

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045871**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.11

(21) Номер заявки

202290744

(22) Дата подачи заявки

2020.06.11

(51) Int.Cl. *C07D 471/14* (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(54) **ЦИАНОЗАМЕЩЕННОЕ ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ГИДРАЗИНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **201910872780.1**(32) **2019.09.16**(33) **CN**(43) **2022.07.21**(86) **PCT/CN2020/095605**(87) **WO 2021/051899 2021.03.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**И-НИШИЭЙТ
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(ХАНЧЖОУ) КО., ЛТД (CN)**

(72) Изобретатель:

**Шэнь Ван, Лю Пэнфэй, Бай Жужюнь,
Лю Юйфэй, Ло Цюпин, Кэ Пинбо, Гун
Яньчуань (CN)**

(74) Представитель:

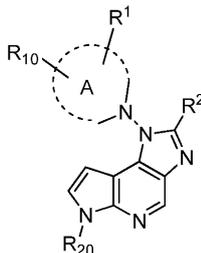
**Джермакян Р.В., Угрюмов В.М.,
Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(56) **CN-A-110483514****CN-A-110724142****CN-A-102712640****WO-A1-2013007765**

Mark Zak et al. "Identification of C-2 Hydroxyethyl Imidazopyrrolopyridines as Potent JAK1 Inhibitors with Favorable Physicochemical Properties and High Selectivity over JAK2", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 56, No. 11, 09 May 2013 (2013-05-09), ISSN: 0022-2623, pp. 4764-4785

WO-A1-2016116025**US-A1-2019100495****CN-A-101432275****WO-A1-2015022663****CN-A-1775756****CN-A-110088105****CN-A-102395589****CN-A-102596954****CN-A-102118968**

(57) Согласно изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, представляющее собой соединение, выраженное следующей структурной формулой, или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, рацемат, гидрат, сольват, метаболит и фармацевтически приемлемую соль или пролекарственный препарат. Соединение находит применение для профилактики, лечения или смягчения аутоиммунных заболеваний или пролиферативных заболеваний пациентов и/или для ингибирования или модуляции активности протеинкиназы.

**B1****045871****045871****B1**

Область техники изобретения

Настоящее изобретение принадлежит к области синтеза лекарственных средств, и, в частности, настоящее изобретение относится к ингибитору JAK, к способу его получения и к его применению.

Предшествующий уровень техники изобретения

Протеинкиназы представляют собой класс ферментов, которые катализируют фосфорилирование белков и играют решающую роль в регулировании клеточных сигналов, которыми определяются, например, пролиферация клеток и дифференциация клеток, в том числе клеточный рост, выживание, дифференциация, органогенез, морфогенез, неоваскуляризация, восстановление и регенерация тканей и т.д.

Сигнальную трансдукцию многих цитокинов, таких как семейство интерферонов (IFN), семейство гликопротеинов (gp130), семейство γ -С (семейство CD132 с общей гамма-цепью) и одноцепочечное семейство, осуществляют представители семейства янус-киназ (JAK), а также преобразователи сигналов и активаторы транскрипции (STAT), действующие после JAK. В настоящее время известны четыре представителя семейства JAK для млекопитающих: JAK1 (также называется "янус-киназа 1"), JAK2 (также называется "янус-киназа 2"), JAK3 (также называется "янус-киназа 3") и TYK2 (также называется "протеинтирозинкиназа 2").

Блокирование трансдукции сигнала на уровне JAK представляет собой перспективу для разработки терапевтических способов лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний костного мозга и рака. Ингибирование JAK также способствует лечению кожных иммунных заболеваний, таких как псориаз и сенсбилизация. Тофацитиниб и барицитиниб, которые были выпущены на рынок, находят применение в лечении ревматоидного артрита; руксолитиниб находит применение в лечении фиброза костного мозга и острой реакции отторжения трансплантата.

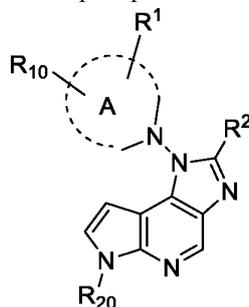
Однако в настоящее время некоторые ингибиторы JAK также проявляют некоторые очевидные токсические и побочные эффекты. Ингибиторы JAK могут вызывать иммунозависимые побочные эффекты, такие как инфекция, в том числе пневмония, вирусная инфекция (такая как инфекционный опоясывающий герпес), бактериальная инфекция, актиномикозная инфекция (микобактериальная инфекция), грибковая инфекция, снижение иммунитета (такое как сокращение числа природных клеток-киллеров (NK)) и анемия. Но существуют также некоторые неиммунные побочные эффекты, такие как легочная эмболия (которая может оказаться смертельной). Исследования показали, что существующие ингибиторы JAK не проявляют селективности по отношению к представителям семейства янус-киназ, и соответствующий побочный эффект легочной эмболии связан с ингибированием JAK2.

Таким образом, в данной области существует неотложная потребность в разработке ингибиторов янус-киназы или родственных киназ, в частности, ингибиторов с высокой селективностью по отношению к JAK1.

Краткое раскрытие изобретения

Задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить новый ингибитор, проявляющий высокую активность в отношении JAK1 и высокую селективность в отношении JAK2, а также способ его получения и применение.

Согласно настоящему изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, которое характеризуется как соединение, представленное следующей структурной формулой, или его стереоизомер, геометрический изомер, таутомер, рацемат, гидрат, сольват, метаболит и фармацевтически приемлемая соль или пролекарственный препарат:



При этом кольцо А представляет собой гетероциклическую группу, конденсированную гетероциклическую группу и спирогетероциклическую группу;

вышеуказанный R¹ представляет собой один или несколько заместителей, которые являются одинаковыми или различными;

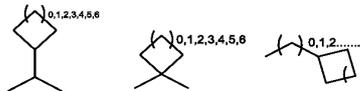
вышеуказанный R¹ выбран из водорода, гидроксила, галогена, amino, циано, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила;

вышеуказанный R₁₀ выбран из цианогруппы или фрагмента с концевой цианогруппой; причем фрагмент с концевой цианогруппой может быть насыщенным или ненасыщенным в любой форме;

R² выбран из водорода, гидроксила, галогена, нитро, amino, замещенного amino, замещенного или

содержащий 6 или менее атомов углерода, или разветвленный алкокси;

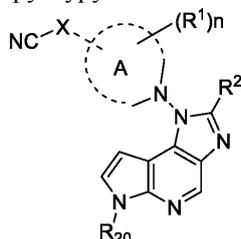
вышеуказанный замещенный алкокси означает, что один или несколько из атомов водорода в алкильной углеродной цепи замещен другими группами, и упомянутые здесь другие группы могут пред-



ставлять собой циклоалкил (замещенный в форме, аналогичной любой из атомов водорода в циклоалкильном кольце также может быть замещен галогеном, цианогруппой, алкилом, гидроксилом, карбоксилем и т.д.), гетероциклоалкил (в котором, на основе вышеуказанного циклоалкила по меньшей мере один атом углерода в алкильном кольце замещен атомом кислорода, серы и азота), галоген (F, Cl, Br, I), карбоксил, циано (-CN), сульфонил (-SO₂R_a, причем R_a представляет собой алкил, арил и т.д.), алкинил (-C≡CH, -C≡CR_b, причем R_b представляет собой алкил, арил и т.д.), ациламино (-C(O)NR_xR_y, R_x и R_y представляет собой алкил, арил и т.д.), сложный эфир (-C(O)O-R_z, причем R_z представляет собой алкил, арил и т.д.), арил, гетероарил и другие группы.

