,00 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H).

	Получение	промежуточного	соединения	G:
5	3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-формонитрил			



Промежуточное соединение G

Этап 1: 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-формонитрил



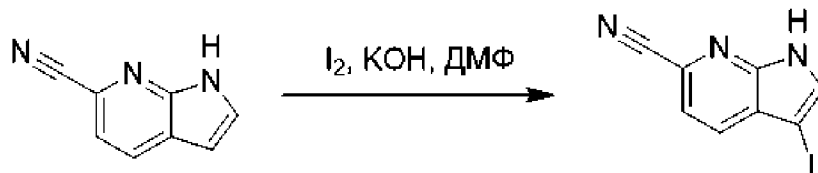
10 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (4,00 г, 20,30 ммоль), порошок цинка (133 мг, 2,03 ммоль), цианид цинка (1,67 г, 14,21 ммоль) и смесь 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия и дихлорметана (829 мг, 1,02 ммоль) дегазируют в диметилформаиде (10 мл) и 3 раза продувают азотом. Затем смесь перемешивают при 140 °С в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь

15 разбавляют этилацетатом (50 мл) и последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл * 2). Реакционную смесь сушат с помощью сульфата натрия и фильтруют. Фильтрат сушат центрифугированием. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 10 % до 33 %) с получением

20 твердого соединения 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-формонитрила белого цвета (чистота: 85 %,

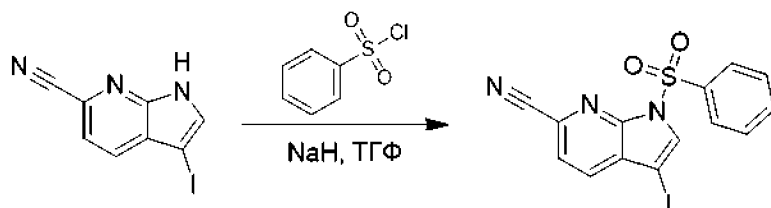
1,50 г, 8,91 ммоль, выход: 44 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 144,2$.

Этап 2: 3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрил



5 Раствор 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила (чистота: 85 %, 26,00 г, 154,44 ммоль) и гидроксида калия (22,93 г, 408,66 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) охлаждают до 0 °С. Затем по каплям добавляют раствор элементарного йода (41,49 г, 163,46 ммоль) в диметилформамиде (150 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь подвергают вакуумной фильтрации. Фильтрат сушат центрифугированием. Полученный неочищенный продукт трижды промывают водой (100 мл
10 * 3) и сушат в вакууме с получением неочищенного соединения 3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила (53,00 г). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 270,0$.

Этап 3: 3-йод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрил



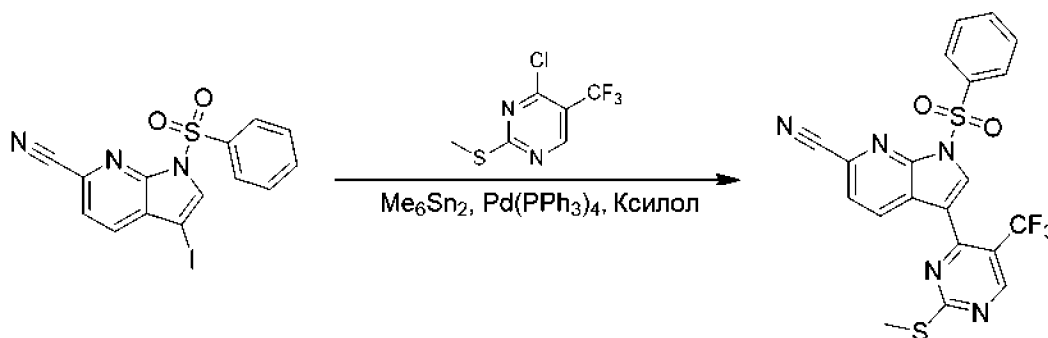
15 После охлаждения раствора (2,50 л) 3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила (50,00 г, 148,68 ммоль) в тетрагидрофуране до 0 °С в атмосфере азота добавляют гидрид натрия (чистота: 60 %, 10,71 г, 267,63 ммоль). Затем добавляют бензолсульфонилхлорид (28 мл, 223,01 ммоль). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 3 часов. Затем при 0 °С добавляют уксусную кислоту (20 мл) и воду (200 мл) для гашения. Для удаления тетрагидрофурана из раствора проводят ротационное выпаривание. Осажденные твердые
20 вещества отфильтровывают и сушат в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл) и фильтруют с получением
твердого соединения
3-йод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила белого цвета (45,00 г,

110,04 ммоль, выход: 63 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 410,0$.

Этап

4:

3-(2-метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрил



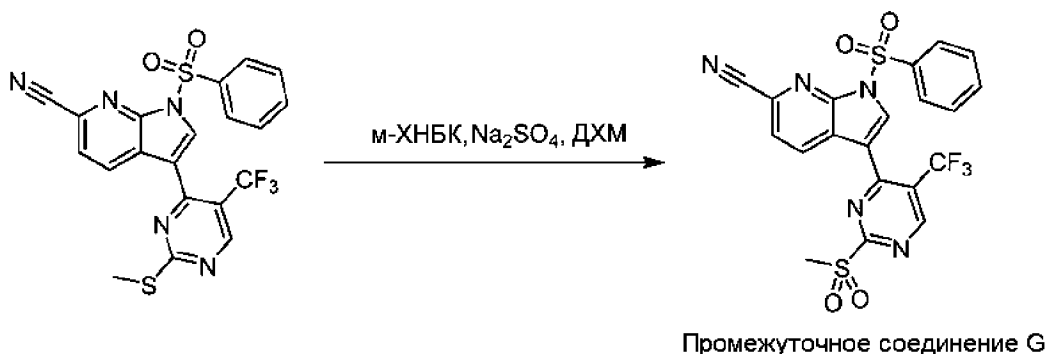
5

В атмосфере азота к раствору

3-йод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила (5,00 г, 11,00 ммоль), 4-хлор-2-метилтио-5-трифторметилпиримидина (3,27 г, 14,30 ммоль) и гексаметилдиолова (4,72 г, 14,30 ммоль) в ксилоле (100 мл) добавляют тетра(трифенилфосфин)палладий (1,27 г, 1,10 ммоль). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение 2 часов и затем нагревают до 140 °С для взаимодействия в течение 16 часов. Реакционную смесь сушат центрифугированием. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 5 % до 10 %) с получением твердого соединения 3-(2-метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрила желтого цвета (3,10 г, 6,52 ммоль, выход: 59 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,2$.

Этап 5:

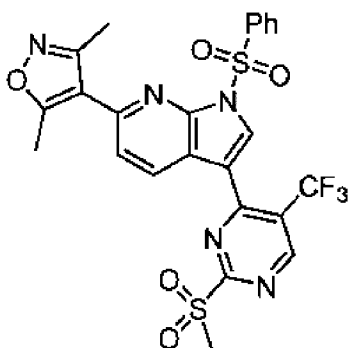
3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-формонитрил



Соединение

3-(2-метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пирин-6-формонитрила (200 мг, 0,42 ммоль) растворяют в дихлорметане (4 мл). Добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (чистота: 80 %, 181 мг, 0,84 ммоль) и сульфат натрия (50 мг, 0,35 ммоль). Полученную реакционную систему перемешивают при 20 °С в течение 2 часов. К реакционной жидкости добавляют насыщенный раствор сульфита натрия (1 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Проводят экстракцию этилацетатом (10 мл * 3). Органические фазы объединяют и концентрируют с получением неочищенного маслянистого соединения 3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пирин-6-формонитрила желтого цвета (230 мг). Неочищенный продукт сразу используют для взаимодействия на следующем этапе. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 508,0$.

Получение промежуточного соединения Н:
 3,5-диметил-4-(3-(2-метилсульфонил-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-бензолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пирин-6-ил)изоксазол

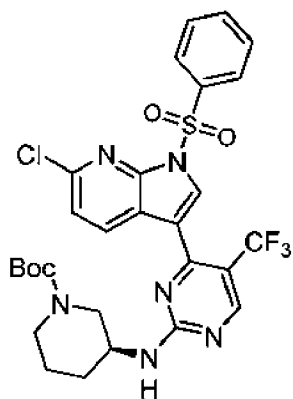


Промежуточное соединение Н

Промежуточное соединение Н получают с использованием того же способа синтеза, что и в Примере 11 патентной заявки WO2019143719.

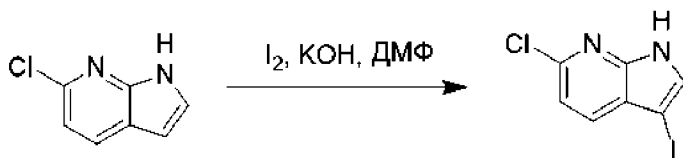
Получение промежуточного соединения J:

Трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



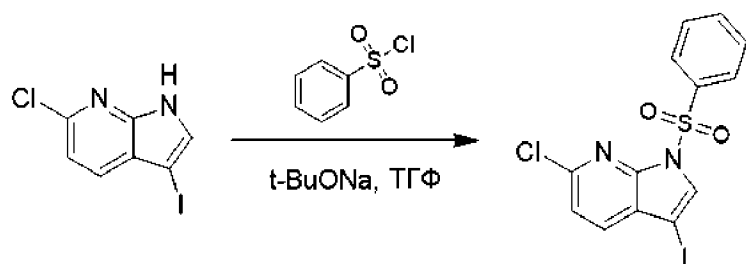
Промежуточное соединение J

Этап 1: 6-хлор-3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Раствор соединения 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5,00 г, 32,77 ммоль) и
10 гидроксида калия (5,52 г, 98,31 ммоль) в диметилформамиде (50 мл) охлаждают до 0 °С. Затем по каплям добавляют раствор элементарного йода (8,32 г, 32,77 ммоль) в диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят 10%-ным водным раствором сульфита натрия (100 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (100 мл * 3) и сушат центрифугированием. Неочищенный продукт
15 промывают водой (20 мл * 3) и фильтруют. Полученные твердые вещества сушат в вакууме с получением твердого соединения 6-хлор-3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина желтого цвета (7,30 г, 23,60 ммоль, выход: 72 %). ЖХМС (ЭИ): [M+H]⁺ = 278,9;

Этап 2: 6-хлор-3-йод-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

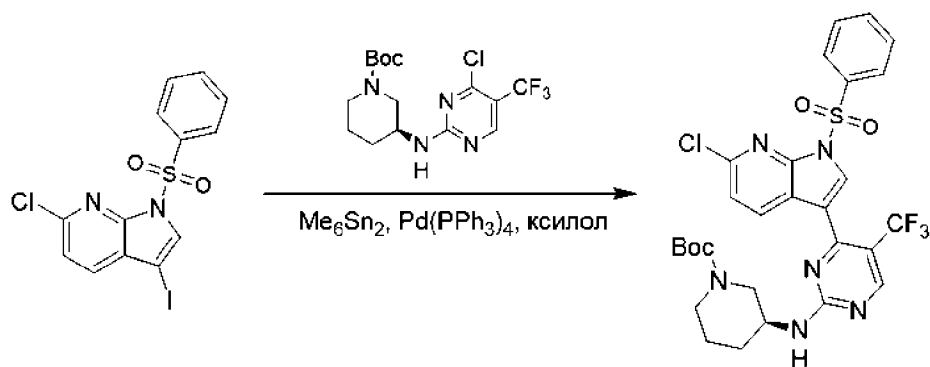


Трет-бутоксид натрия (0,98 г, 10,23 ммоль) добавляют к раствору соединения 6-хлор-3-йод-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (2,00 г, 6,82 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Реакционную жидкость перемешивают при 25 °С в течение 30 минут. Затем реакционную жидкость охлаждают до 0 °С. Добавляют бензолсульфонилхлорид (1,81 г, 10,23 ммоль). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 4 часов. Для удаления тетрагидрофурана из раствора проводят ротационное выпаривание. К остаткам добавляют воду (20 мл). Твердые вещества отфильтровывают с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирают с метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) и фильтруют с получением твердого соединения 6-хлор-3-йод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина белого цвета (2,55 г, 5,71 ммоль, выход: 85 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 418,9$;

Этап

3:

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



15

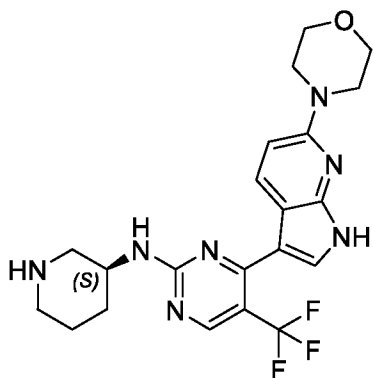
В атмосфере азота к раствору соединения 6-хлор-3-йод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (1,00 г, 2,39 ммоль), трет-бутил-(S)-3-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (1,18 г, 3,11 ммоль) и гексаметилдиолова (1,02 г, 3,11 ммоль) в ксилоле (10 мл) добавляют

тетра(трифенилфосфин)палладий (0,28 г, 0,24 ммоль). В атмосфере азота реакционную смесь нагревают до 100 °С и перемешивают в течение 2 часов. Затем реакционную смесь нагревают до 140 °С для взаимодействия в течение 16 часов. Реакционную смесь сушат центрифугированием. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 25 %) с получением твердого соединения

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата желтого цвета (0,53 г, 0,74 ммоль, выход: 31 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 637,3$.

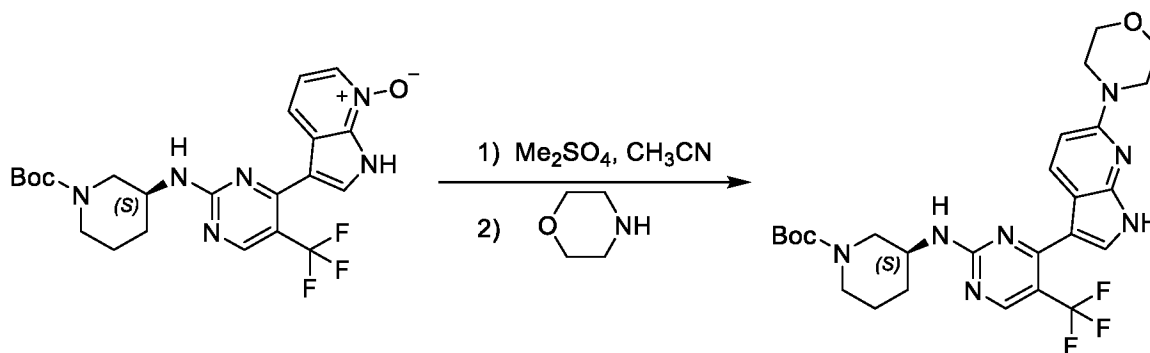
10 **Пример 1.**

(S)-4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 1)



Этап 1:

15 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

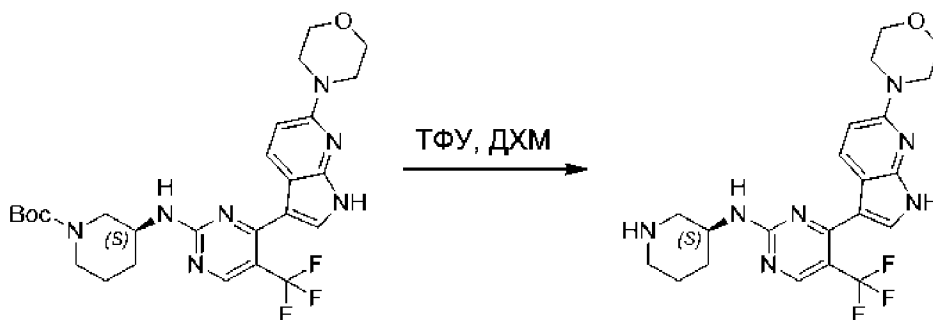


(3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино)-5-(трифторметил)пиримиди

н-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-7-оксид (150 мг, 0,31 ммоль) растворяют в ацетонитриле (400 мкл). Добавляют диметилсульфат (33 мкл, 0,34 ммоль). Реакционную жидкость перемешивают при 80 °С в течение 16 часов. Затем реакционную жидкость охлаждают до 0 °С. Затем добавляют морфолин (441 мкл, 5,02 ммоль). Затем реакционную жидкость перемешивают при 80 °С в течение 16 часов. Две партии одной и той же реакционной жидкости охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением неочищенного маслянистого продукта трет-бутил-(S)-3-((4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата коричневого цвета (300 мг). ЖХМС (ЭИ): [M+H]⁺ = 548,3.

Этап 2:

(S)-4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



15 Соединение

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (чистота: 55 %, 300 мг, 0,30 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл). Добавляют трифторуксусную кислоту (895 мкл, 12,05 ммоль). Затем смесь перемешивают при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрируют. Остатки очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (S)-4-(6-морфолино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин красного цвета (53,11 мг, 0,12 ммоль, выход: 40 %). ЖХМС (ЭИ): [M+H]⁺ = 448,3;

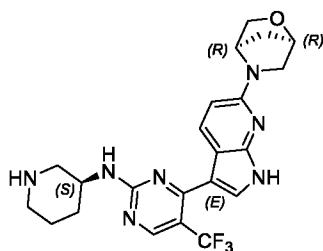
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 8,60-8,47 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,79 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 5H), 3,62-3,49 (m, 5H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,27-2,02 (m, 2H),

1,95-1,69 (m, 2H).

(3S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-амино-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (промежуточное соединение А) взаимодействует с подходящими аминными соединениями с получением следующих соединений с помощью того же способа синтеза, что и для синтеза соединения 1:

Пример 2.

4-(6-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 2)

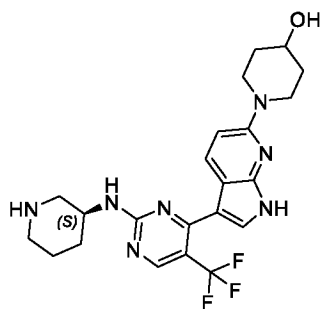


10 Соединение 2 (53,11 мг, твердое вещество красного цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 460,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,66-8,41 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,53 (br s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,42 (br d, $J = 9,78$ Гц, 1H), 3,25 (br d, $J = 11,98$ Гц, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,55-2,71 (m, 2H), 1,95-2,23 (m, 3H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,51-1,72 (m, 2H).

15 Пример 3.

(S)-1-(3-(2-(пиперидин-3-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ол (соединение 3)



Соединение 3 (56,76 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 462,2$.

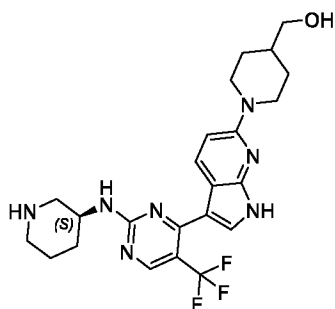
20 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,54-8,30 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,16 (br d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,06 (br t, $J = 10,9$

Гц, 2H), 2,87 (br d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 2,61-2,45 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 1H), 1,88 (br dd, $J = 12,5$, 3,1 Гц, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 4H).

Пример

4.

(S)-1-(3-(2-(пиперидин-3-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил)метанол (соединение 4)



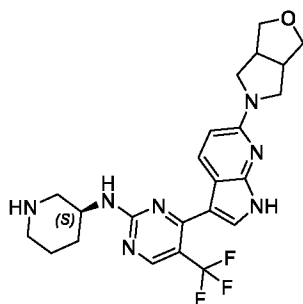
Соединение 4 (55,55 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,68-8,37 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 4,39 (br d, $J = 12,6$ Гц, 2H), 4,24-3,94 (m, 1H), 3,46 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,25 (br d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3,01-2,81 (m, 3H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,24-2,00 (m, 1H), 1,88-1,50 (m, 6H), 1,32 (qd, $J = 12,3$, 3,9 Гц, 2H).

Пример

5.

N-((S)-пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидро-1H-фуран[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 5)



15

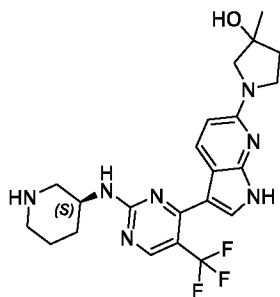
Соединение 5 (19,05 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 474,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,51-8,29 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,63-3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,86 (br d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 2,60-2,42 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 2H).

20

Пример 6.

3-метил-1-(3-(2-(((S)-пиперидин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пирролидин-3-ол (соединение 6)

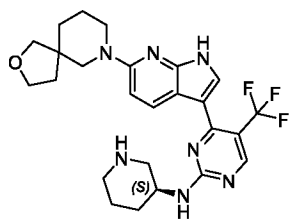


Соединение 6 (56,83 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 462,2$.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,63-8,32 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

Пример 7.

- 10 4-(6-(2-окса-7-азаспиро[4.5]декан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 7)

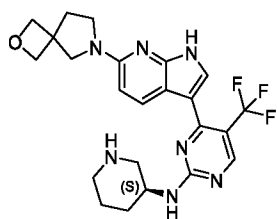


Соединение 7 (16,15 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 502,2$.

- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,64-8,43 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,90-6,74 (m, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,99 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,75-1,66 (m, 5H), 1,62 (m, 1H).

Пример 8.

(S)-4-(6-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 8)

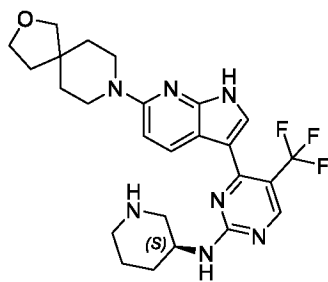


Соединение **8** (9,35 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 474,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,54 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,47 (br d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,76-4,73 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,32 (br s, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 3H), 3,27 (br d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,75 (br d, $J = 10,5$ Гц, 1H).

Пример 9.

(S)-4-(6-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **9**)

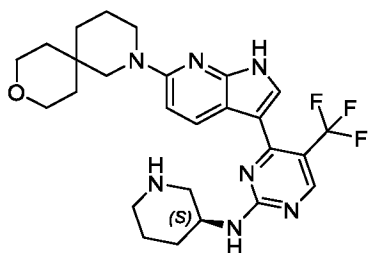


Соединение **9** (23,92 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 502,3$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,65-8,43 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 6,89-6,76 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,97 (br d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,72 (br t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Пример 10.

(S)-4-(6-(9-окса-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **10**)

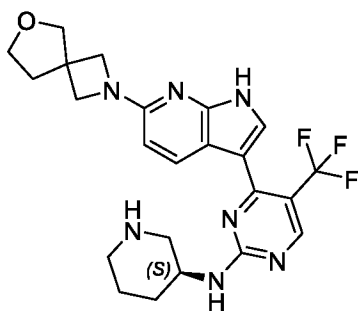


Соединение **10** (10,64 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 516,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,49 (br s, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,84-6,73 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,83-3,56 (m, 9H), 3,05 (br d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 5H), 1,51 (m, 2H).

Пример 11.

(S)-4-(6-(6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **11**)

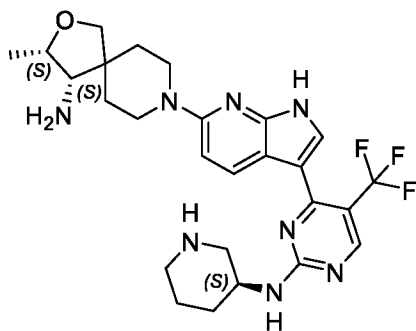


10 Соединение **11** (19,51 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 474,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,55 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,37 (br d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,93 (s, 2H), 3,89 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,61-3,36 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 2H), 2,24 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,18 (br d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H).

15 Пример 12.

(3S,4S)-3-метил-8-(3-(2-(((S)-пиперидин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин (соединение **12**)

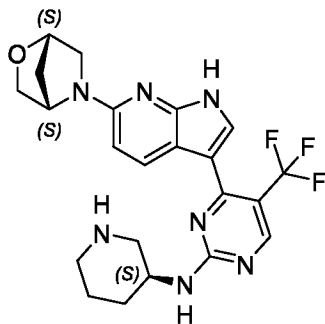


Соединение **12** (14,98 мг, твердое вещество коричневого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 531,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,54 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,82 (br d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 4,23-4,06 (m, 2H), 3,96 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 2H), 2,95-3,23 (m, 4H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 1,68-1,92 (m, 6H), 1,31 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 13.

4-(6-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **13**)

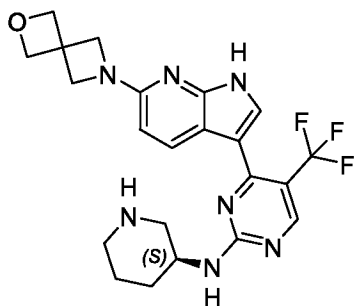


Соединение **13** (17,77 мг, твердое вещество черного цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 460,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,54 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,50 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3,54 (br d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 2H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H).

Пример 14.

(S)-4-(6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **14**)

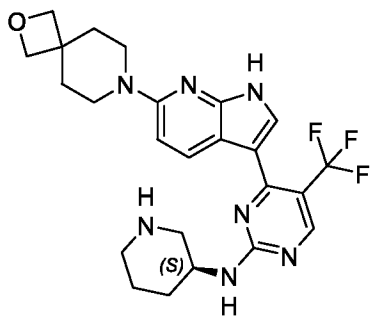


Соединение **14** (27,03 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 460,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,64-8,39 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 6,39 (br s, 1H), 4,88-4,84 (m, 4H), 4,22 (s, 4H), 4,06 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,13 (br s, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H).

Пример 15.

(S)-4-(6-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **15**)

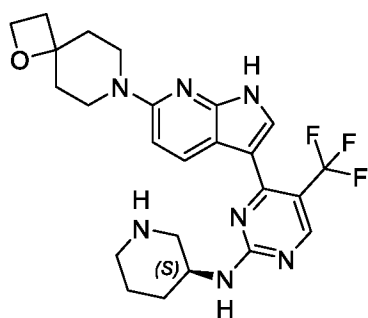


10 Соединение **15** (43,52 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 488,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,51 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 4,51 (br s, 4H), 4,22 (br s, 1H), 3,54 (br s, 4H), 3,40 (br s, 1H), 3,14 (br s, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,16 (br s, 2H), 1,96 (br s, 4H), 1,76 (br s, 2H).

Пример 16.

15 (S)-4-(6-(1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **16**)

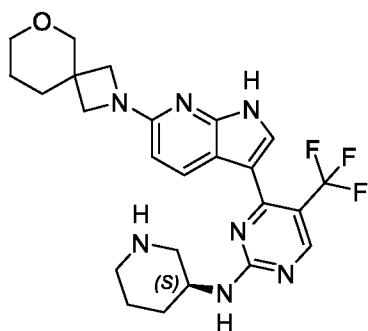


Соединение **16** (3,52 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 488,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,57 (m, 2H), 7,71 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,84-1,56 (m, 3H).

Пример 17.

(S)-4-(6-(6-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **17**)

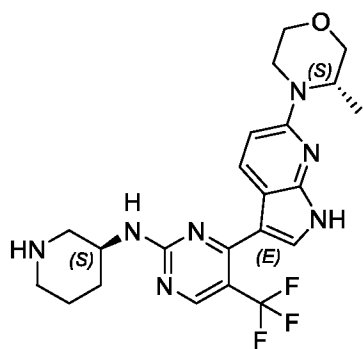


10 Соединение **17** (27,05 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 488,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,68-8,38 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,15 (br s, 1H), 1,88-1,99 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).

Пример 18.

15 4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **18**)

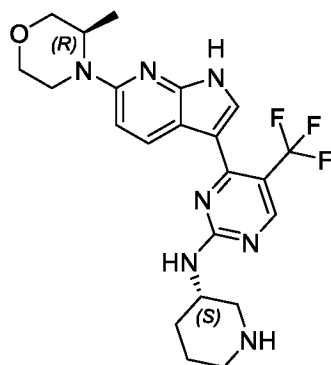


Соединение **18** (12,05 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 462,3$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), δ ч/млн 8,55 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 6,74 (br s, 1H), 4,47-4,23 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (br s, 2H),
5 2,30-2,00 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,24 (m, 3H).

Пример 19.

4-(6-((R)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **19**)

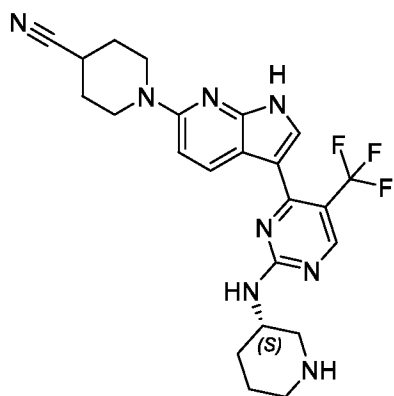


10 Соединение **19** (3,69 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 462,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,55 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 6,74 (br s, 1H), 4,47-4,23 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,98 (m, 2H),
15 2,30-2,00 (m, 2H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

Пример 20.

15 (S)-1-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-нитрил (соединение **20**)

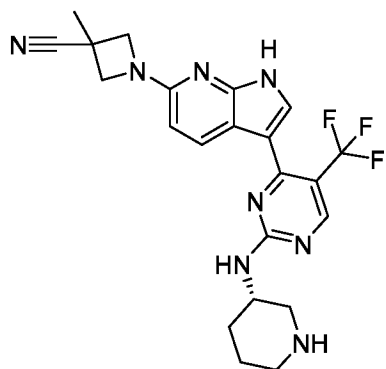


Соединение **20** (22,21 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 471,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,57 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,64 (m, 2H).

Пример 21.

(S)-3-метил-1-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)азетидин-3-формонитрил (соединение **21**)

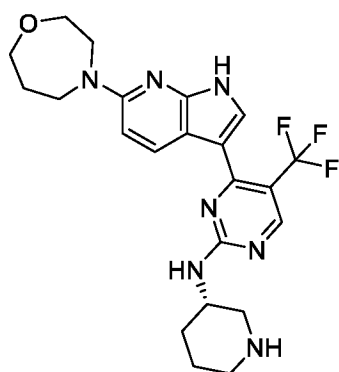


10 Соединение **21** (24,60 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 457,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,57 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,64 (m, 2H).

Пример 22.

15 (S)-4-(6-(1,4-оксазепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **22**)

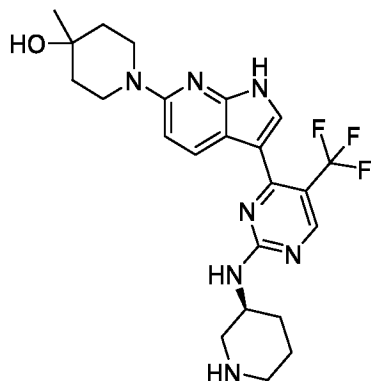


Соединение **22** (24,19 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 462,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,57 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (m, 6H), 3,72 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,64 (m, 2H).

Пример 23.

(S)-4-метил-1-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ол (соединение **23**)

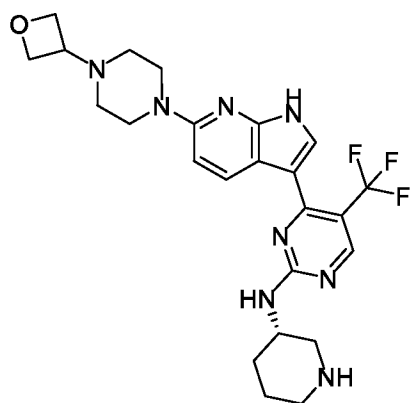


10 Соединение **23** (39,78 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,3$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,55 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,68-1,87 (m, 6H), 1,28 (s, 3H).

Пример 24.

15 (S)-4-(6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **24**)

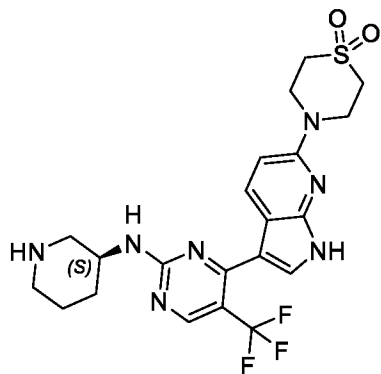


Соединение **24** (8,06 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 503,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,55 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,77-4,67 (m, 4H), 4,36 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 7H), 3,04 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H).

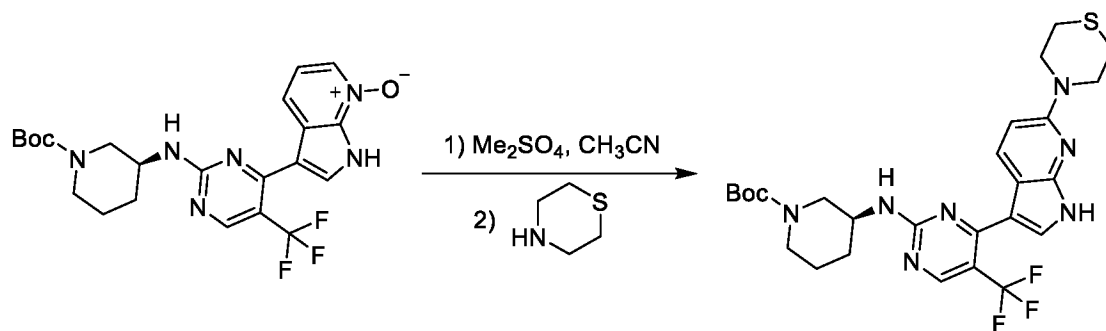
5 Пример 25.

(S)-4-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид (соединение **25**)



Этап 1:

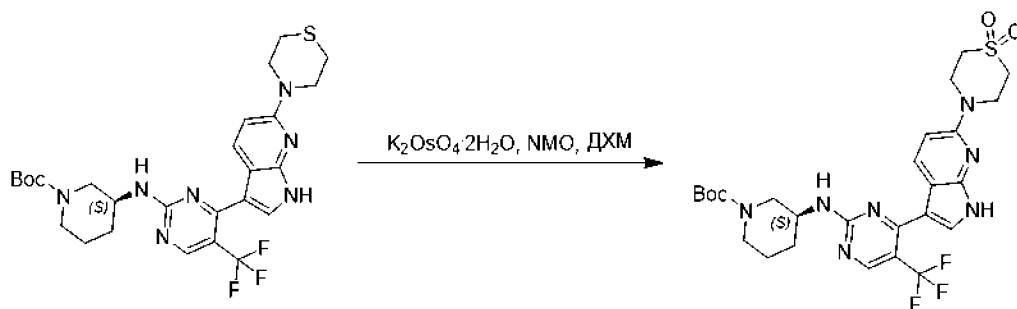
10 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-тиоморфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



(S)-3-(2-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (300 мг, 0,627 ммоль) растворяют в ацетонитриле (5 мл). Добавляют диметилсульфат (65 мкл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70 °С и перемешивают в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С. Добавляют тиоморфолин (951 мкл, 10,03 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 70 °С и перемешивают в течение 20 часов. Проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 85 %) с получением твердого трет-бутил-(S)-3-((4-(6-тиоморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата желтого цвета (170 мг, 0,30 ммоль, выход: 48 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 564,3$.

Этап 2:

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(1,1-диоксотииоморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



15

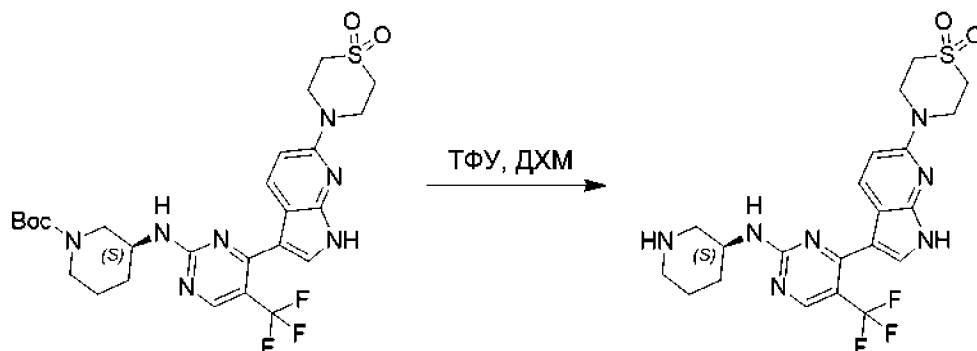
Соединение

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(1,1-диоксотииоморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,28 ммоль) растворяют в дихлорметане (4 мл). Добавляют дигидрат осмата калия (5 мг, 14 мкмоль) и оксид N-метилморфолина (133 мг, 1,14 ммоль). Реакционную жидкость перемешивают при 25 °С в течение 2 часов. Добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Проводят экстракцию этилацетатом (5 мл * 3). Органические фазы объединяют и концентрируют с получением неочищенного продукта трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(1,1-диоксотииоморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 596,2$.