Согласно настоящему изобретению замещенная аминогруппа означает, что один или несколько из водородов атомов в аминогруппе (-NH₂) замещены другими группами, и другие группы, указанные здесь, могут представлять собой алкил, циклоалкил, ациламино, сложный эфир и другие группы.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, имеющее следующую структуру:



При этом число n выбрано из натуральных чисел от 1 до 3;

вышеуказанный X выбран из замещенного или незамещенного алкилена, замещенного или незамещенного гетероалкилена, -(CH₂)_mN(R₃)-, -(CH₂)_mC(O)N(R₃)-, -(CH₂)_mC(O)-;

связь между X и кольцом A представляет собой простую связь или двойную связь;

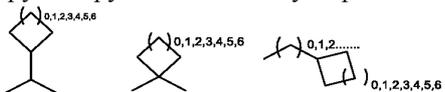
R³ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила;

число m выбрано из натуральных чисел от 1 до 3.

Согласно настоящему изобретению замещенный или незамещенный алкилен имеет следующее значение:

вышеуказанный незамещенный алкилен означает форму -(CH₂)_m-;

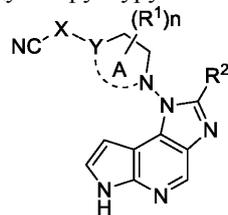
вышеуказанный замещенный алкилен означает, что один или несколько атомов водорода в углеродной цепи -(CH₂)_m- замещены другими группами, и другие группы здесь могут представлять собой



алкил, циклоалкил (замещенный в форме, аналогичной любой из атомов водорода в циклоалкильном кольце также может быть замещен галогеном, цианогруппой, алкилом, гидроксилом, карбоксилем и т.д.), гетероциклоалкил (в котором, на основе вышеуказанного циклоалкила по меньшей мере один атом углерода в алкильном кольце замещен атомом кислорода, серы и азота), галоген (F, Cl, Br, I), карбоксил, циано (-CN), сульфонил (-SO₂R_a, причем R_a представляет собой алкил, арил и т.д.), алкинил (-C≡CH, -C≡CR_b, причем R_b представляет собой алкил, арил и т.д.), ациламино (-C(O)NR_xR_y, R_x и R_y представляет собой алкил, арил и т.д.), сложный эфир (-C(O)O-R_z, причем R_z представляет собой алкил, арил и т.д.), арил, гетероарил и другие группы.

Согласно настоящему изобретению замещенный или незамещенный гетероалкилен означает, что один или несколько атомов углерода незамещенного алкилена замещены атомами кислорода, серы и азота.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, которое имеет следующую структуру:

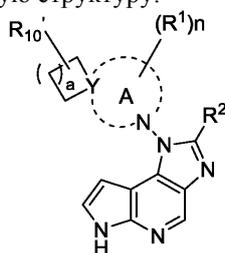


при этом A, X, R¹ и R² принимают значения, которые определены выше;

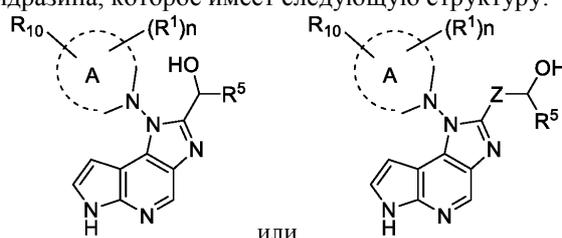
Y выбран из CR⁴ и N;

R⁴ выбран из водорода, гидроксила, замещенного или незамещенный алкила, замещенного или незамещенного алкокси.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, которое имеет следующую структуру:



При этом вышеуказанное число а составляет 0, 1, 2, 3; вышеуказанный R₁₀ выбран из фрагмента с концевой цианогруппой. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено цианозамещенное циклическое производное гидразина, которое имеет следующую структуру:

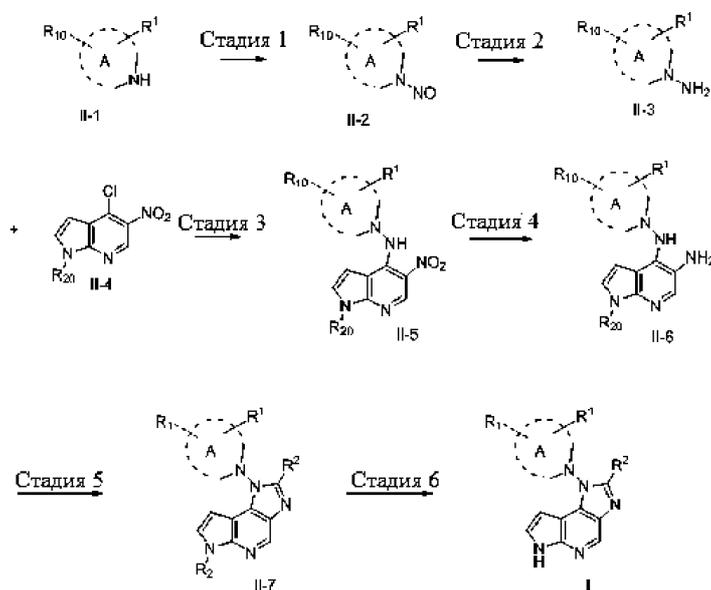


или

при этом Z выбран из замещенного или незамещенного алкилена;

R⁵ выбран из водорода, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного гетероалкила.

Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложен способ получения цианозамещенного циклического производного гидразина, в котором конкретное уравнение реакции записано следующим образом:



Его получают, осуществляя, в частности, следующие технологические стадии:

S1) применение II-1 в качестве исходного материала и нитрозилирование его NH-группы с образованием нитрозопродукта II-2;

S2) превращение нитрозопродукта II-2 в соединение II-3 посредством реакции восстановления;

S3) введение соединения II-3 в реакцию с соединением II-4 в щелочной среде с получением соединения II-5;

S4) восстановление нитрогруппы в соединении II-5 до аминогруппы посредством гидрирования с получением соединения II-6;

S5) введение соединения II-6 в реакцию замыкания цикла с получением соединения II-7;

S6) удаление защиты из соединения II-7 с получением целевого продукта.

Конкретный процесс вышеуказанной реакции может заключаться в том, что соединение, представленное формулой II-1, может быть получено непосредственно или посредством известных обычных способов синтеза. Соединение формулы II-1 может быть нитрозировано с применением азотистой кислоты

HNO_2 (получаемой посредством добавления кислоты к NaNO_2) или алкилнитрита (такого как бутилнитрит и изоамилнитрит) с получением N-нитрозопродукта II-2. Используя порошкообразное железо, или порошкообразный цинк, или каталитическое гидрирование можно превращать промежуточный продукт II-2 в II-3. II-3 и II-4 (Ag выбран из фенила или бензила, как в синтезе, описанном в статье J.J. Kulagowski и др.; Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55, 5901), который реагирует в щелочной среде (высушенный Na_2CO_2 , безводный DMF) при нагревании с получением соединения II-5. Нитрогруппу в соединении II-5 восстанавливают до аминогруппы посредством гидрирования (Pt-C, водород при атмосферном давлении) с получением II-6. Реакция замыкания цикла может быть осуществлена в разнообразных известных условиях. Обычные условия заключаются в том, что II-6 реагирует в кислой среде со сложным триэфиром ортокислоты $\text{R}^2(\text{OMe})_3$, таким как триэтилортоацетат; или II-6 и амид дегидратируют, используя тетрафтороборат триэтилоксония или другие ониевые соединения. Наконец, защитную группу удаляют, используя водный раствор гидроксида натрия, с получением соединения, представленного формулой I.

Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из вышеуказанных цианозамещенных циклических производных гидразина, а также фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества, разбавители, активизирующие вещества или наполнители;

при этом количество вышеуказанного цианозамещенного циклического производного гидразина составляет 0,01-99,9% полной массы фармацевтической композиции.

Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, причем фармацевтическая композиция содержит дополнительные терапевтические средства;

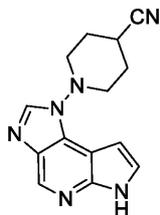
при этом дополнительные терапевтические средства выбраны из противовоспалительных средств, иммуномодуляторов или иммунодепрессивных средств, нейротропных факторов, активных веществ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, активных веществ для лечения диабета и активных веществ для лечения аутоиммунных заболеваний.

Кроме того, соединение или фармацевтическая композиция, предложенные согласно настоящему изобретению, находят применение, в котором их используют для профилактики, оказания помощи, лечения или смягчения аутоиммунных заболеваний или пролиферативных заболеваний пациентов, и/или для ингибирования или регулирования активности протеинкиназы.

При этом аутоиммунные заболевания могут представлять собой ревматоидный артрит, псориаз, диабет первого типа, осложнения, которые могут вызывать трансплантация органов, трансплантация инородных тел, диабет, рак, астма, атопический дерматит, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, язвенный колит, болезнь Крона, лейкемия и лимфома; волчанка, рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз.

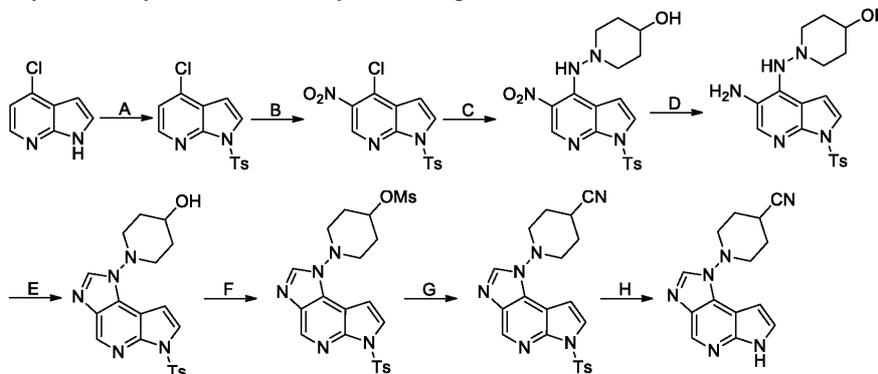
Конкретный вариант осуществления

Пример 1.



1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-карбонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли 4-хлор-7-азаиндол (50,0 г, 327,8 ммоль) в 1 л дихлорметана, а затем последовательно добавляли триэтиламин (66,3 г, 655,6 ммоль), п-толуолсульфонилхлорид (64,4 г, 37,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,4 г, 3,3 ммоль) при температуре 0°C. Перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После реакции добавляли 500 мл воды для промывания и отделяли органическую

фазу, которую высушивали и фильтровали; удаляли растворитель дистилляцией при пониженном давлении и получали соединение 4-хлор-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (99,8 г, выход 99%).

Стадия В.

Растворяли соединение 4-хлор-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (50,0 г, 163,0 ммоль) в 600 мл дихлорметана. Добавляли нитрат тетрабутиламмония (74,4 г, 244,5 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (53,1 г, 252,6 ммоль) при температуре 0°C, а затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 20 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 500 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения; отделяли органические фазы и экстрагировали водную фазу дважды, используя по 1,2 л дихлорметана. Органические фазы объединяли и промывали соответствующим количеством воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и обрабатывали на роторном испарителе. Добавляли 80 мл этилацетата, перемешивали полученную суспензию с помощью ультразвука, фильтровали и высушивали отфильтрованный осадок и получали соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (30,1 г, выход 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,26 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).

Стадия С.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,58 г, 4,5 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,75 г, 13,5 ммоль) и 1-амино-4-пиперидинол (0,58 г, 5,0 ммоль) в 50 мл изопропанола и получали суспензию. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 16 ч. После реакции охлаждали смесь до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли фильтрацию, высушивание посредством центрифугирования, очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ол (0,91 г, выход 47%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 432,2 (M+1).

Стадия D.

Добавляли соединение 1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ол (0,91 г, 2,1 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 15 мл этанола и 5 мл воды, и получали суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (0,45 г, 8,4 ммоль) и порошкообразное железо (0,59 г, 10,5 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 4,5 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок соответствующим количеством этилацетата. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ол (0,75 г, выход 88%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 402,2 (M+1).

Стадия E.

Растворяли соединение 1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ол (750 мг, 1,87 ммоль) в 10 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (2,77 г, 18,7 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали в течение 0,5 ч. После реакции концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ол (453 мг, выход 59%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 412,2 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ол (150 мг, 0,36 ммоль) в 10 мл дихлорметана и добавляли метилсульфонилхлорид (82 мг, 0,72 ммоль) и триэтиламин (109 мг, 1,08 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После реакции концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (144 мг, выход 82%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 490,2 (M+1).

Стадия G.

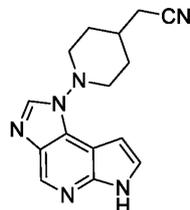
Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-илметансульфонат (95 мг, 0,19 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида и добавляли цианид натрия (82 мг, 1,67 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли соответствующее количество водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и высушивания посредством центрифугирования получали соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-карбонитрил (42 мг, выход 50%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 421,2 (M+1).

Стадия H.

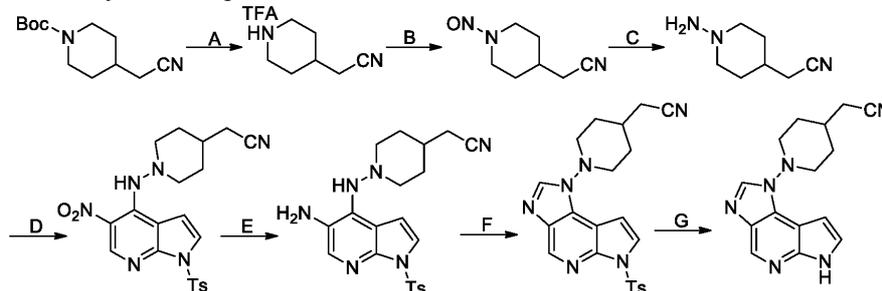
Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-

ил)пиперидин-4-карбонитрил (42 мг, 0,1 ммоль) в 8 мл метанола и добавляли трет-бутоксид калия (56 мг, 0,5 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Посредством ВЭЖХ получали соединение 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-карбонитрил (12 мг, выход 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 6,84 (dd, J=3,0, 1,8 Гц, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 267,2 (M+1).

Пример 2.



2-(1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли 1-трет-бутоксикарбонил-4-цианометилпиперидин (5,0 г, 22,3 ммоль) в 20 мл дихлорметана и медленно добавляли 20 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После реакции посредством вакуумного концентрирования получали соединение трифторацетат 4-цианометилпиперидина (5,53 г, выход 100%).

Стадия В.

Растворяли соединение трифторацетат 4-цианометилпиперидина (5,53 г, 20,0 ммоль) и нитрит натрия (2,76 г, 40,0 ммоль) в 30 мл воды и медленно добавляли в капельном режиме 5,0 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре 35°C в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH реакционного раствора на уровне 8, используя карбонат натрия, и экстрагировали этилацетатом (5×250 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали посредством центрифугирования и получали соединение 1-нитрозо-4-цианометилпиперидин (5,3 г, выход 70%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 154,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-цианометилпиперидин (5,2 г, 20,0 ммоль) в 15 мл метанола, добавляли порошкообразный цинк (3,92 г, 60,0 ммоль) и медленно добавляли в капельном режиме 15 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. После добавления перемешивали реакционную смесь при температуре 30°C в течение 3 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и получали соединение 1-амино-4-цианометилпиперидин (5,3 г, выход 60%) посредством роторного испарения фильтрата. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 140,1 (M+1).

Стадия D.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (3,51 г, 10,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (7,75 г, 60,0 ммоль) и 1-амино-4-цианометилпиперидин (2,09 г, 15,0 ммоль) в 200 мл изопропанола и получали суспензию. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 16 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 300 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия; фильтровали и обрабатывали на роторном испарителе; очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и получали соединение 2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (2,02 г, выход 44%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 455,1 (M+1).

Стадия Е.

Добавляли соединение 2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (1,37 г, 3,0 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 60 мл

этанола и 20 мл воды, получая суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (0,64 г, 12,0 ммоль) и порошкообразное железо (0,67 г, 12,0 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2,5 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя 50 мл этилацетата. Добавляли в фильтрат 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Органические фазы объединяли, промывали, используя 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (1,02 г, выход 80%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 425,1 (M+1).

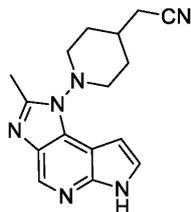
Стадия F.

Растворяли соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (424 мг, 10 ммоль) в 10 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (1,48 г, 10 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали в течение 0,5 ч. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (256 мг, выход 59%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 435,2 (M+1).

Стадия G.

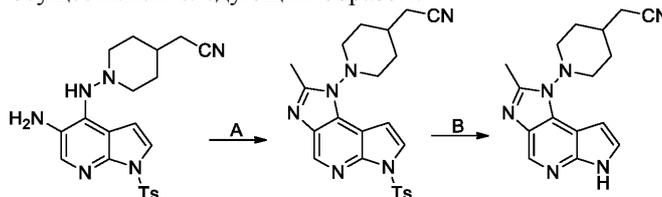
Растворяли соединение 2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (95 мг, 1,0 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и добавляли 60% гидрид натрия (40 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали смесь при пониженном давлении. Посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (24 мг, выход 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,56-3,19 (m, 4H), 2,48 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 281,2 (M+1).

Пример 3.



2-(1-(Метилимидазо[4,5-d] пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

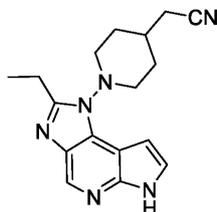
Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (190 мг, 1,0 ммоль) и ацетамид (59 мг, 1,0 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (212 мг, 0,5 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(2-метил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (180 мг, выход 80%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 448,1 (M+1).

Стадия В.

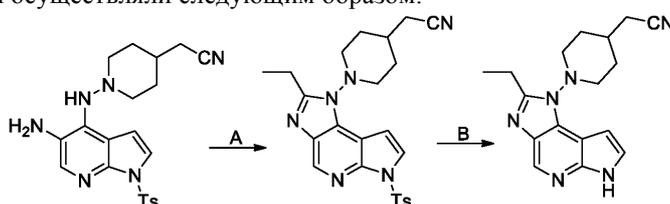
Растворяли соединение 2-(1-(2-метил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (180 мг, 0,4 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 4 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После

реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; получали соединение 2-(1-(2-метилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (70 мг, выход 60%) посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,48 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=3,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,57 (t, J=10,2 Гц, 2H), 3,13 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,64 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 295,2 (M+1).

Пример 4.



2-(1-(Этилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.
Способ получения осуществляли следующим образом:



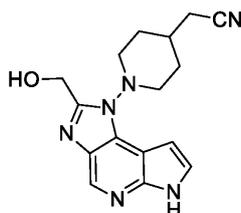
Стадия А.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (190 мг, 1,0 ммоль) и пропионамид (73 мг, 1,0 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (212 мг, 0,5 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(2-этил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (180 мг, выход 78%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 462,1 (M+1).

Стадия В.

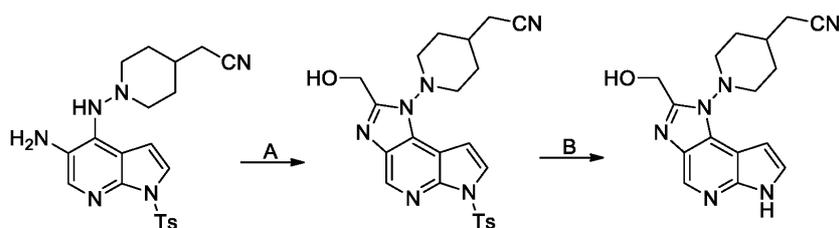
Растворяли соединение 2-(1-(2-этил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (180 мг, 0,39 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 4 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(2-этилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (75 мг, выход 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,48 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=3,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,59 (t, J=10,2 Гц, 2H), 3,12 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,92 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,65 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,31 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 309,2 (M+1).

Пример 5.



2-(1-(2-(Гидроксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



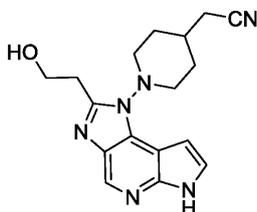
Стадия А.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (135 мг, 0,71 ммоль) и гидроксиацетамид (53 мг, 0,71 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (100 мг, 0,24 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакцию смесь в течение 1 ч. После этого реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(2-(гидроксиметил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (80 мг, выход 72%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 465,1 (M+1).

Стадия В.

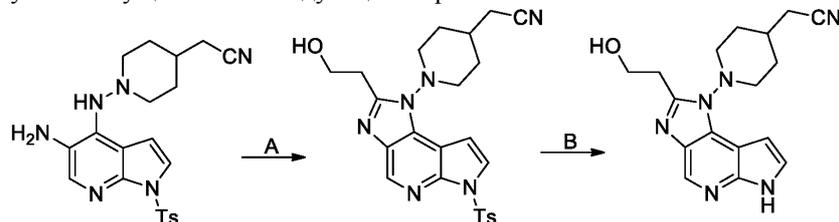
Растворяли соединение 2-(1-(2-(гидроксиметил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (80 мг, 0,17 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 3 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(2-(гидроксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (20 мг, выход 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,50 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=3,2, 1,8 Гц, 1H), 5,31 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,16 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,57 (t, J=10,2 Гц, 2H), 3,15 (dd, J=10,2 Гц, 2H), 2,64 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 311,2 (M+1).

Пример 6.