25

Этап 3:

(S)-4-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид



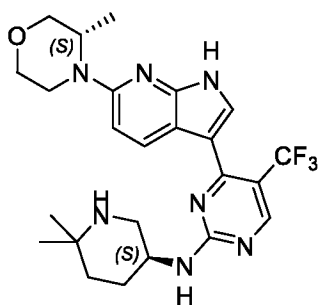
5 Соединение

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(1,1-диоксотииоморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,17 ммоль) растворяют в дихлорметане (4 мл). Добавляют трифторуксусную кислоту (1 мл, 13,46 ммоль). Реакционную жидкость перемешивают при 25 °С в течение 2 часов. Проводят концентрирование. Добавляют гидроксид аммония (1 мл). Снова проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (S)-4-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида серого цвета (41,54 мг, 84 мкмоль, выход: 50 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 496,2$;

15 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,56 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 6,93 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,23 (br s, 4H), 3,53 (br d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H).

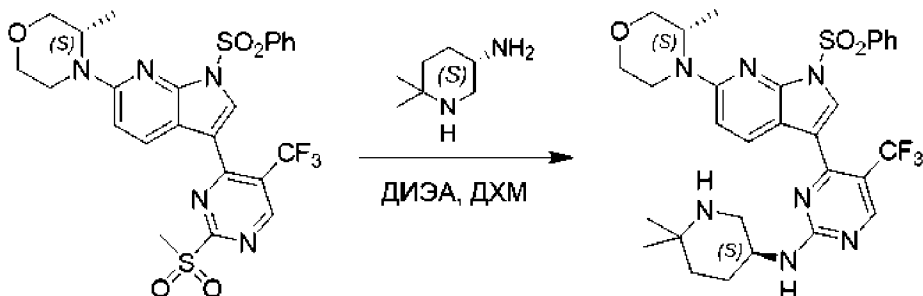
Пример 26.

20 N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 26)



Этап 1:

N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



5

Соединение (S)-6,6-диметилпиперидин-3-амина (чистота: 55 %, 1,56 г, 6,69 ммоль) и диизопропилэтиламин (2 мл, 12,90 ммоль) добавляют к раствору соединения (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (750 мг, 1,29 ммоль) в дихлорметане (13 мл).

10 Реакционную систему перемешивают при 25 °С в течение 2 часов. Производят концентрирование. Остатки очищают препаративной ВЭЖХ с получением маслянистого N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина желтого цвета (400 мг, 0,64 ммоль, выход: 49 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 630,3$.

15 Этап 2:

N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



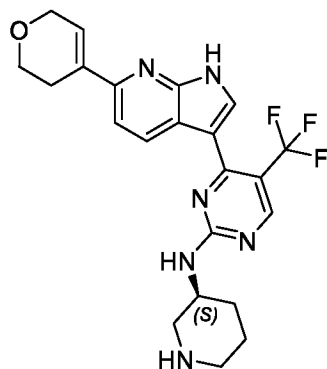
Соединение

N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (750 мг, 0,89 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (5 мл). Добавляют водный раствор гидроксида натрия (4 М, 1787 мкл, 7,15 ммоль). После добавления смесь взаимодействует при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения рН доводят до 7 с помощью соляной кислоты. Проводят концентрирование. Остатки очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого соединения N-((S)-6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин белого цвета (35,91 мг, 73 мкмоль, выход: 8 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 490,3$;

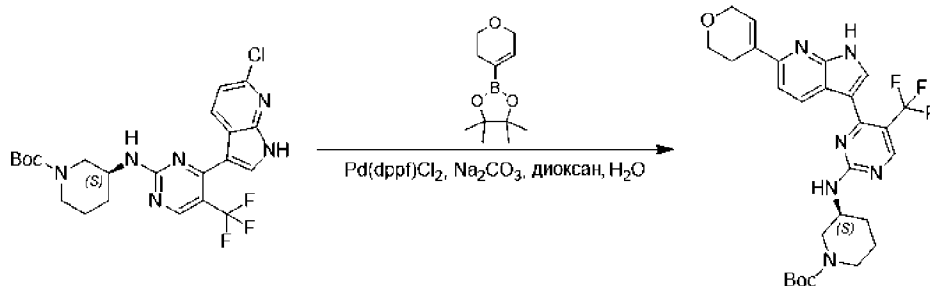
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,67-8,52 (m, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,41 (br d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,13-3,92 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Пример 27.

(S)-4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 27)



трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

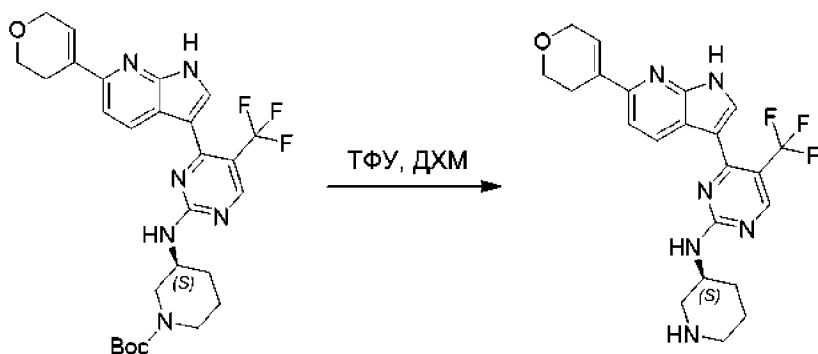


Промежуточный

- 5 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (0,30 г, 0,60 ммоль), соединение пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (0,19 г, 0,91 ммоль) и водный раствор карбоната натрия (1 М, 1810 мкл, 1,81 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (10,00 мл). В атмосфере азота добавляют 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (0,04 г, 0,06 ммоль).
- 10 Реакционную систему нагревают до 100 °С и дают провзаимодействовать в течение 12 часов. Реакционную систему охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Полученные остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 70 %) с получением твердого соединения трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(три
- 15 фторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата белого цвета (0,22 г, 0,40 ммоль, выход: 67 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 545,2$.

Этап 2:

(S)-4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



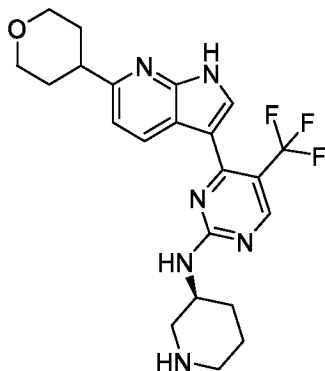
Соединение

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(три
 5 фторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,14 ммоль) растворяют
 в дихлорметане (300 мкл). Добавляют трифторуксусную кислоту (0,09 мл, 1,38 ммоль) при
 комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 25 °С в течение 12 часов.
 Проводят концентрирование. Полученные остатки очищают с помощью препаративной
 ВЭЖХ с получением твердого соединения
 10 (S)-4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-
 -(трифторметил)пиримидин-2-амина белого цвета (28,86 мг, 63 мкмоль, выход: 45 %). ЖХМС
 (ЭИ): $[M+H]^+ = 445,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,58 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,70
 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,98 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,49 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,22 (s, 1H),
 2,92 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,93-1,64 (m, 2H).

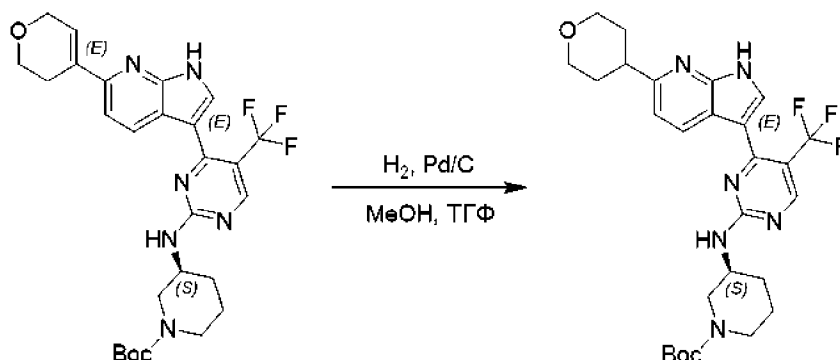
15 Пример 28.

(S)-N-(пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-
 (трифторметил)пиримидин-2-амина формиат (соединение **28**)



Этап 1:

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

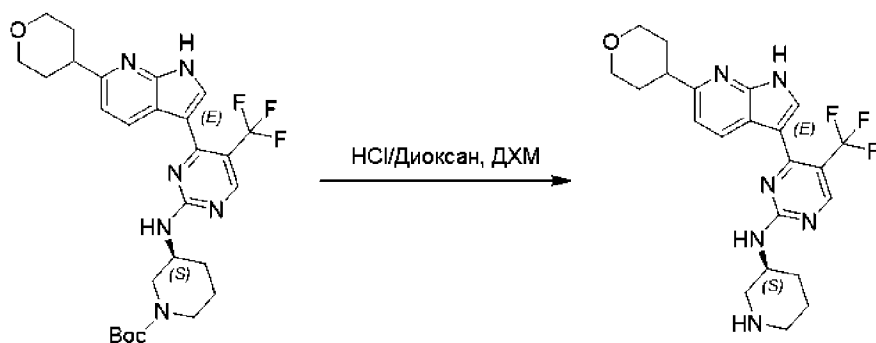


5 Трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (70 мг, 0,13 ммоль) растворяют в метаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (10 мл). Добавляют влажный палладированный уголь (содержание: 10 %, 0,1 г). Реакционную жидкость перемешивают для взаимодействия при 25 °С в течение 12 часов в водороде под давлением 15 фунтов на квадратный дюйм. Реакционную жидкость фильтруют и концентрируют с получением маслянистого продукта

10 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата коричневого цвета (60 мг, 0,11 ммоль, выход: 77 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 547,3$.

15 Этап 2:

(S)-N-(пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Соединение

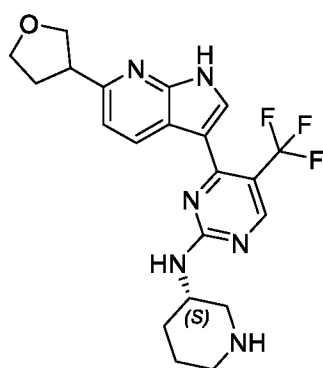
5 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,11 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл). По каплям при 25 °С добавляют раствор 1,4-диоксана (4 М, 200 мкл, 0,80 ммоль). После покапельного добавления реакционную смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 часа и концентрируют. Полученные остатки очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого соединения (S)-N-(пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина желтого цвета (формиат, 24,98 мг, 51 мкмоль, выход: 10 46 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 447,3$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,79-8,59 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,10-1,78 (m, 7H).

15 Тот же промежуточный хлорный трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат сочетали с другими субстратами (при необходимости дополнительно восстанавливали) с получением следующих соединений с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **28**:

20 Пример 29.

N-((S)-пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина формиат (соединение **29**)

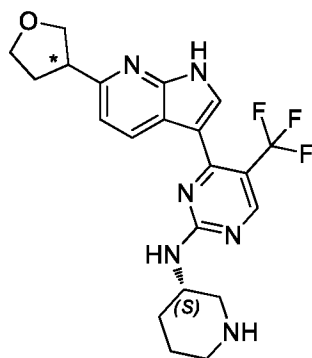


Соединение **29** (12,13 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 433,1$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,76-8,49 (m, 2H), 8,35 (br s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,14-3,64 (m, 6H), 3,36 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 2H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

Соединение **29** разделяют с помощью СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, и фаза В представляет собой 0,1%-ный гидроксид аммония/метанол; фаза В поддерживается на уровне 30 %; скорость потока: 60 миллилитров/минуту). Затем два компонента соответственно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения **107** и соединения **108**, оба формиата.

Пример 107. Хиральный мономер (соединение **107**), имеющий короткое время появления после хирального разделения соединения **29**.

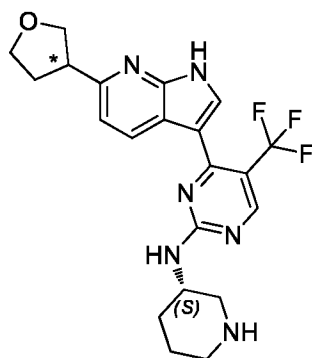


Соединение **107** (7,11 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 432,9$; анализ СФХ (колонка: Cellulose 2 (150 мм * 4,6 мм), 5 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/метанол; градиенты: фаза В составляет от 5 % до 40 % в течение 5 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты,

скорость потока: 2,5 миллилитров/минуту): ВУ = 6,763 мин, ди = 100 %;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,77-8,35 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,09 (br t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,01 (td, $J = 8,1, 5,0$ Гц, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,69-3,52 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H),
5 2,12-1,99 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 1H), 1,73-1,46 (m, 2H).

Пример 108. Хиральный мономер (соединение **108**), имеющий длительное время появления после хирального разделения соединения **29**.

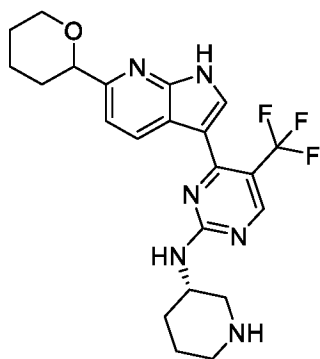


Соединение **108** (7,43 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432,9$;
10 анализ СФХ (колонка: Cellulose 2 (150 мм * 4,6 мм), 5 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/метанол; градиенты: фаза В составляет от 5 % до 40 % в течение 5 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 2,5 минуты, скорость потока: 2,5 миллилитров/минуту): ВУ = 7,118 мин, ди = 93,17 %;

15 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,75-8,33 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,39-7,18 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 4,15-3,95 (m, 3H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,91 (br d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,20 (dq, $J = 12,3, 7,8$ Гц, 1H), 2,07 (dt, $J = 15,1, 7,5$ Гц, 1H), 1,75 (br d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,64-1,42 (m, 2H).

Пример 30.

20 N-((S)-пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(три фторметил)пиримидин-2-амин формиаат

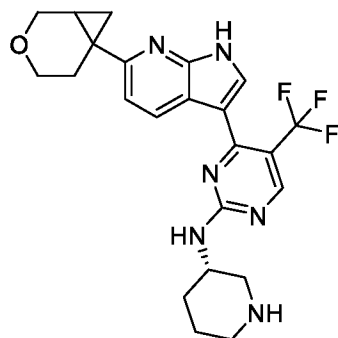


Соединение **30** (12,19 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 447,2$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ч/млн 12,32 (br s, 1H), 8,78-8,56 (m, 2H), 8,34 (br s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,61-1,54 (m, 7H).

Пример 31.

4-(6-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина формиат (соединение **31**)

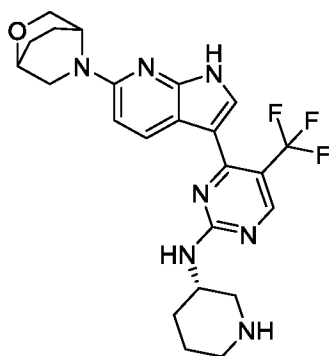


10 Соединение **31** (2,14 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 459,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,77-8,56 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

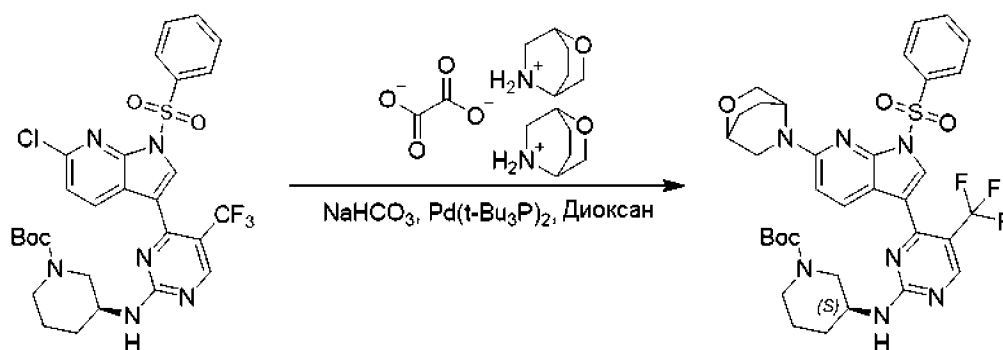
Пример 32.

15 4-(6-(2-оксо-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **32**)



Этап 1:

трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



5

В азотной камере к суспензии соединения трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабисцикло[2.2.2]октан-5-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,16 ммоль), соединения 2-окса-5-азабисцикло[2.2.2]октана (оксалат, 99 мг, 0,31 ммоль) и бикарбоната натрия (132 мг, 1,57 ммоль) в 1,4-диоксане (1500 мкл) добавляют бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную жидкость нагревают до 100 °С и перемешивают в течение 16 часов. Реакционную жидкость фильтруют. Полученный маточный раствор концентрируют до 1 мл. Раствор сразу используют для взаимодействия на следующем этапе. ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 714,3$.

15 Этап 2:

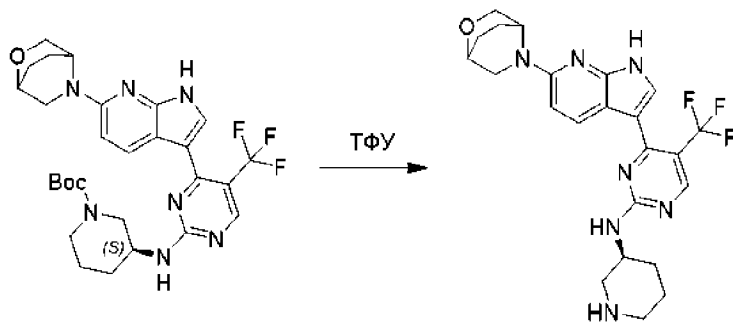
трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабисцикло[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Водный гидроксид натрия (2 М, 420 мкл, 0,84 ммоль) добавляют к раствору указанного выше соединения трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабicyclo[2.2.2]октан-5-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-
 5 б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат а в 1,4-диоксан (1 мл). Затем реакционную жидкость нагревают до 100 °С и перемешивают в течение 1 часа. К реакционной жидкости добавляют воду (10 мл). Затем проводят экстракцию этилацетатом (10 мл * 2). Органические фазы сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и сушат центрифугированием с получением неочищенного продукта. Неочищенное
 10 соединение разделяют с помощью препаративной пластины с силикагелем (силикагель, объемное соотношение петroleйного эфира/тетрагидрофурана составляет 1:1) с получением маслянистого соединения трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабicyclo[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-
 б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата желтого цвета (28 мг,
 15 0,05 ммоль, выход двух этапов: 31 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 574,3$.

Этап 3:

4-(6-(2-оксо-5-азабicyclo[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Соединение

трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-(2-оксо-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (28 мг, 0,05 ммоль) растворяют в дихлорметане (100 мкл). Добавляют трифторуксусную кислоту (36 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную жидкость перемешивают при 25 °С в течение 2 часов. После реакции реакционную жидкость сразу концентрируют и сушат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого соединения

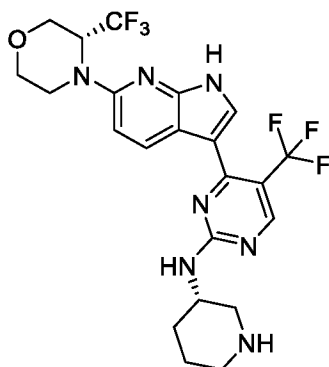
4-(6-(2-оксо-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин желтого цвета (4,52 мг, 9,6 мкмоль, выход: 16 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 474,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,75-8,50 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,21-2,02 (m, 5H), 1,84-1,75 (m, 3H).

15 Тот же промежуточный хлорный трет-бутил-(3S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат сочетали с другими субстратами с получением следующих соединений после снятия защиты с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **32**:

20 Пример 33.

N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)-4-(6-((R)-3-(трифторметил)морфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-2-амин (соединение **33**)



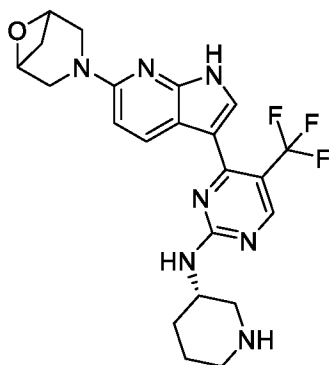
Соединение **33** (3,92 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 516,3$.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,77-8,54 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,30 (m,

1H), 4,66 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H).

Пример 34.

4-(6-(6-оксо-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **34**)

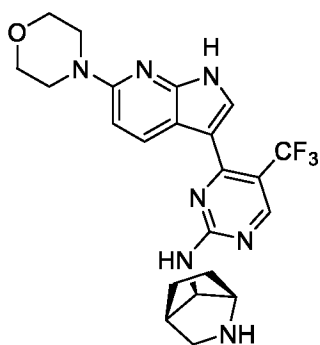


Соединение **34** (2,05 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 460,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,75-8,50 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,21-2,04 (m, 3H), 1,89-1,75 (m, 3H).

Пример 43.

(1R,4R,7R)-N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин формат (соединение **43**)

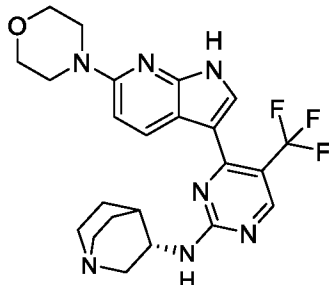


Соединение **43** (2,01 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 460,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,56 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,25-4,06 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,63-3,49 (m, 5H), 3,07 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,28 (m, 1H).

Пример 44.

(S)-N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)хинин-3-амин формиат (соединение **44**)

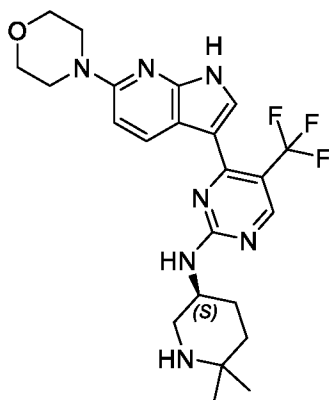


5 Соединение **44** (22,76 мг, твердое вещество серого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 474,1$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,78-8,32 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,90-3,71 (m, 5H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,31 (s, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,89 (s, 1H).

Пример 60.

10 (S)-N-(6,6-диметилпиперидин-3-ил)-4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **60**)



Соединение **60** (28,88 мг, твердое вещество серого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,3$;

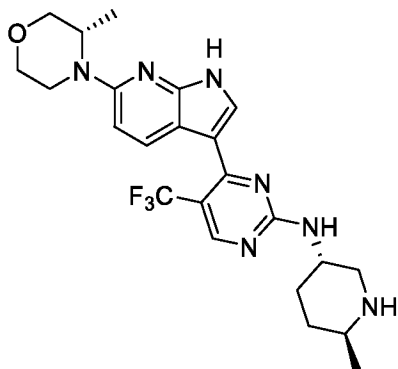
15 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,78-8,35 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,92-3,79 (m, 4H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,86-1,64 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

(S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин используют в качестве исходного материала и подвергают взаимодействию с соответствующим амином для синтеза следующих

соединений:

Пример 69.

4-(6-((S)-3-метилморфолин)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((3S,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **69**)



5

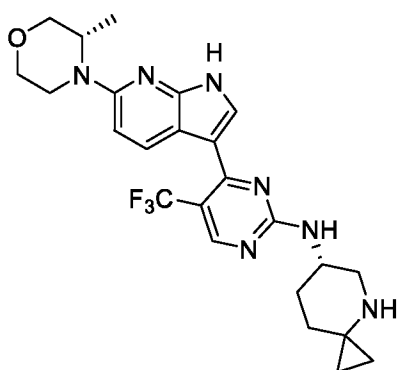
Соединение **69** (51,77 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,30 (m, 2H), 7,70 (br s, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

10

Пример 70.

(S)-N-(4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-6-амин формиат (соединение **70**)



15

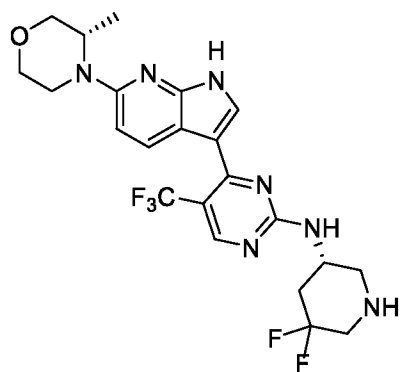
Соединение **70** (32,21 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 488,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,53 (m, 3H), 7,70 (br s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,88-0,72 (m,

4H).

Пример 71.

N-((S)-5,5-дифторпиперидин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 71)



5

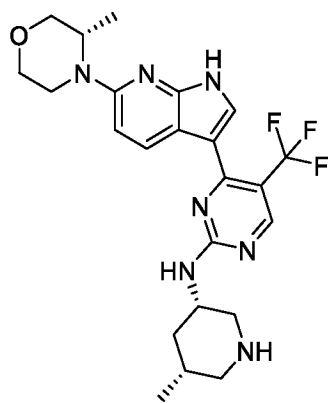
Соединение 71 (3,87 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 498,2$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,54 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

10

Пример 72.

4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 72)



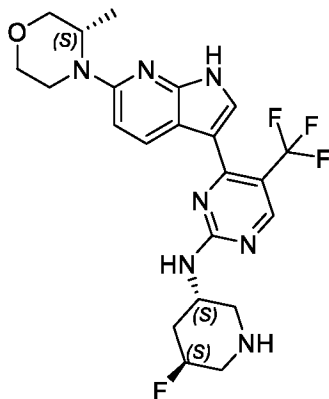
Соединение 72 (7,67 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,2$.

15

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,50 (m, 2H), 7,70 (br s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,46-3,21 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,00 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Пример 73.

N-((3S,5S)-5-фторпиридин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 73)

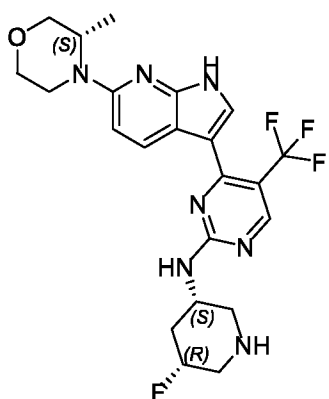


5 Соединение 73 (21,65 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 480,2$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,50 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 74.

10 N-((3S,5R)-5-фторпиридин-3-ил)-4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 74)

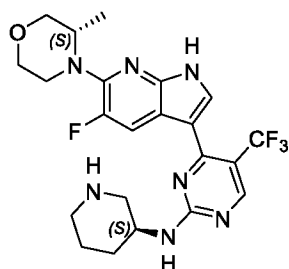


Соединение 74 (4,56 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 480,2$;

15 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,61-8,50 (m, 2H), 7,71 (br s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,26 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

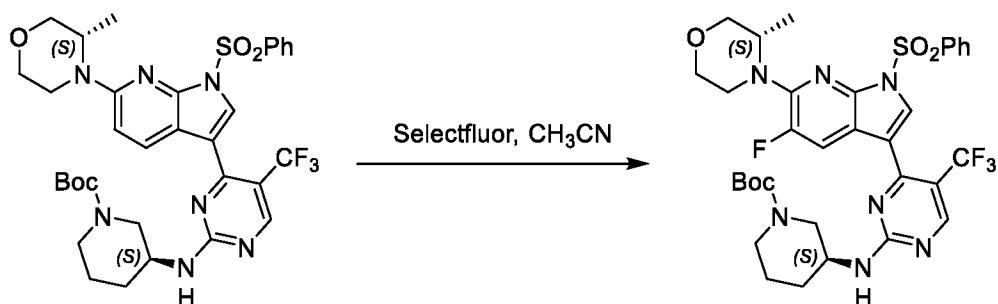
Пример 75.

4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин формиат (соединение 75)



Этап 1:

5 трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор

соединения

10 трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) охлаждают до -20 °С. Затем медленно по каплям добавляют раствор 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторбората) (0,76 г, 2,14 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Температуру поддерживают при ниже -20 °С. Реакционную смесь перемешивают при -20 °С в течение 1 часа. Затем при -20 °С добавляют насыщенный водный раствор сульфита натрия (30 мл) для гашения. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (30 мл * 3). Органические фазы промывают насыщенным раствором соли (30 мл) и сушат с помощью безводного сульфата натрия. Проводят вакуумную фильтрацию и сушку центрифугированием. Неочищенный продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент этилацетата/петролейного эфира от 0 до 50 %) с

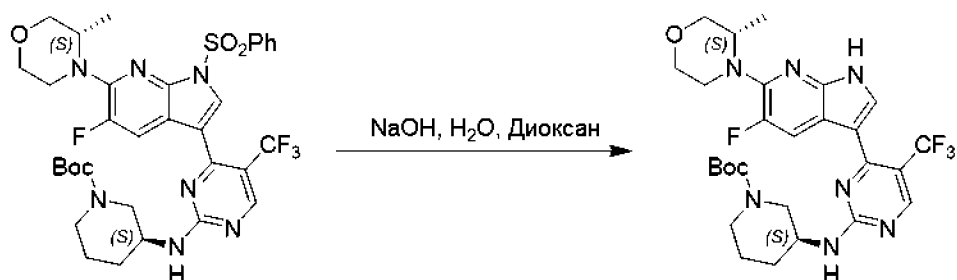
15

20 получением маслянистого соединения трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата

коричневого цвета (60 мг, 0,08 ммоль, выход: 12 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 720,3$.

Этап 2:

трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



5

Водный гидроксид натрия (4 М, 0,21 мл, 0,83 ммоль) добавляют к раствору соединения трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Смесь перемешивают при 100 °С в течение 30 минут.

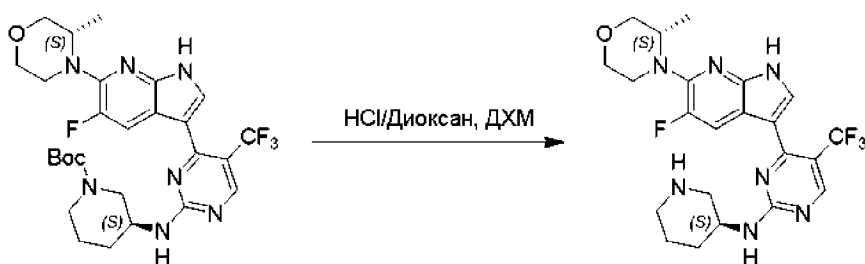
10 Затем добавляют воду (3 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (5 мл * 3). Органические фазы сушат с помощью безводного сульфата натрия. Проводят вакуумную фильтрацию и сушку центрифугированием с получением неочищенного маслянистого соединения

15 трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата коричневого цвета (60 мг). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 580,3$.

Этап

3:

4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



20

Раствор

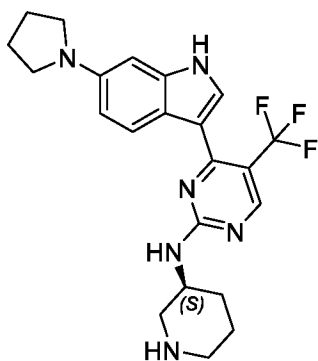
соединения

5 трет-бутил-(S)-3-((4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждают до 0 °С. Добавляют раствор хлористого водорода (4 М, 0,52 мл, 2,08 ммоль) в диоксане. Смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь сушат центрифугированием и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого соединения 4-(5-фтор-6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин белого цвета (формиат, 11,68 мг, 22 мкмоль, выход: 22 %). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 480,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,76-8,32 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,09 (td, $J = 3,2, 6,4$ Гц, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 3,3, 11,2$ Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,25 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,05 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 1,94-1,65 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

15 **Пример 101.**

(S)-N-((пиперидин-3-ил)-4-(6-(пирролидин-1-ил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **101**, соединение 213 в патентной заявке CN 201780057760.8)



20 Твердое соединение желтого цвета 213 (116,75 мг) в патентной заявке CN 201780057760.8 синтезируют с использованием того же способа, что и в Примере 49 патентной заявки CN 201780057760.8; ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 431,2$;

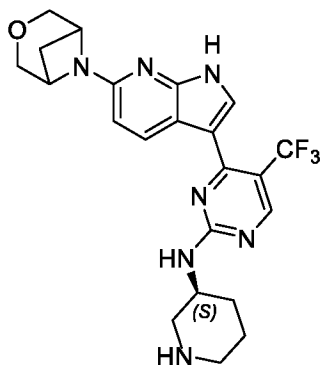
^1H ЯМР: (400 МГц, CD_3OD): δ ч/млн 8,47 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,65 (bs, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30-3,11 (m, 5H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,25-1,86 (m, 6H), 1,78-1,60 (m, 2H).

25 Тот же промежуточный хлорный

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат сочетали с другими субстратами с получением следующих соединений после снятия защиты с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **32**:

5 **Пример 103.**

4-(6-(3-оксо-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин формиат (соединение **103**)

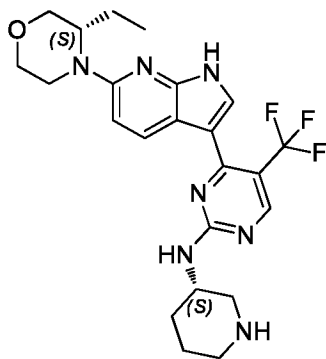


Соединение **103** (33,22 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ =$
10 460,2;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,56 (s, 3H), 7,70 (br s, 1H), 6,50 (br d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,51-4,28 (m, 5H), 3,79 (d, $J = 10,3$ Гц, 2H), 3,55 (br d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,82 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,26-2,03 (m, 2H), 1,97 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 1,92-1,69 (m, 2H).

Пример 104.

15 4-(6-((S)-3-этилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин формиат (соединение **104**)



Соединение **104** (11,72 мг, твердое вещество желтого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ =$

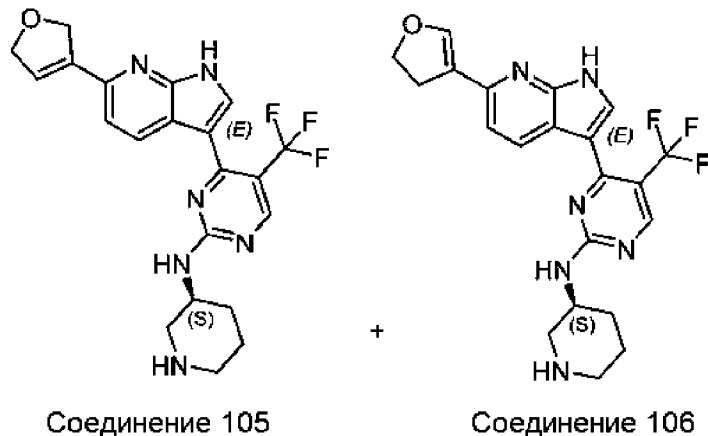
476,2;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,65-8,37 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 6,71 (br d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,15 (br s, 1H), 4,03-3,92 (m, 3H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,49 (br d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3,26 (dt, $J = 3,8, 12,7$ Гц, 2H), 2,93 (br t, $J = 9,8$ Гц, 2H), 2,19 (br s, 1H), 2,03 (br d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Тот же промежуточный хлорный трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат сочетали с другими субстратами (при необходимости дополнительно восстанавливали) с получением следующих соединений с использованием того же способа синтеза, что и для соединения **27**:

Пример 105. Смесь

(S)-4-(6-(2,5-дигидропиран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **105**) и (S)-4-(6-(4,5-дигидропиран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **106**)



Смесь соединения **105** и соединения **106** (2,29 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,2$;

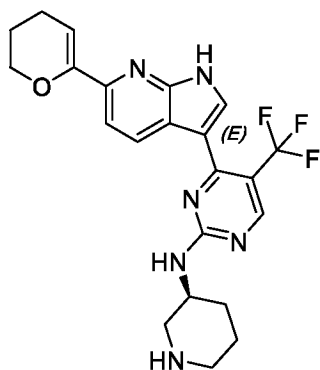
Соединение **105** составляло 60,7 % по ВЭЖХ. Соединение **106** составляло 38,2 % по ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ч/млн 8,79-8,40 (m, 2H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,76-6,79 (m, 2H), 5,04 (br s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,50 (t, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,21-3,82 (m, 2H), 3,24 (br s, 1H),

3,12-2,99 (m, 2H), 2,83 (br d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,67 (br d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 1,47 (br d, $J = 8,5$ Гц, 2H).