2-(1-(2-(2-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

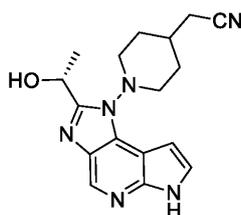
Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (135 мг, 0,71 ммоль) и 3-гидроксипропанамид (64 мг, 0,71 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (100 мг, 0,24 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакцию смесь в течение 1 ч. После этого реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматогра-

фии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(2-(гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (60 мг, выход 52%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 479,1 (M+1).

Стадия В.

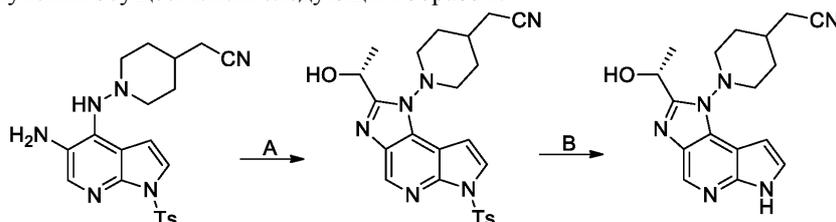
Растворяли соединение 2-(1-(2-(гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (60 мг, 0,13 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 3 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(2-(гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (20 мг, выход 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,87 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,48 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,80 (brs, 1H), 3,84 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,59 (t, J=10,4 Гц, 2H), 3,16-3,06 (m, 4H), 2,65 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 325,1 (M+1).

Пример 7.



(R)-2-(1-(2-(1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



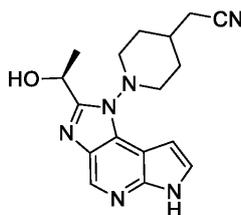
Стадия А.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (251 мг, 1,32 ммоль) и R-лактаид (118 мг, 1,32 ммоль) в 8 мл тетрагидрофурана и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (189 мг, 0,44 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (110 мг, выход 52%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 479,1 (M+1).

Стадия В.

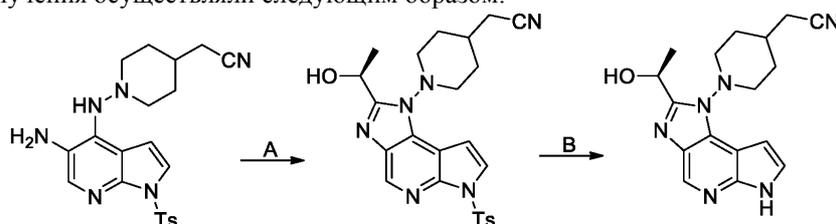
Растворяли соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (110 мг, 0,23 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 3 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; получали соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (30 мг, выход 40%) посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,50 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,16 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,15 (dd, J=30,2, 10,0 Гц, 2H), 2,64 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 325,0 (M+1).

Пример 8.



(S)-2-(1-(2-(1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (298 мг, 1,56 ммоль) и S-лактамид (140 мг, 1,56 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 5 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (222 мг, 0,52 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение (S)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (160 мг, выход 64%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 479,1 (M+1).

Стадия В.

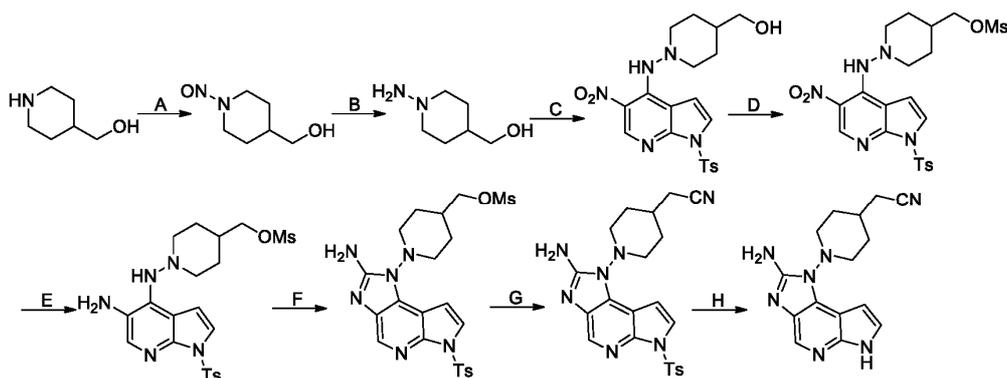
Растворяли соединение (S)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (160 мг) в 9 мл метанола и добавляли 3 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение (S)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (44,6 мг, выход 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,50 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=3,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,16 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,15 (dd, J=30,2, 10,0 Гц, 2H), 2,64 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 325,0 (M+1).

Пример 9.



2-(1-(2-Аминоимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли 4-гидрокси-метилпиперидин (3,01 г, 26,1 ммоль) и нитрит натрия (2,76 г, 40,0 ммоль) в 30 мл воды, а затем медленно добавляли в капельном режиме 4,0 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре 30°C в течение 16 ч. Устанавливали pH реакционного раствора до 8, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом (5×250 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и посредством роторного испарения получали соединение 1-нитрозо-4-гидрокси-метилпиперидин (2,87 г, выход 76%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 145,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-гидрокси-метилпиперидин (2,87 г, 20,0 ммоль) в 15 мл метанола, добавляли порошкообразный цинк (5,23 г, 80,0 ммоль) и медленно добавляли в капельном режиме 15 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. После добавления перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Фильтровали реакционный раствор и посредством роторного испарения фильтрата получали неочищенное соединение 1-амино-4-гидрокси-метилпиперидин (3,02 г, выход 65%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 131,1 (M+1).

Стадия С.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (2,32 г, 6,6 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,41 г, 26,4 ммоль) и 1-амино-4-гидрокси-метилпиперидин (1,03 г, 7,9 ммоль) в 60 мл изопропанола с получением суспензии. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 16 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 100 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), а затем органические фазы объединяли; высушивали над безводным сульфатом натрия, осуществляли фильтрацию, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метанол (2,11 г, выход 71%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 446,2 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метанол (1,02 г, 3,37 ммоль) в 30 мл безводного дихлорметана и добавляли триэтиламин (1,02 г, 10,1 ммоль) при температуре 0°C; добавляли метансульфонилхлорид (465 мг, 4,06 ммоль) в капельном режиме и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 18 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли воду для гашения при температуре 0°C и экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрацию, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (1,6 г, выход 91%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 524,1 (M+1).

Стадия E.

Суспендировали соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (300 мг, 0,57 ммоль), порошкообразное железо (193 мг, 3,44 ммоль) и хлорид аммония (61 мг, 1,15 ммоль) в смесь 9 мл этанола и 3 мл воды и перемешивали при температуре 75°C в защитной атмосфере азота в течение 2 ч. После реакции осуществляли фильтрацию, высушивание посредством центрифугирования и очистку и получали соединение (1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (85 мг, выход 30%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 494,1 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение (1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (80 мг, 0,16 ммоль) и бромистый водород (0,08 мл) в 10 мл метанола. Помещали в запаянную трубку и перемешивали при температуре 30°C в течение 20 ч. После реакции осуществляли высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством ко-

лоночной хроматографии и получали соединение (1-(2-амино-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (90 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 519,1 (M+1).

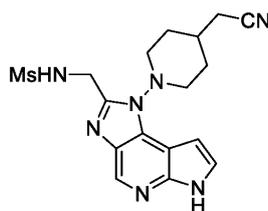
Стадия G.

Растворяли соединение (1-(2-амино-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (80 мг, 0,31 ммоль), триметилцианосилан (31 мг, 0,31 ммоль) и карбонат калия в 10 мл N,N-диметилформамида и перемешивали при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 20 ч. После реакции добавляли 20 мл воды, и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 2-(1-(2-амино-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (60 мг, выход 87%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 450,1 (M+1).