Пример 109.

5 (S)-4-(6-(3,4-дигидропиран-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(пиперидин-3-ил)-5-(три фторметил)пиримидин-2-амин (соединение 109)

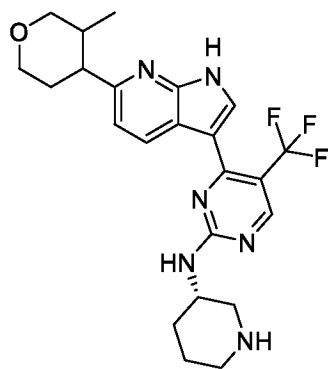


Соединение 109 (5,20 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 445,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 12,78-11,84 (m, 1H), 8,64-8,51 (m, 1H), 8,78 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,91 (br d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,80 (br t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 17,7, 8,4$ Гц, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,24-4,11 (m, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,07 (br t, $J = 10,9$ Гц, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,45 (br s, 2H).

Пример 110.

4-(6-(3-метилтетрагидропиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((S)-пиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин формиат (соединение 110)



15

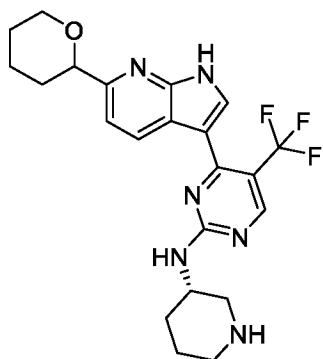
Соединение 110 (6,08 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 461,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,90-8,40 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,08 (dd, $J = 4,1, 11,4$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J = 4,4, 11,4$ Гц, 1H), 3,65-3,43 (m, 2H),

3,29-3,16 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 10,5$ Гц, 2H), 2,66 (dt, $J = 3,5, 11,4$ Гц, 1H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,04 (dd, $J = 4,4, 12,7$ Гц, 2H), 1,78 (m, 3H), 0,67 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 111.

5 N-((S)-пиперидин-3-ил)-4-(6-(тетрагидрофуран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(три фторметил)пиримидин-2-амин (соединение **111**)

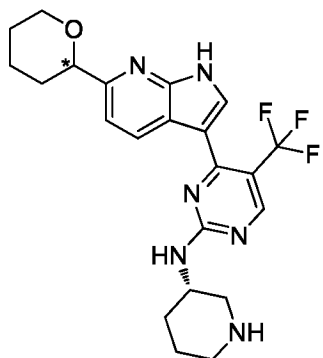


Соединение **111** (21,20 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 447,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,96-8,62 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 4,29-3,98 (m, 2H), 3,72 (dt, $J = 2,6, 11,5$ Гц, 1H), 3,26 (dd, $J = 3,4, 12,0$ Гц, 1H), 2,97 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,26-1,93 (m, 3H), 1,88-1,59 (m, 7H).

Соединение **111** разделяют с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, и фаза В представляет собой 0,1%-ный гидроксид аммония/метанол; фаза В поддерживается на уровне 40 %; скорость потока: 80 миллилитров/минуту) с получением целевого соединения **112** и соединения **113**.

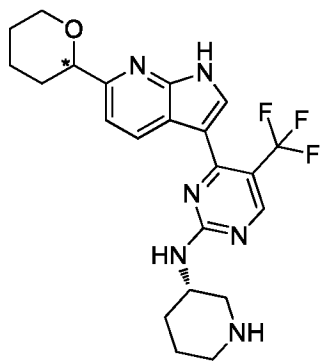
Пример 112. Хиральный мономер (соединение **112**), имеющий короткое время появления после хирального разделения соединения **111**.



Соединение **112** (1,15 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 447,3$; анализ СФХ (колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/этанол; градиенты: фаза В составляет от 5 % до 40 % в течение 4 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 0,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 1,5 минуты, скорость потока: 2,8 миллилитров/минуту): ВУ = 3,598 мин, эи = 100 %;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,96-8,62 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 4,29-3,98 (m, 2H), 3,72 (dt, $J = 2,6, 11,5$ Гц, 1H), 3,26 (dd, $J = 3,4, 12,0$ Гц, 1H), 2,97 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,26-1,93 (m, 3H), 1,88-1,59 (m, 7H).

10 **Пример 113.** Хиральный мономер (соединение **113**), имеющий длительное время появления после хирального разделения соединения **111**.

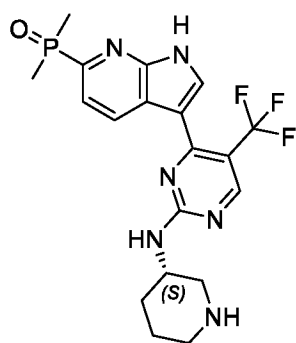


Соединение **113** (1,25 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 447,3$; анализ СФХ (колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А представляет собой диоксид углерода, а фаза В представляет собой 0,05%-ный диэтиламин/этанол; градиенты: фаза В составляет от 5 % до 40 % в течение 4 минут, 40%-ная фаза В выдерживается 0,5 минуты, 5%-ная фаза В выдерживается 1,5 минуты, скорость потока: 2,8 миллилитров/минуту): ВУ = 4,426 мин, эи = 98,80 %;

20 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,96-8,62 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,64-4,46 (m, 1H), 4,29-3,98 (m, 2H), 3,72 (dt, $J = 2,6, 11,5$ Гц, 1H), 3,26 (dd, $J = 3,4, 12,0$ Гц, 1H), 2,97 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,71-2,54 (m, 2H), 2,26-1,93 (m, 3H), 1,88-1,59 (m, 7H).

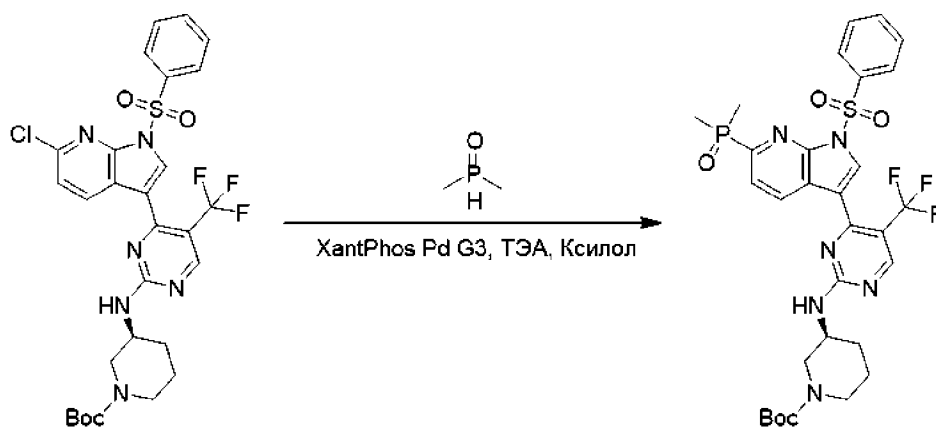
Пример 114.

(S)-диметил-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фосфиноксида формиат (соединение **114**)



Этап 1:

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиат



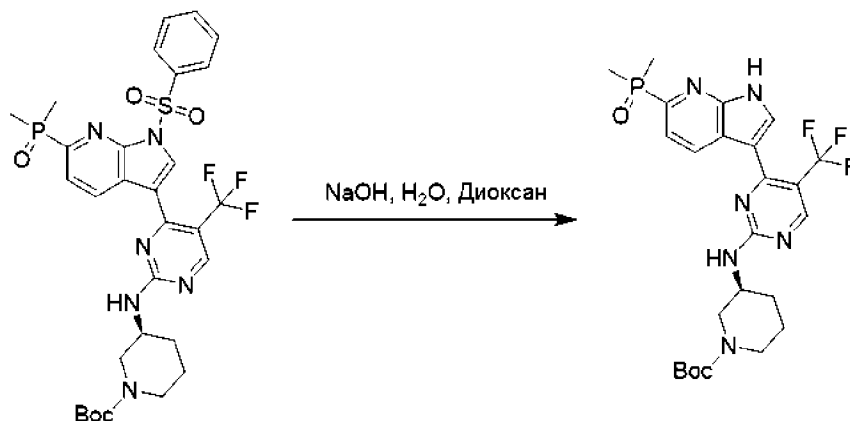
5

Трет-бутил-(S)-3-((4-(6-хлор-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиат (150 мг, 0,24 ммоль), аддукт метансульфоната[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфин)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) и дихлорметана (24 мг, 24 мкмоль), триэтиламин (119 мг, 1,18 ммоль) и диметилфосфиноксид (36 мг, 0,47 ммоль) добавляют к ксилолу (1500 мкл) в перчаточном боксе. Затем смесь перемешивают при 145 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат сушат центрифугированием. Остатки очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, градиент тетрагидрофурана/петролейного эфира от 1 % до 20 %) с получением неочищенного твердого соединения трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиата белого цвета (165 мг). ЖХМС (ЭИ): $[M-100+H]^+ = 579,2$.

15

Этап 2:

трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиат



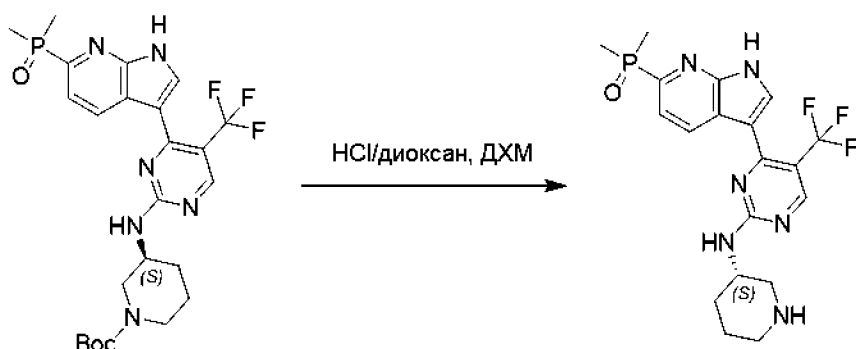
К

раствору

5 трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиата (165 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1650 мкл) добавляют водный гидроксид натрия (4 М, 304 мкл, 1,22 ммоль). Затем смесь перемешивают при 50 °С в течение 16 часов. 1,4-диоксан сушат центрифугированием. Проводят экстракцию этилацетатом (2 мл * 2). Органические фазы
 10 сушат с помощью безводного сульфата натрия и затем фильтруют. Фильтрат сушат центрифугированием с получением неочищенного твердого продукта трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиата белого цвета (130 мг). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 539,2$.

15 Этап 3:

(S)-диметил-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фосфиноксида формиат



Раствор хлороводорода/диоксана (4 М, 200 мкл, 0,80 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил-(S)-3-((4-(6-(диметилфосфорил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-формиата (130 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (1500 мкл). Затем смешанный раствор перемешивают при 50 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор сушат центрифугированием и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества (S)-диметил-(3-(2-(пиперидин-3-амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фосфиноксида белого цвета (формиат, 21,69 мг, 49 мкмоль, выход: 26 %).

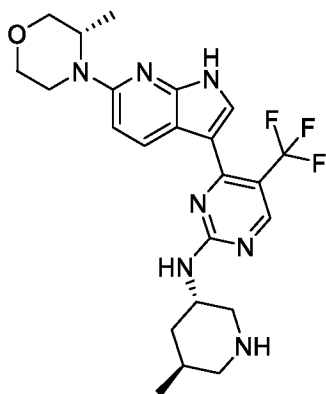
ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 438,9$;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ч/млн 9,16-8,89 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (br s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 5,5, 7,8 Гц, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,65-3,44 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,00 (br t, *J* = 10,3 Гц, 2H), 2,19 (br s, 1H), 2,09 (br d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 1,86 (d, *J* = 13,6 Гц, 8H).

(S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин используют в качестве исходного материала и подвергают взаимодействию с соответствующим амином для синтеза соответствующего соединения:

Пример 115.

4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-((3S,5S)-5-метилпиперидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **115**)



Соединение **115** (19,05 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХМС (ЭИ): $[M+H]^+ = 476,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,58 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,03 (dd, $J = 3,0, 11,3$ Гц, 1H), 3,91-3,78 (m, 3H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 2,8, 13,1$ Гц, 1H), 2,69 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,29 (br s, 1H), 2,13 (br d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,24 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример эффективности 1: Испытание *in vitro* на ферментативную ингибирующую активность соединений ЦЗК7, ЦЗК2, ЦЗК9 и ЦЗК12

Испытание проводили в 384-луночном планшете с U-образным дном (Corning, 4512#) при температуре реакции 27 °С. ЦЗК7/Циклин Н разбавляли тестовым буферным раствором (20 мМ MES pH6.75, 0,01%-ный Tween20, 50 мкг/мл БСА, 6 мМ MgCl_2) для получения соответствующего раствора фермента с 2,4-кратной концентрацией. ЦЗК2/Циклин Е1 разбавляли тестовым буферным раствором (20 мМ MES pH6.75, 0,01%-ный Tween20, 50 мкг/мл БСА, 6 мМ MgCl_2) для получения соответствующего раствора фермента с 2,4-кратной концентрацией. ЦЗК9/Циклин Т1 разбавляли тестовым буферным раствором (20 мМ MES pH6.75, 0,01%-ный Tween20, 50 мкг/мл БСА, 10 мМ MgCl_2) для получения соответствующего раствора фермента с 2,4-кратной концентрацией. ЦЗК12/Циклин К разбавляли тестовым буферным раствором (80 мМ MES pH6.5, 0,01%-ный Tween20, 50 мкг/мл БСА, 10 мМ MgCl_2) для получения соответствующего раствора фермента с 2,4-кратной концентрацией. Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 10 мМ. При использовании соединения разбавляли ДМСО до 10 концентрационных градиентов, находящихся в диапазоне от 25 нМ до 500 мкМ, которые соответственно разбавляли в 8,3 раза тестируемым буферным раствором для получения растворов соединений с 6-кратной концентрацией. Полипептидный субстрат и АТФ разводили в тестовом буферном растворе для получения смешанного раствора полипептидного субстрата и АТФ с 2,4-кратной

концентрацией. 2 мкл раствора тестируемого соединения смешивали с 5 мкл раствора фермента. После инкубации в течение 10 мин добавляли 5 мкл смешанного раствора полипептидного субстрата и АТФ. После инкубации при 27 °С в течение 180 мин к каждому образцу добавляли 4 мкл ЭДТА с концентрацией 120 мМ для остановки реакции. Тестовый 5 буферный раствор, содержащий 20 мкМ стауроспорина, заменял раствор соединения в качестве 100%-ного ингибирующего контроля, ДМСО заменял раствор соединения в качестве 0%-ного ингибирующего контроля, и каждое испытание включало по меньшей мере 2 параллельных контроля. В частности, комплекс ЦЗК7/циклин Н/МАТ1 (6 нМ) и пептидный субстрат «5-FAMCDK7 tide» (2 мкМ, синтетический меченный флуорофором пептид, 10 имеющий следующую последовательность: 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK, в которой «5-FAM» относится к 5-карбоксифлуоресцеину) использовали для испытания на ингибирование ЦЗК7. Комплекс ЦЗК9/циклин Т1 (8 нМ) и пептидный субстрат «5-FAM-CDK9tide» (2 мкМ, синтетический меченный флуорофором пептид, имеющий следующую последовательность: 5-FAM-GSRTPMY-NH₂, в которой 5-FAM имеет значение, 15 определенное выше, а NH₂ представляет собой С-концевой амид) использовали для испытания на ингибирование ЦЗК9. Комплекс ЦЗК12(ак686-1082)/циклин К (50 нМ) и «5-FAM-CDK9tide» (2 мкМ), как определено выше, использовали для испытания на ингибирование ЦЗК12. Комплекс ЦЗК2/циклин Е1 (0,5 нМ) и «5-FAM-CDK7tide» (2 мкМ), как определено выше, использовали для испытания на ингибирование ЦЗК2.

20 Электрофоретическое разделение проводили на Caliper EZ Reader II с помощью флуорогенного субстрата и фосфорилированного продукта для анализа реакционной смеси. Данные были рассчитаны с использованием GraphPad Prism версии 6.0. Значения IC₅₀ корректировали с помощью модели нелинейной регрессии с использованием кривой доза-реакция.

25 Эти результаты испытаний IC₅₀ приведены ниже в Таблице 1:

Таблица 1.

№ соединения	ЦЗК7 IC ₅₀ (нМ)	ЦЗК2 IC ₅₀ (нМ)	ЦЗК9 IC ₅₀ (нМ)	ЦЗК12 IC ₅₀ (нМ)
1	13,38	3023	1184	1461
2	10,36	4381	1035	1838

№ соединения	ЦЗК7 IC50 (нМ)	ЦЗК2 IC50 (нМ)	ЦЗК9 IC50 (нМ)	ЦЗК12 IC50 (нМ)
3	17,4	2677	722,3	678,9
4	17,36	1482	681,9	733,2
5	12,11	2253	906,8	1022
6	10,36	4381	1035	1838
7	24,26	4504	3253	2061
8	40,26	17485	15941	9316
9	28,72	7292	4527	1270
10	26,96	2093	4010	822,9
11	27,8	6448	4226	1952
12	17,37	3792	2790	1170
13	7,051	2672	3429	2641
14	7,105	3288	1669	555,4
15	16,49	4149	3320	1116
16	10,84	2881	3582	1226
17	20	5475	4254	1628
18	9,47	6562	2874	2286
19	158,8	>10000	>10000	8718
20	8,425	3275	2974	765,2
21	8,806	4330	2978	818,1
22	7,052	3046	2863	783
23	13,06	4311	2610	782,9
24	17,39	8497	5253	1973
25	6,503	1037	402,3	276,8

№ соединения	ЦЗК7 IC50 (нМ)	ЦЗК2 IC50 (нМ)	ЦЗК9 IC50 (нМ)	ЦЗК12 IC50 (нМ)
26	9,503	>10000	>10000	>10000
27	2,171	1120	1500	417,7
28	6,956	3470	3628	1096
29	7,084	1263	2480	855,2
30	10,52	3262	9531	2151
31	8,128	968	1484	517,2
32	19,94	3627	6515	3432
33	46,78	3232	4425	2007
34	40,25	1270	1663	1092
43	82,85	>10000	>10000	>10000
44	131	>10000	3646	4457
60	8,79	>10000	8072	>10000
69	28,35	47146	>50000	49097
70	41,19	37615	>50000	48963
71	31,67	9302	>50000	6678
72	17,63	3351	1823	2545
73	11,49	4292	3346	3381
74	10,15	27277	>50000	11950
75	8,5	2383	5929	3338
101	28,46	>10000	4615	1600
103	7,258	2826	3683	1389
104	5,854	1552	2751	772,8
Смесь 105 и	2,704	1028	1783	530,5

№ соединения	ЦЗК7 IC50 (нМ)	ЦЗК2 IC50 (нМ)	ЦЗК9 IC50 (нМ)	ЦЗК12 IC50 (нМ)
106				
107	6,399	1509	1444	567,2
108	4,355	946,9	1412	512,2
109	5,621	2150	2872	999,5
110	3,478	2183	4263	1614
112	5,816	---	---	---
113	4,759	---	---	---
114	6,729	1723	2468	1210
115	9,523	19524	27675	12873
Стауроспорин	796,6	32,5	377,3	3164

Примечание: --- указывает на то, что испытание не проведено.

Из приведенной выше таблицы видно, что посредством скрининга биологической активности *in vitro* стауроспорин используют в качестве эталонного вещества, и соединение по настоящему изобретению обладает хорошей ингибирующей способностью и селективностью в отношении киназы ЦЗК7. Некоторые соединения намного лучше, чем структурно близкое соединение 213 (Пример 101) в патентной заявке CN 201780057760.8, и ожидается, что они будут усовершенствованы в качестве лекарственных средств для регулирования активности киназы ЦЗК7 или лечения заболеваний, связанных с ЦЗК7.

Пример эффективности 2: Обнаружение биоактивности клеток

Трипсинизацию проводили на клетках A2780 и HCC70. Суспензию клеток соответственно переносили в центрифужные пробирки объемом 15 мл и центрифугировали при 800 об/мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость отбрасывали. Выполняли повторное суспендирование в свежей культуральной среде (RPMI 1640+10%-ная ФБС). После подсчета клетки инокулировали по 2000/лунку в 384-луночный планшет (50 мкл культуральной среды 1640+10%-ную ФБС добавляли в 2-23-ю строки 384-луночного планшета, и 50 мкл ФСБД добавляли в окружающие лунки). Инкубацию в инкубаторе (37 °С,

5 % CO₂) проводили в течение ночи.

Соединение добавляли в луночный планшет на следующий день. Соединение имело самую высокую концентрацию 10 мкМ и было разбавлено в соотношении 1:4 до образования 9 концентраций. Положительное соединение Паклитаксель имело самую высокую концентрацию 1 мкМ и было разбавлено в соотношении 1:3 для получения 9 концентраций. Содержание ДМСО в каждой лунке было унифицировано до 0,2 %. Клеточный планшет центрифугировали при 800 об/мин в течение 30 секунд. Инкубацию в инкубаторе (37 °С, 5 % CO₂) проводили в течение 72 часов. На четвертый день был приготовлен реагент Cyquant (3X) в соответствии с инструкциями набора. Каждый 384-луночный планшет готовили в следующих пропорциях: ФСБД: 11,568 мл, окраска нуклеиновой кислотой CyQuant® Direct: 72 мкл, подавитель фона CyQuant® Direct: 360 мкл. Планшеты были равномерно перемешаны и помещены для применения в режиме ожидания при комнатной температуре. Клеточный планшет вынимали и помещали на 30 мин при комнатной температуре для уравнивания. 25 мкл реагента Cyquant (3X) вносили в клетки каждой лунки 384-луночных планшетов с помощью многокапельного дозатора. Инкубацию проводили при 37 °С в течение 60 и более минут. Планшеты были считаны с помощью Asimem (Asimem был настроен на длину волны возбуждения 488 нм). Результаты IC50 анализировали с помощью XLFIT5 компании IDBS.

Результаты этих испытаний приведены ниже в Таблице 2.

Таблица 2.

№ соединения	НСС70 IC50 (нМ)	A2780 IC50 (нМ)
1	14	14
2	15	16
3	7,9	12
4	6,1	8
5	19	17
6	6,7	22
7	28	21,91

№ соединения	HCC70 IC50 (нМ)	A2780 IC50 (нМ)
8	16	19,13
9	44	36,34
10	102	108,69
11	48	41,17
12	69	90,1
13	29	35,2
14	24	11
15	12	10
16	13	11
17	102	212
18	6,7	7,2
19	220	185
20	13,7	8,3
21	27,8	19
22	10,7	4,7
23	19,9	8,8
24	72	110
25	11	7,9
26	52	30
27	30	5,1
28	7,7	7,8
29	3,1	2,1
30	20	5,6

№ соединения	HCC70 IC50 (нМ)	A2780 IC50 (нМ)
31	5,8	4,1
32	24	6,3
33	12	2,4
34	15	3,3
43	6068	---
44	684	253
60	475	36
69	642	---
70	484	146
71	390	547
72	21	2,8
73	35	6,2
74	199	177
75	9,2	7,4
101	232	157
103	22,3	18,2
104	4,97	5,37
Смесь 105 и 106	6,30	10,27
107	6,77	6,27
108	3,8	3,9
109	3,98	5,61
110	38,6	38,6
114	18,1	17,6

№ соединения	HCC70 IC50 (нМ)	A2780 IC50 (нМ)
115	42,0	45,5

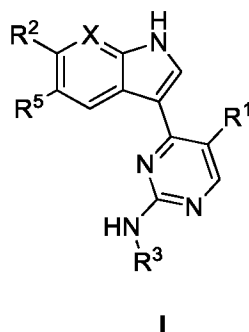
Примечание: --- указывает на то, что испытание не проведено.

Из Таблицы 2 видно, что соединение по настоящему изобретению оказывает хорошее ингибирующее действие на клетки рака молочной железы человека HCC70 и клетки карциномы яичника A2780. Активность некоторых соединений в десятки раз лучше, чем у структурно наиболее близкого соединения 213 (Пример 101) в патентной заявке CN201780057760.8.

Хотя конкретные осуществления настоящего изобретения описаны выше, специалисту в данной области техники должно быть понятно, что эти примеры являются только примерами, и в эти осуществления могут быть внесены различные модификации или поправки без отклонения от принципа и сущности настоящего изобретения. Таким образом, объем охраны настоящего изобретения ограничен прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват
5 любого из вышеперечисленных:

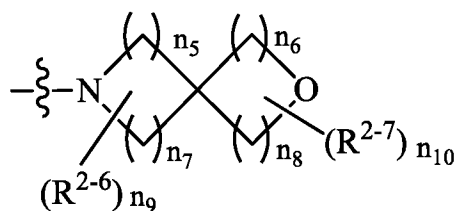
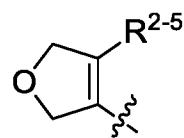
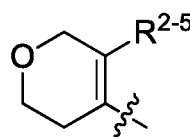
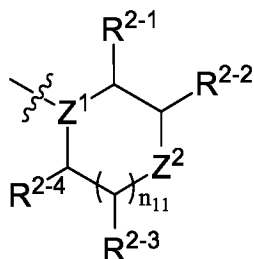


R¹ представляет собой CF₃, F, Cl, Br или CN;

R⁵ представляет собой H или галоген;

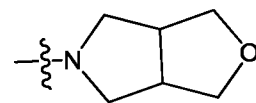
X представляет собой N;

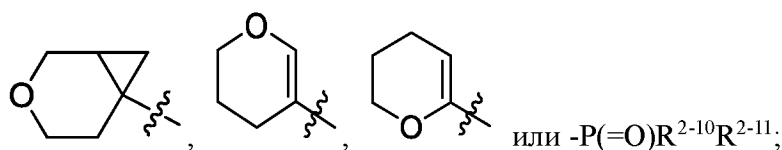
10 R² представляет собой



, «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O», «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O», замещенный одним или более R²⁻⁸, «4-12-членный гетероциклический алкил,

содержащий 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R²⁻⁹,





Z^1 представляет собой N или CH; Z^2 представляет собой O или $S(=O)_2$, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , и R^{2-4} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил или « C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогенами», или R^{2-1} присоединен к R^{2-2} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-3} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-4} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, или R^{2-2} присоединен к R^{2-3} с образованием $-(CH_2)_m$ -структуры, и m равен 1, 2 или 3; n_{11} равен 1 или 2;

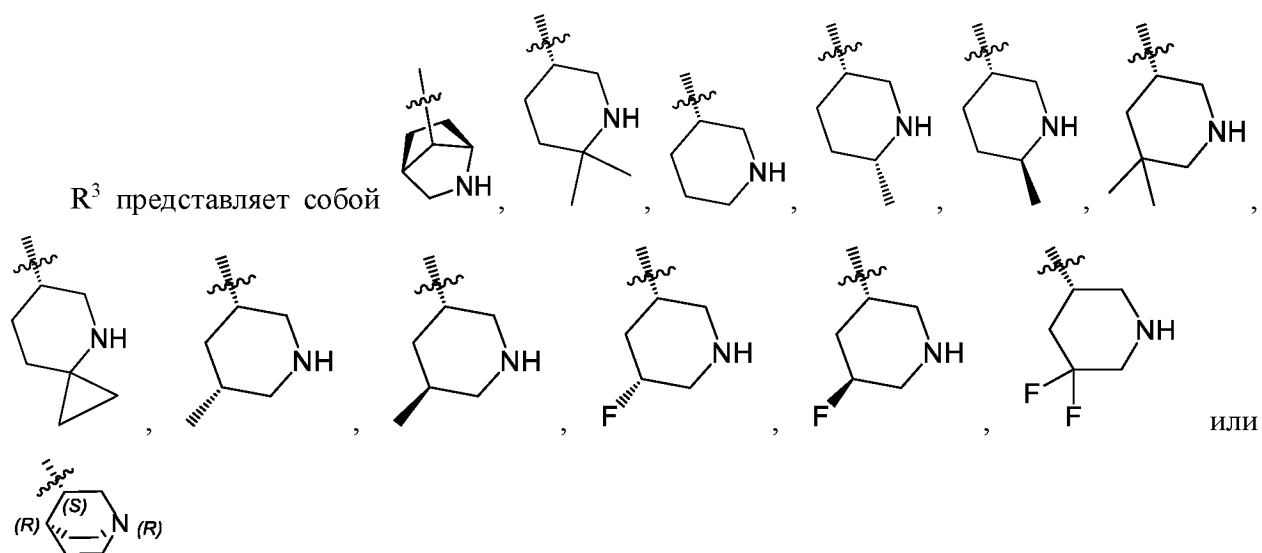
каждый R^{2-5} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил;

n_5 , n_6 , n_7 и n_8 независимо равны 0, 1, 2 или 3, n_5 и n_7 не равны 0 одновременно, n_6 и n_8 не равны 0 одновременно, и R^{2-6} и R^{2-7} независимо представляют собой NH_2 или C_1 - C_6 -алкил; n_9 и n_{10} независимо равны 0, 1 или 2;

каждый R^{2-8} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

каждый R^{2-9} независимо представляет собой OH, CN, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более OH, или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N»;

R^{2-10} и R^{2-11} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил; и

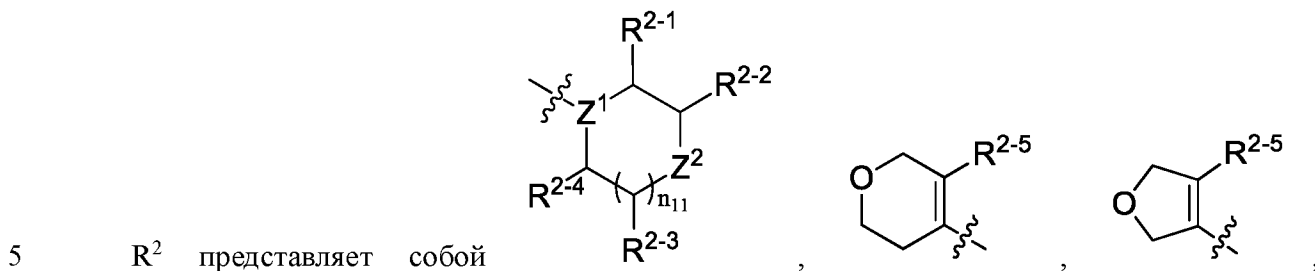


20 2. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по п. 1, где R¹ представляет собой CF₃, F, Cl, Br или CN;

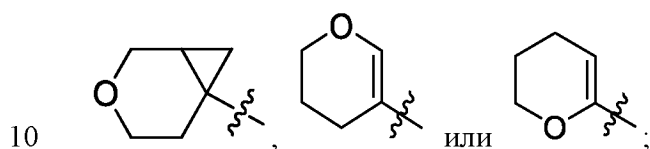
R⁵ представляет собой H или галоген;

X представляет собой N;



, «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O», «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O», замещенный одним или более R²⁻⁸, «4-12-членный гетероциклический алкил,

содержащий 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R²⁻⁹,



Z¹ представляет собой N или CH; Z² представляет собой O или S(=O)₂, R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³, и R²⁻⁴ независимо представляют собой H, C₁-C₆-алкил или «C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогенами», или R²⁻¹ присоединен к R²⁻² с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻⁴ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻² присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, и m равен 1, 2 или 3; n₁₁ равен 1 или 2;

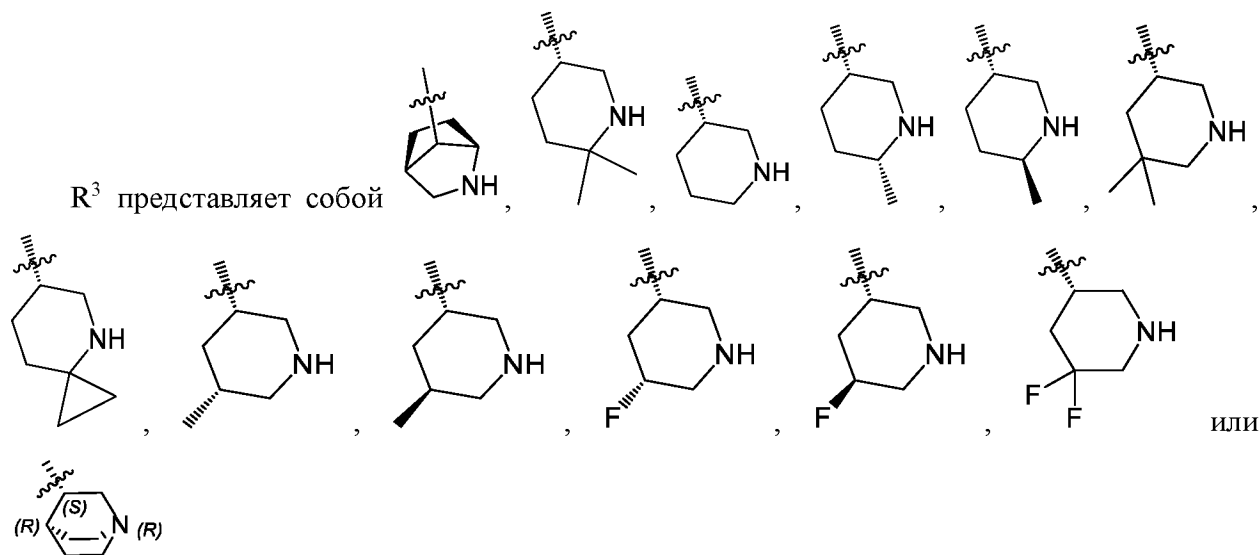
каждый R²⁻⁵ независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

n₅, n₆, n₇ и n₈ независимо равны 0, 1, 2 или 3, n₅ и n₇ не равны 0 одновременно, n₆ и n₈ не равны 0 одновременно, и R²⁻⁶ и R²⁻⁷ независимо представляют собой NH₂ или C₁-C₆-алкил; n₉

и n_{10} независимо равны 0, 1 или 2;

каждый R^{2-8} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил;

каждый R^{2-9} независимо представляет собой OH, CN, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более OH, или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N»; и



3. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-2, где в R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил в « C_1-C_6 -алкиле, замещенном одним или более галогенами» независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

в R^{2-5} , R^{2-6} , R^{2-7} и R^{2-8} C_1-C_6 -алкил независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил; и

в R^{2-9} C_1-C_6 -алкил или C_1-C_6 -алкил в « C_1-C_6 -алкиле, замещенном одним или более OH» независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

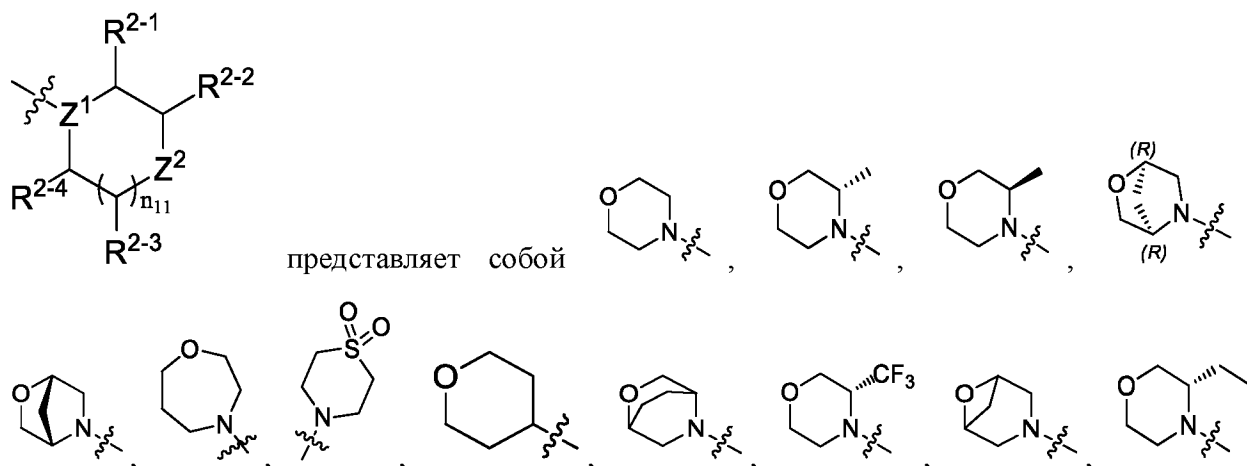
4. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-3, где в R^2 «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» в «4-12-членном гетероциклическом алкиле, содержащем от 1 до 4 гетероатомов O,

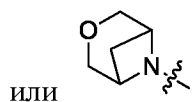
замещенном одним или более R^{2-8} » представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий 1 гетероатом O», предпочтительно тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

5. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-4, где в R^2 «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов N», замещенный одним или более R^{2-9} , представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов N», замещенный 1 или 2 R^{2-9} , предпочтительно азетидинил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} , пирролидинил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} , пиперидил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} , или «пиперазинил, замещенный 1 или 2 R^{2-9} », и R^{2-9} определен в п. 1 или 2.