Стадия H.

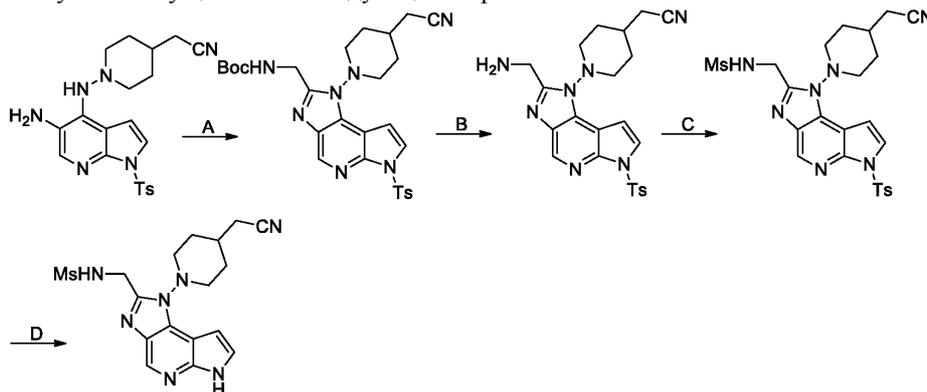
Растворяли соединение 2-(1-(2-амино-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (60 мг, 0,13 ммоль) в смешанном растворителе, содержащем дихлорметан (10 мл) и метанол (10 мл), и добавляли карбонат калия (301 мг, 2,18 ммоль); перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в защитной атмосфере азота. После реакции фильтровали и добавляли 20 мл воды; экстрагировали этилацетатом (5×50 мл), а затем органические фазы объединяли; высушивали над безводным сульфатом натрия, осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 2-(1-(2-аминоимдазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (20 мг, выход 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37 (t, J=3,2 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,49 (t, J=10,2 Гц, 2H), 3,04 (d, J=10,2 Гц, 2H), 2,61 (d, J=6,8 Гц, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 296,1 (M+1).

Пример 10.



N-((1-(4-(Цианометил)пиперидин-1-ил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамид.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Добавляли трет-бутоксикарбонил-глицинамид (328 мг, 1,88 ммоль) и тетрафтороборат триэтилоксиона (358 мг, 1,88 ммоль) в 15 мл безводного тетрагидрофурана в атмосфере азота и перемешивали при температуре 30°C в течение 2 ч. Концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Растворяли остаток в 15 мл этанола и добавляли соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (160 мг, 0,38 ммоль) в атмосфере азота; перемешивали при температуре 75°C в течение 1 ч. Концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетат (15 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Отделяли органические фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×45 мл). Органические фазы объединяли, и промывали, используя 10 мл воды; промывали, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия; концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля

диоксида кремния получали соединение трет-бутил-((1-(4-(цианометил)пиперидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат (200 мг, выход 90%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 564,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение трет-бутил-((1-(4-(цианометил)пиперидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат (100 мг, 0,18 ммоль) в 3 мл дихлорметана и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) в капельном режиме при охлаждении в ванне со льдом. Нагревали до температуры комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч в защитной атмосфере азота. Концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Добавляли 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и перемешивали в течение 5 мин. Экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органические фазы объединяли, промывали, используя 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение 2-(1-(2-(аминометил)-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (82 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 464,1 (M+1).

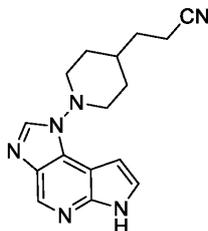
Стадия С.

Соединение 2-(1-(2-(аминометил)-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (82 мг, 0,53 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (54 мг, 0,53 ммоль) и метансульфонилхлорид (30 мг, 0,27 ммоль) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Перемешивали в течение 2 ч при охлаждении в ванне со льдом. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл) и органические фазы объединяли, промывали, используя 3 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия; концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение N-((1-(4-(цианометил)пиперидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамид (30 мг, выход 71%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 542,1 (M+1).

Стадия D.

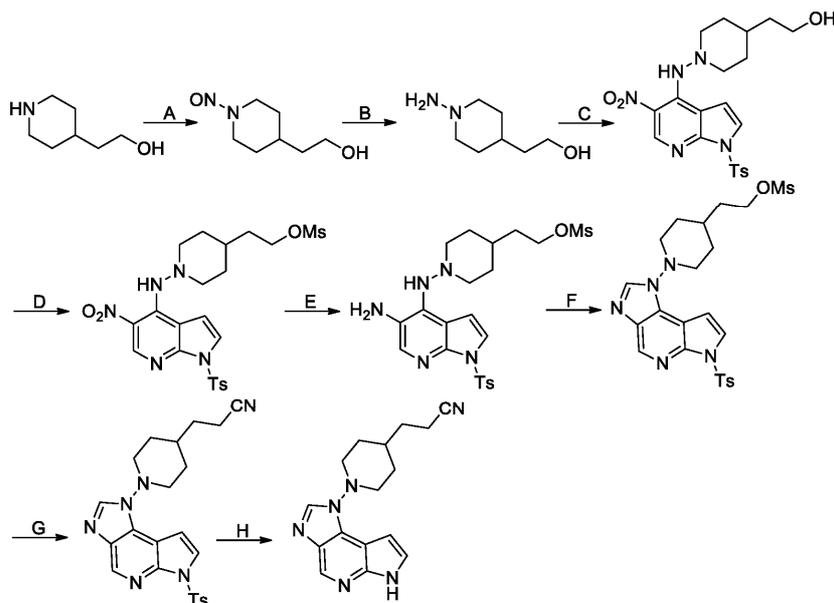
Растворяли соединение N-((1-(4-(цианометил)пиперидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамид (16 мг, 0,03 ммоль) в 3 мл метанола и добавляли однонормальный раствор гидроксида натрия (1 мл, 1,0 ммоль). Перемешивали при температуре 35°C в течение 6 ч. Разбавляли реакционный раствор, добавляя 9 мл воды, и удаляли метанол дистилляцией при пониженном давлении. Экстрагировали остаток этилацетатом (3×15 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли вакуумное фильтрование и испарение растворителя при пониженном давлении. В результате обработки остатка посредством ВЭЖХ получали соединение N-((1-(4-(цианометил)пиперидин-1-ил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)метансульфонамид (48 мг, выход 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (t, J=2,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,57 (t, J=10,2 Гц, 2H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,63 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 388,1 (M+1).

Пример 11.



2-(1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворили 4-пиперидинэтанол (21,1 г, 100 ммоль) в 200 мл воды и 90 мл уксусной кислоты и растворяли нитрит натрия (41,4 г, 600 ммоль) в 200 мл воды. При температуре 0°C медленно добавляли в капельном режиме водный раствор нитрита натрия в реакционную систему и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; фильтровали и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 1-нитрозо-4-пиперидинэтанол (9,5 г, выход 60%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 159,1 (M+1).

Стадия В.

Растворили соединение 1-нитрозо-4-пиперидинэтанол (8,0 г, 50,1 ммоль) в 40 мл метанола и добавляли порошкообразный цинк (3,14 г, 48,0 ммоль); добавляли 8 мл уксусной кислоты в капельном режиме при комнатной температуре. После добавления перемешивали смесь при температуре 30°C в течение 15 мин. После реакции фильтровали реакционный раствор и получали неочищенное соединение 1-амино-4-пиперидинэтанол (4,37 г, выход 60%) посредством роторного испарения фильтрата. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 145,1 (M+1).