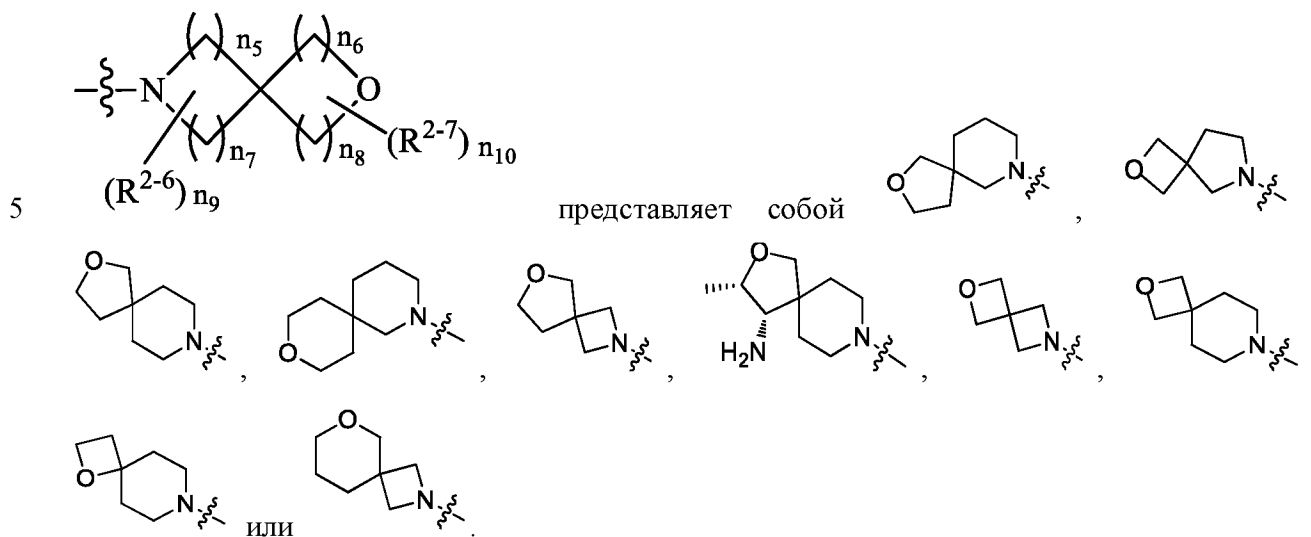
6. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-5, где в R^{2-9} «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из одного или более из O, S и N» представляет собой «4-6-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов O», предпочтительно оксетанил.

7. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-6, где в R^2

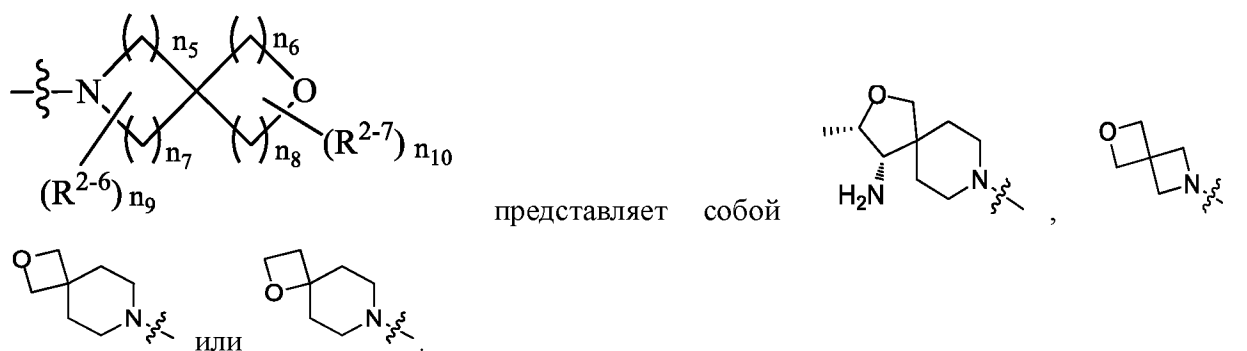




8. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-7, где в R^2



10 9. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-8, где в R^2

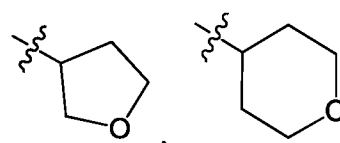


15 10. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-9, где в R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил в « C_1 - C_6 -алкиле, замещенном одним или более галогенами» независимо представляет собой метил или этил.

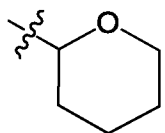
11. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически

приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-10, где в R^{2-5} , R^{2-6} , R^{2-7} и R^{2-8} C_1 - C_6 -алкил независимо представляет собой метил.

12. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-11, где в R^2 «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» или «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов O» в «4-12-членном гетероциклическом алкиле, содержащем от 1 до 4 гетероатомов O»,

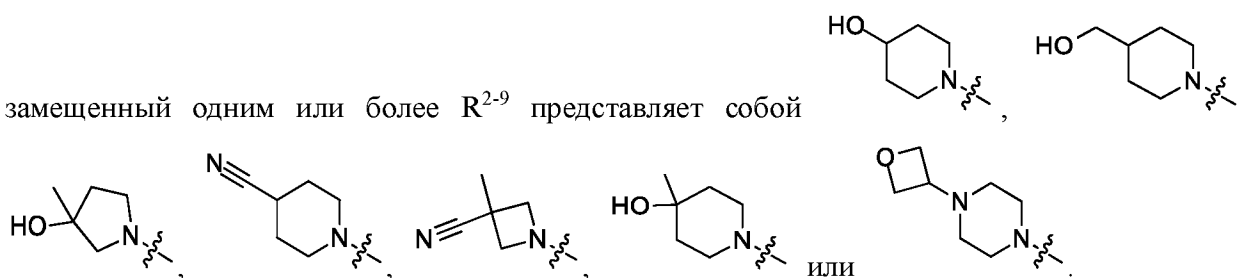


10 замещенном одним или более R^{2-8} , представляет собой



13. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-12, где в R^2 «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов N»,

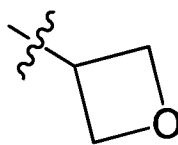
замещенный одним или более R^{2-9} представляет собой



14. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-13, где в R^{2-9} C_1 - C_6 -алкил или « C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более OH» представляет собой метил или «метил, замещенный одним или более OH».

15. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват

любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-14, где в R²⁻⁹ «4-12-членный гетероциклический алкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из



одного или более из O, S и N» представляет собой

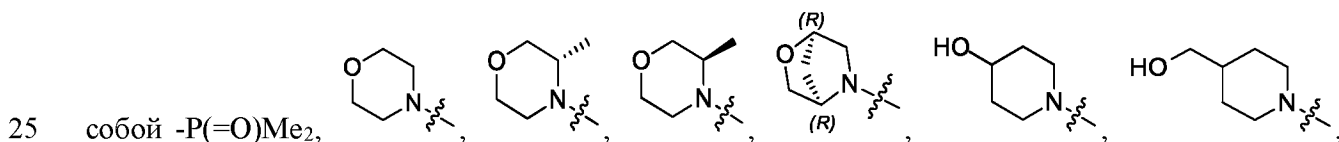
16. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-15, где R¹ представляет собой CF₃.

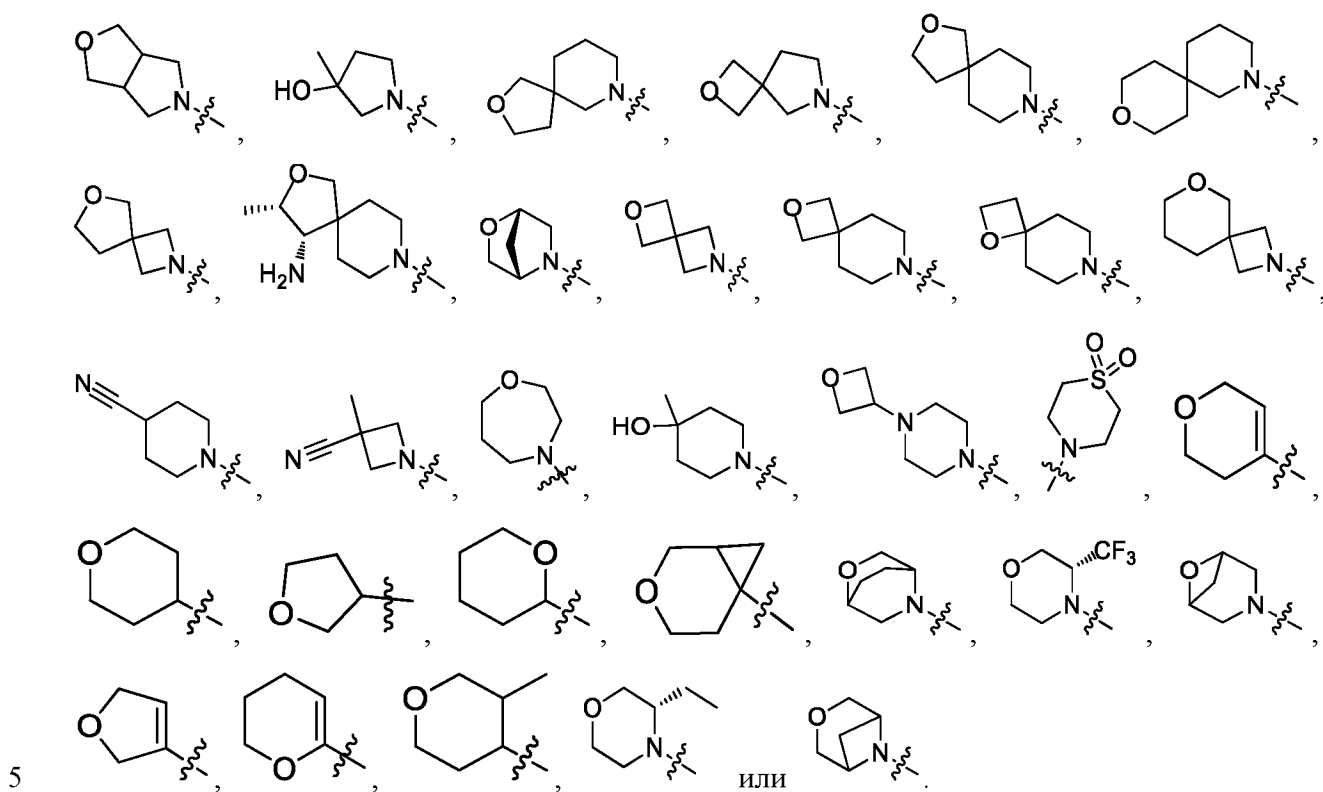
17. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-16, где R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³ и R²⁻⁴ независимо представляют собой H или C₁-C₆-алкил, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻¹ присоединен к R²⁻⁴ с образованием -(CH₂)_m-структуры, или R²⁻² присоединен к R²⁻³ с образованием -(CH₂)_m-структуры.

18. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-17, где n₅ равен 1 или 2, n₇ равен 1, 2 или 3, n₆ равен 0, 1 или 2, и n₈ равен 0, 1, 2 или 3.

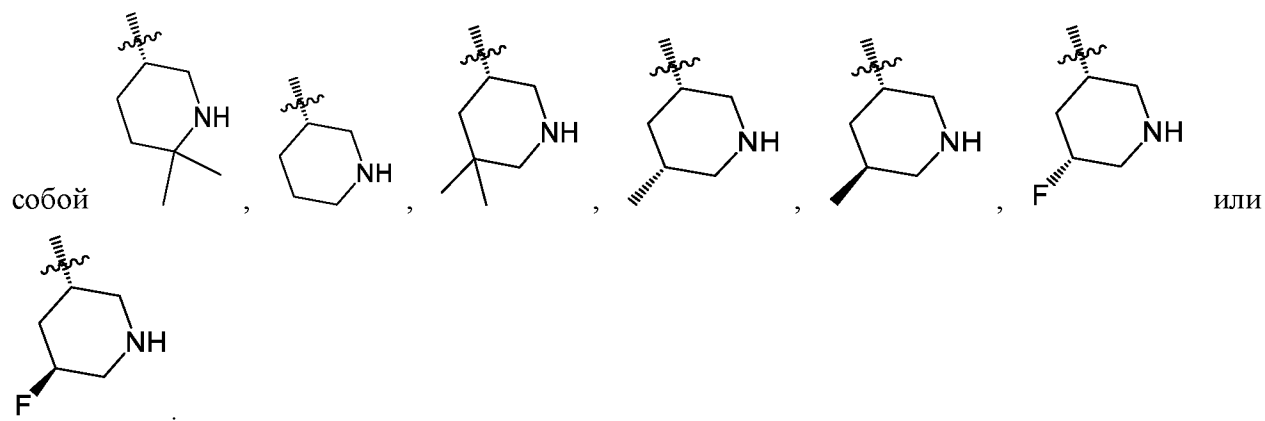
19. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-18, где n₉ равен 0, и n₁₀ равен 0, 1 или 2.

20. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-19, где R² представляет

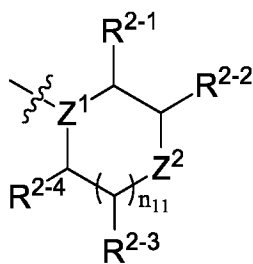




21. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-20, где R³ представляет

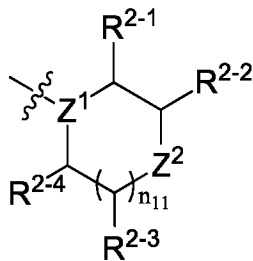


22. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-21, где в



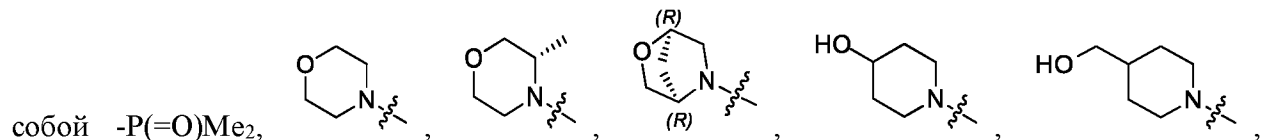
5 Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой $S(=O)_2$, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил; или Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой O, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, или R^{2-1} присоединен к R^{2-3} с образованием $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2$ -структуры, или R^{2-2} присоединен к R^{2-3} с образованием $-CH_2-$ структуры; или Z^1 представляет собой CH, Z^2 представляет собой O, и все R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} представляют собой H.