Стадия С.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (2,46 г, 7,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (4,5 г, 35,0 ммоль) и 1-амино-4-пиперидинэтанол (2,20 г, 10,0 ммоль) в 200 мл изопропанола с получением суспензии. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 16 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 300 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), а затем органические фазы объединяли; высушивали над безводным сульфатом натрия, осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этанол (1,97 г, выход 61%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 460,2 (M+1).

Стадия D.

Растворили соединение 2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этанол (1,17 г, 2,55 ммоль) в 50 мл дихлорметана, добавляли метансульфонилхлорид (876 мг, 7,65 ммоль) и триэтиламин (1,28 г, 12,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После реакции посредством концентрирования в вакууме получали неочищенное соединение 2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (1,37 г, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 518,2 (M+1).

Стадия E.

Добавляли соединение 2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (1,37 г, 3,0 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 45 мл этанола и 15 мл воды и получали суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (0,64 г, 12,0 ммоль) и порошкообразное железо (0,67 г, 12,0 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 3 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя соответствующее количество этилацетата. Добавляли 50 мл воды в фильтрат и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования.

гирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 2-(1-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (1,26 г, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 430,2 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение 2-(1-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (582 мг, 1,35 ммоль) в 25 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформат (1,00 г, 6,75 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (253 мг, выход 42%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 440,2 (M+1).

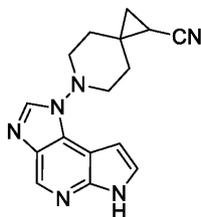
Стадия H.

Растворяли соединение 2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)этилметансульфонат (253 мг, 1,35 ммоль) в 16 мл N,N-диметилформамида и добавляли карбонат калия (187 мг, 1,35 ммоль) и триметилцианосилан (134 мг, 1,35 ммоль), соответственно. Нагревали до температуры 100°C и перемешивали реакционную смесь в течение 20 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли соответствующее количество водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 3-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил (97 мг, выход 48%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 449,2 (M+1).

Стадия H.

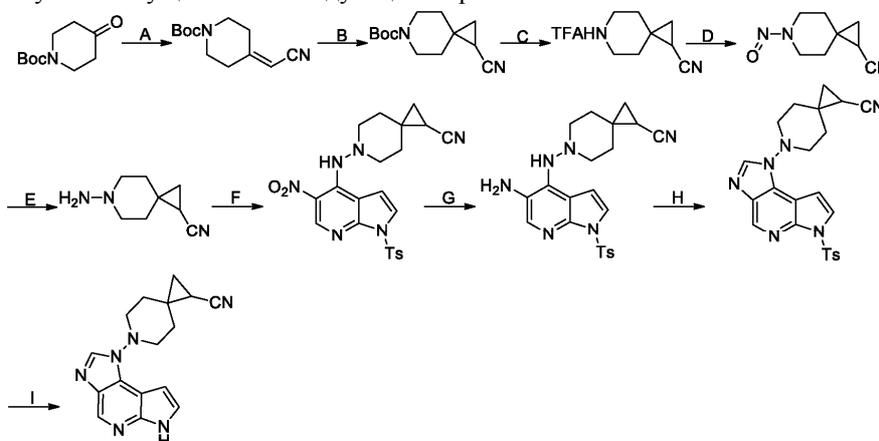
Растворяли соединение 3-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил (97 мг, 0,22 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли 3 мл однонормального водного раствора гидроксида натрия; перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил (30 мг, выход 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (t, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=3,1, 1,9 Гц, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 2,61 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,71-1,46 (m, 5H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 295,2 (M+1).

Пример 12.



6-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия A.

Растворяли диэтил(цианометил)фосфонат (3,72 г, 21,0 ммоль) в 30 мл безводного тетрагидрофурана и добавляли 60% гидрид натрия (0,84 г, 21 ммоль) при температуре 0°C; проводили реакцию при этой температуре в течение 30 мин, а затем добавляли в капельном режиме в тетрагидрофуран (10 мл), содер-

жащий трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,09 г, 10,5 ммоль); проводили реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли воду при температуре 0°C для гашения и экстрагировали этилацетатом (3×240 мл); осуществляли высушивание, высушивание посредством центрифугирования и очистку и получали соединение трет-бутиловый эфир 4-(цианометил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (2,2 г, выход 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,19 (s, 1H), 3,54-3,48 (m, 4H), 2,56 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,33 (t, J=6,0 Гц, 1H).

Стадия В.

Растворяли трет-бутоксид калия (1,11 г, 9,9 ммоль) в 20 мл диметилсульфоксида и медленно добавляли йодид триметилсульфоксида (2,18 г, 9,9 ммоль); проводили реакцию при комнатной температуре в течение 1,5 ч и добавляли диметилсульфоксидный раствор, содержащий трет-бутиловый эфир 4-(цианометил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 9,0 ммоль), в этот реакционный раствор; нагревали до температуры 45°C в защитной атмосфере азота и перемешивали в течение 16 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×240 мл); осуществляли высушивание, высушивание посредством центрифугирования и очистку и получали соединение трет-бутиловый эфир 1-циано-6-азаспиро[2,4]октан-6-карбоновой кислоты (1,8 г, выход 85%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 237,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение трет-бутиловый эфир 1-циано-6-азаспиро[2,4]октан-6-карбоновой кислоты (1,8 г, 7,6 ммоль) в 20 мл дихлорметана и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) в капельном режиме при охлаждении в ванне со льдом; нагревали до температуры 75°C и перемешивали в течение 18 ч. После реакции осуществляли высушивание посредством центрифугирования и получали неочищенное соединение 6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрилтрифторацетат (1,0 г, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 137,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение 6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрилтрифторацетат (1,0 г, 7,4 ммоль) в 10 мл воды и 1 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли водный раствор, содержащий нитрит натрия (1,0 г, 14,7 ммоль) в капельном режиме при охлаждении в ванне со льдом; перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×240 мл); осуществляли высушивание посредством центрифугирования и очистку и получали соединение 6-нитрозо-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (0,6 г, выход 50%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 166,1.

Стадия E.

Суспендировали 6-нитрозо-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (0,3 г, 1,8 ммоль) и порошкообразный цинк (1,17 г, 18 ммоль) в метаноле (5 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. После реакции осуществляли фильтрование и высушивание посредством центрифугирования и получали продукт 6-амино-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (274 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 152,1 (M+1).

Стадия F.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (634 мг, 1,8 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (2,32 г, 18 ммоль) и 6-амино-6-азаспиро[2,5]октан-1-метилонитрил (274 мг, 1,8 ммоль) в 10 мл изопропилового спирта и получали суспензию. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 18 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 100 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), а затем органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 6-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 467,1 (M+1).

Стадия G.

Добавляли соединение 6-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (430 мг, 0,92 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 20 мл этанола и 4 мл воды и получали суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (99 мг, 1,84 ммоль) и порошкообразное железо (300 мг, 5,54 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 3 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя соответствующее количество этилацетата. Добавляли 20 мл воды в фильтрат и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 6-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (347 мг, выход 62%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 437,1 (M+1).

Стадия H.