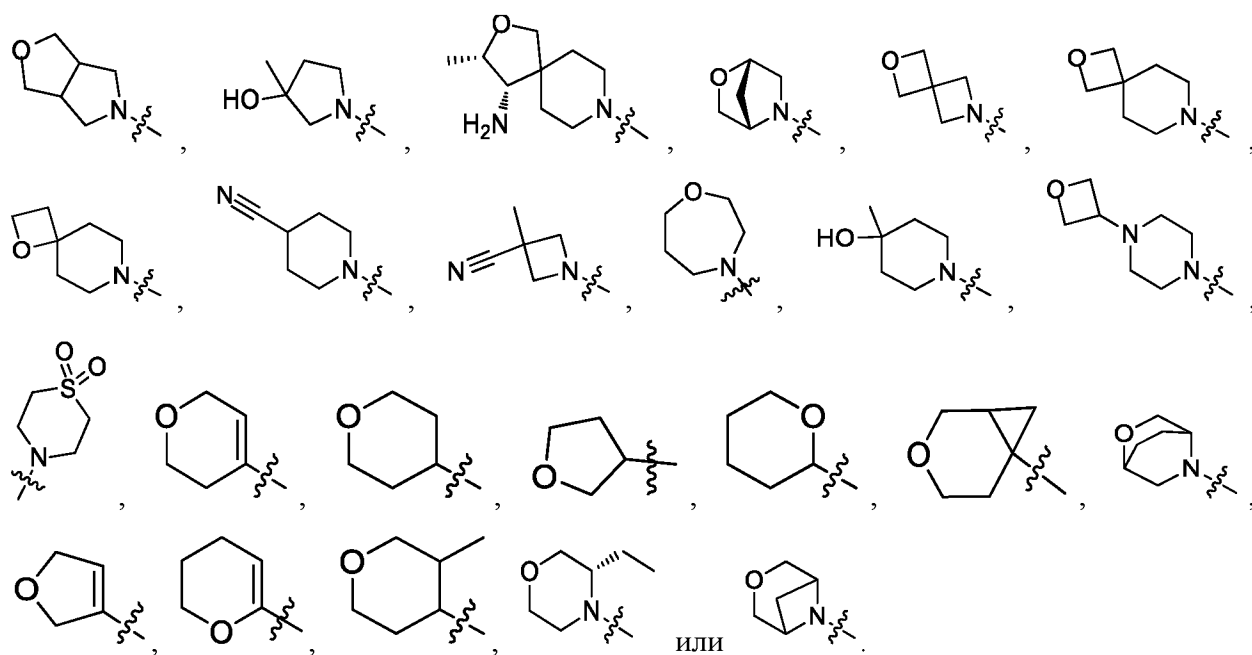
23. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-22, где в



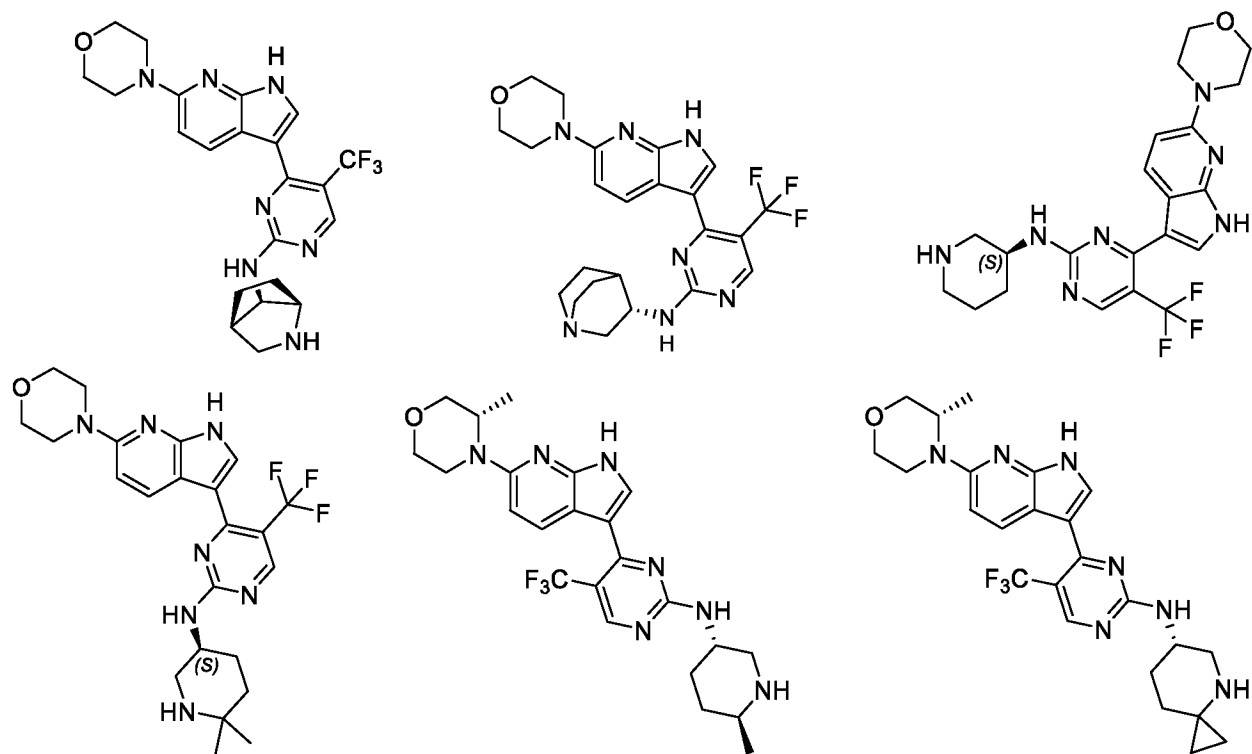
10 Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой $S(=O)_2$, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} независимо представляют собой H, и n_{11} равен 0; или Z^1 представляет собой N, Z^2 представляет собой O, R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил, или R^{2-1} присоединен к R^{2-3} с образованием $-CH_2-$ или $-(CH_2)_2$ -структуры, или R^{2-1} присоединен к R^{2-4} с образованием $-CH_2-$ структуры, и n_{11} равен 0 или 1; или Z^1 представляет собой CH, Z^2 представляет собой O, и все R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} и R^{2-4} представляют собой H, и n_{11} равен 0.

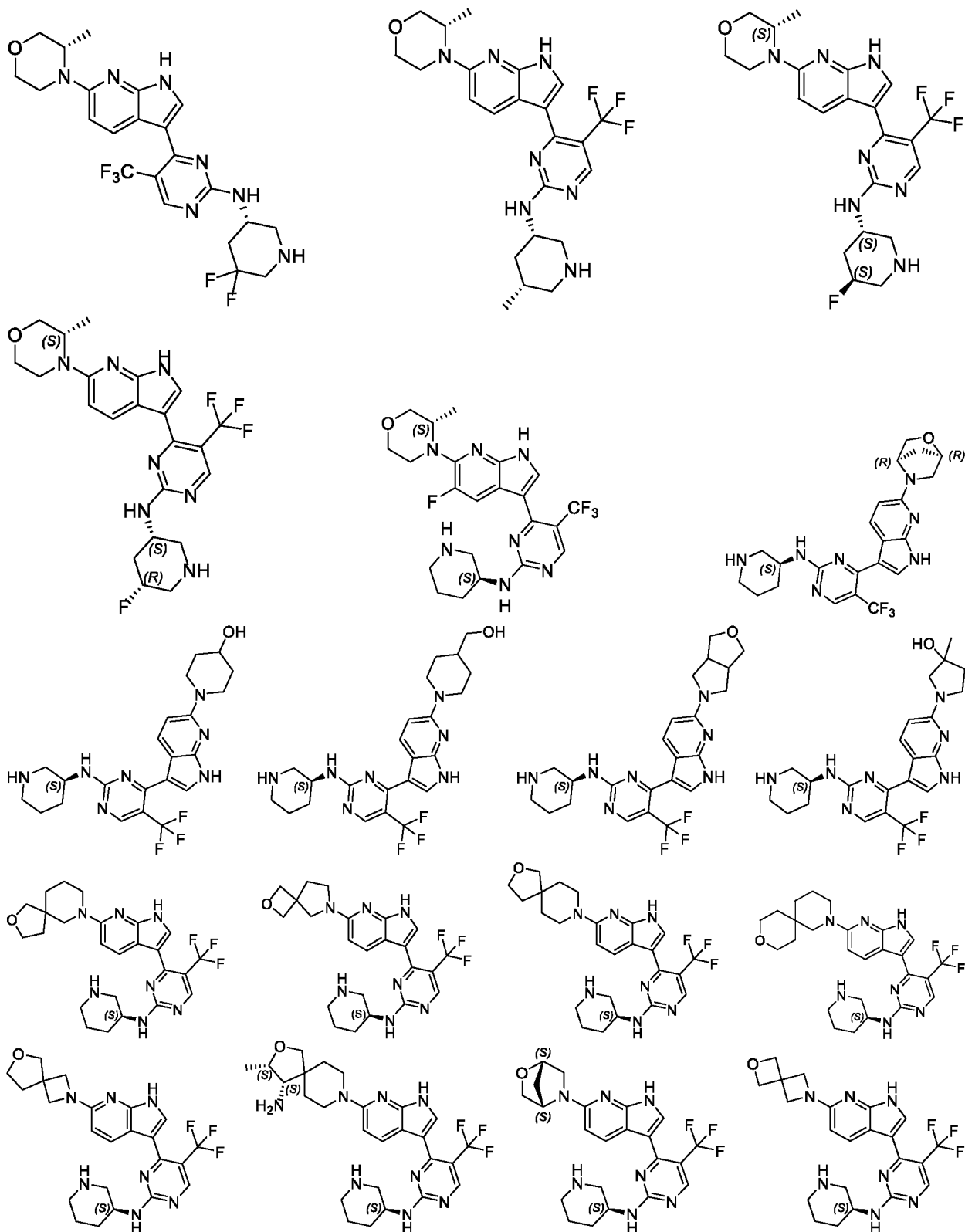
24. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-23, где R^2 представляет



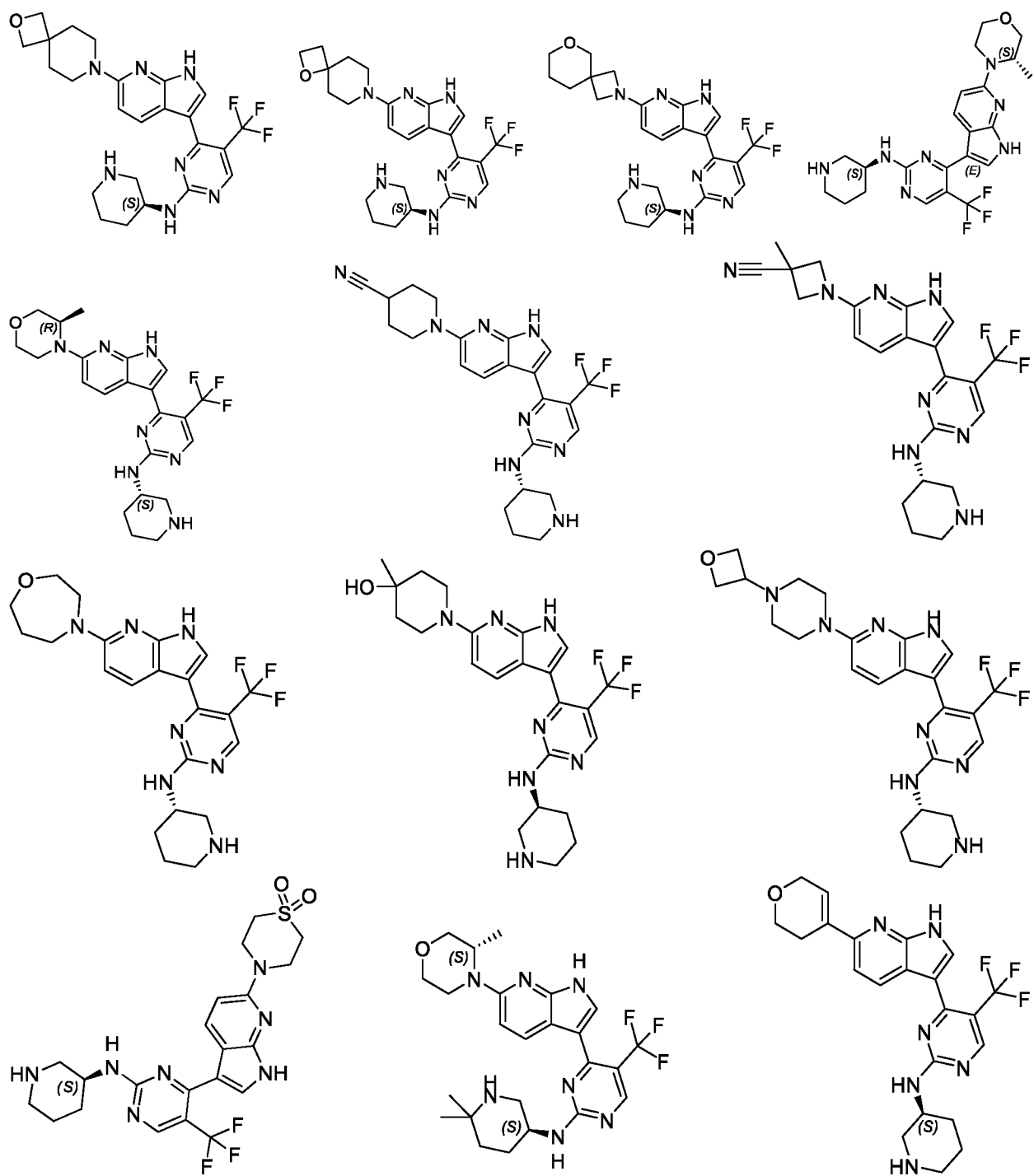


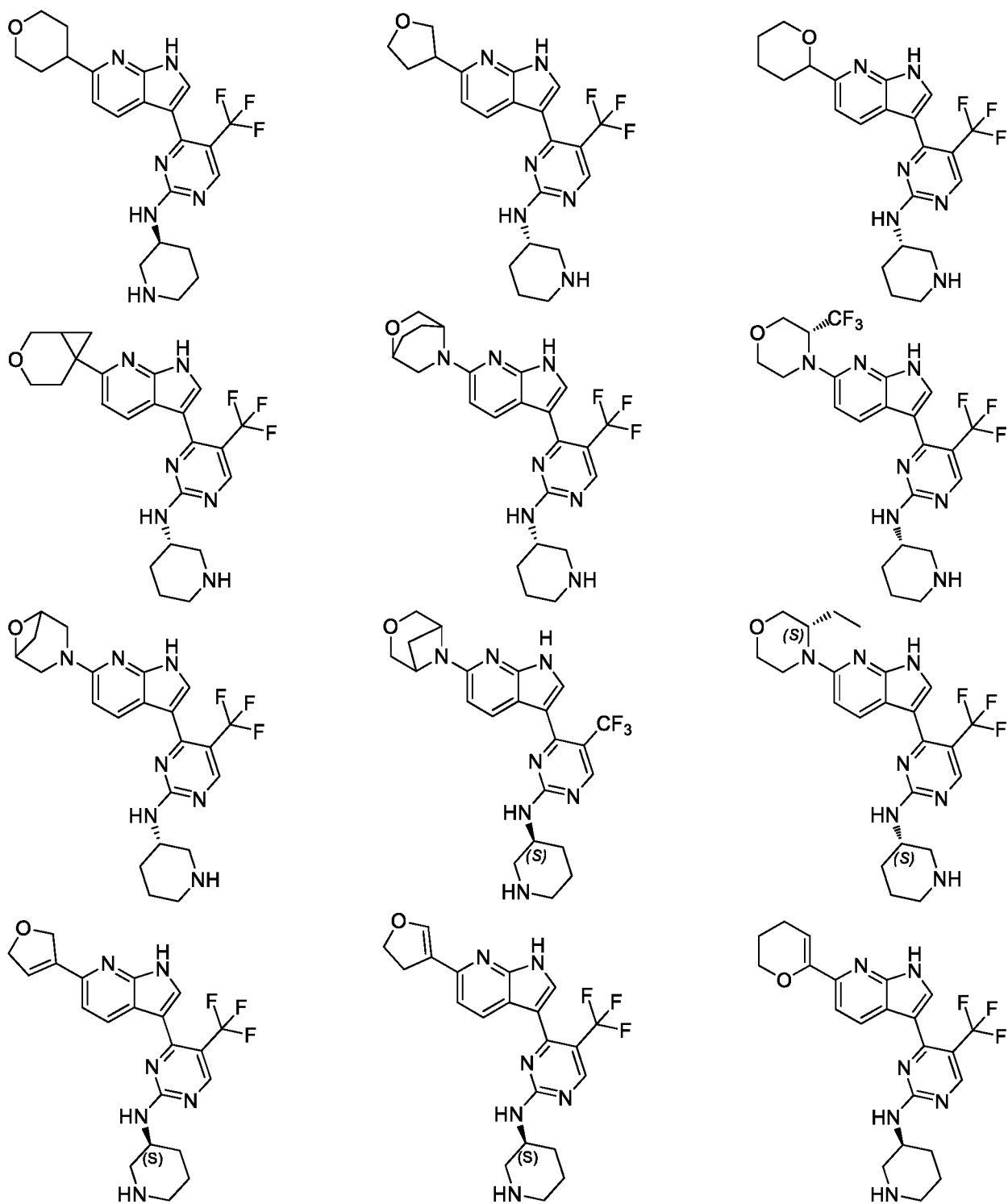
5 25. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-24, отличающиеся тем, что соединение Формулы I представляет собой любое из следующих соединений:

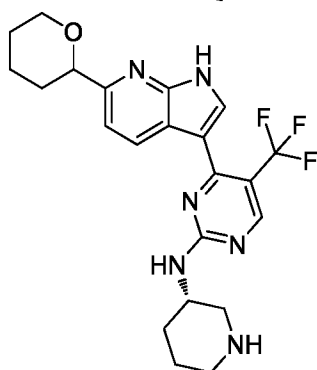
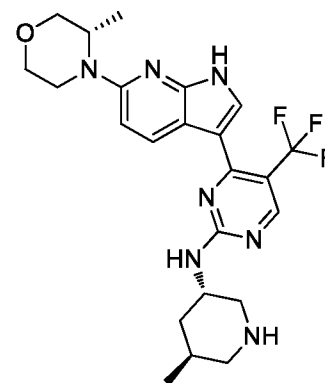
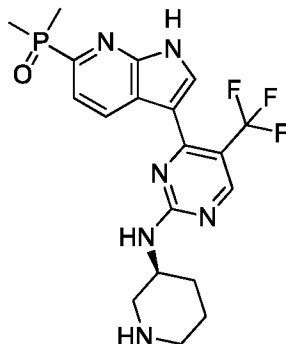
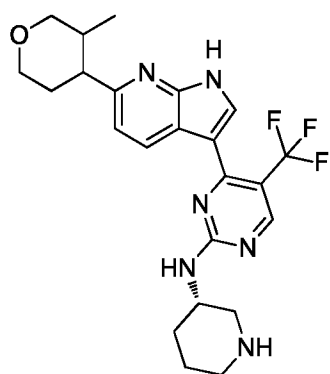




5







26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных, его кристаллическую форму, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-25, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

27. Соединение Формулы I, его стереоизомер, его диастереомер или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных, или кристаллическая форма, или сольват любого из вышеперечисленных по меньшей мере по одному из пп. 1-25, или фармацевтическая композиция по п. 26, для профилактики и/или лечения пролиферативных заболеваний, отличающиеся тем, что пролиферативные заболевания предпочтительно представляют собой рак (например, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, рак яичников, рак головного мозга, рак легких, рак печени, мелкоклеточный рак легких, меланому, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак пищевода, рак костей, нейробластому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак яичка, эпителиальную саркому, саркому мягких тканей и множественную миелому), доброкачественные разрастания, ангиогенез, воспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.