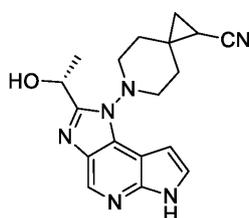
Растворяли соединение 6-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)-

6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (230 мг, 2,65 ммоль) в 5 мл уксусной кислоты, и добавляли триэтилортоформиат (392 мг, 2,65 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 6-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (120 мг, выход 51%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 446,1 (M+1).

Стадия I.

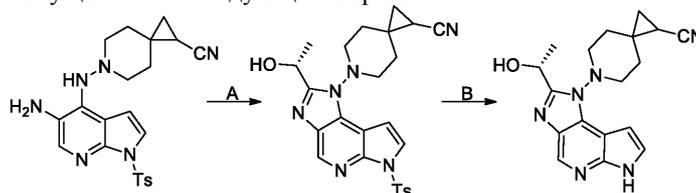
Растворяли соединение 6-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (110 мг, 0,25 ммоль) в смешанном растворе 10 мл метанола и 10 мл дихлорметана и добавляли карбонат калия (681 мг, 4,9 ммоль); перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в защитной атмосфере азота. После реакции фильтровали и добавляли 20 мл воды; экстрагировали этилацетатом (5×50 мл), а затем органические фазы объединяли; высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали посредством центрифугирования и посредством ВЭЖХ получали соединение 6-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (20 мг, выход 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,47 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 3,41-3,32 (m, 4H), 2,09-1,78 (m, 5H), 1,27-1,19 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 293,1 (M+1).

Пример 13.



6-(2-((R)-1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-b]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



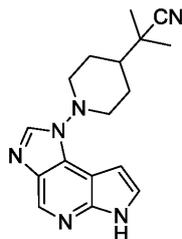
Стадия А.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (1,31 г, 6,9 ммоль) и R-лактамид (612 мг, 6,9 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 10 мл абсолютного этанола; добавляли в 10 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 6-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (504 мг, 1,11 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 30 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 6-(2-((R)-1-гидроксиэтил) 6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (590 мг, выход 52%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 490,1 (M+1).

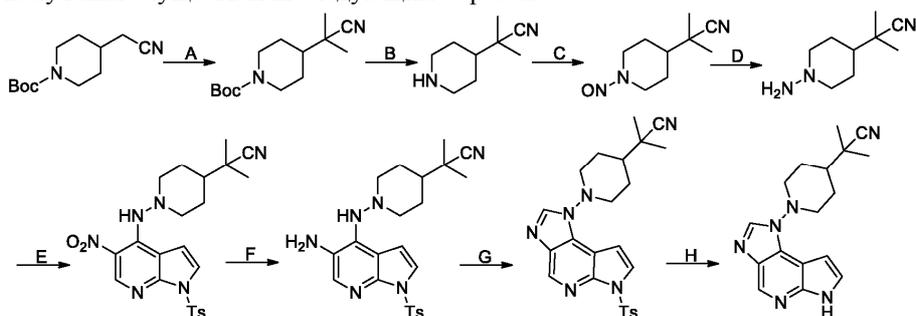
Стадия В.

Растворяли соединение 6-(2-((R)-1-гидроксиэтил) 6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (290 мг, 0,59 ммоль) в 15 мл метанола и добавляли 5 мл однонормального водного раствора гидроксида натрия; перемешивали реакционную смесь при температуре 30°C в течение 6 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 6-(2-((R)-1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-1-карбонитрил (80 мг, выход 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,64 (t, J=2,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,26 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 3,33-3,16 (m, 2H), 2,43-2,22 (m, 2H), 1,60 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,49 (d, J=13,8 Гц, 1H), 1,40-1,21 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 337,1 (M+1).

Пример 14.



2-(1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-2-метилпропионитрил.
Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли 1-трет-бутоксикарбонил-4-цианометилпиперидин (4,5 г, 20,0 ммоль) в 130 мл безводного тетрагидрофурана и добавляли в капельном режиме тетрагидрофурановый раствор бис-(триметилсилил)аминонатрия (2 М, 30 мл, 60,0 ммоль) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. После завершения добавления перемешивали в течение 10 мин при охлаждении в ванне со льдом, растворяли метилиодид (6,53 г, 46,0 ммоль) в 20 мл безводного тетрагидрофурана и медленно добавляли в капельном режиме в реакционный раствор. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч в защитной атмосфере азота при комнатной температуре. Гасили реакционный раствор соответствующим количеством насыщенного раствора хлорида аммония и добавляли 150 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение трет-бутиловый сложный эфир 4-(2-цианопропил-2-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (4,02 г, выход 79%).

Стадия В.

Растворяли соединение трет-бутиловый сложный эфир 4-(2-цианопропил-2-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (4,02 г, 15,0 ммоль) в 30 мл дихлорметана и медленно добавляли 15 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрировали при пониженном давлении и получали соединение 2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропионитрилтрифторацетат (3,79 г, выход 100%).

Стадия С.

Растворяли соединение 2-метил-2-(пиперидин-4-ил)пропионитрилтрифторацетат (3,79 г, неочищенное соединение, 15,0 ммоль) и нитрит натрия (1,55 г, 22,5 ммоль) в 50 мл воды и медленно добавляли в капельном режиме 2,6 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре 35°C в течение 16 ч. Устанавливали pH реакционного раствора до 8, используя карбонат натрия, и экстрагировали этилацетатом (5×250 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и посредством роторного испарения получали соединение 2-(1-нитрозопиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (2,01 г, выход 74%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 182,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение 2-(1-нитрозопиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (1,00 г, 5,0 ммоль) в 30 мл метанола и добавляли порошкообразный цинк (4,71 г, 88,0 ммоль) и 6 мл уксусной кислоты, соответственно; перемешивали при температуре 30°C в течение 25 мин. После реакции фильтровали реакционный раствор, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение 2-(1-аминопиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (4,73 г, выход 80%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 168,2 (M+1).

Стадия Е.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (2,11 г, 6,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,88 г, 30,0 ммоль) и 2-(1-аминопиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (1,01 г, 6,0 ммоль) в 150 мл изопропанола с получением суспензии. Перемешивали реакционную смесь при температуре 95°C в течение 16 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 250 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя 300 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безвод-

ным сульфатом натрия, фильтровали и обрабатывали на ротормном испарителе; очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и получали соединение 2-метил-2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)пропионитрил (1,47 г, выход 50%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 483,1 (M+1).

Стадия F.

Добавляли соединение 2-метил-2-(1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)пропионитрил (1,47 г, 3,0 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 75 мл этанола и 25 мл воды и получали суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (0,64 г, 12,0 ммоль) и порошкообразное железо (0,67 г, 12,0 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя 50 мл этилацетата. Добавляли 50 мл воды в фильтрат и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл); органические фазы объединяли, промывали, используя 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали неочищенное соединение 2-метил-2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)пропионитрил (1,74 г). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 453,1 (M+1).

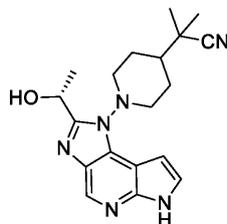
Стадия G.

Растворяли соединение 2-метил-2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)пропионитрил (540 мг, 1,2 ммоль) в 30 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформат (890 мг, 6,00 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали реакционную смесь в течение 45 мин. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-метил-2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил (301 мг, выход 54%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 463,1 (M+1).

Стадия H.

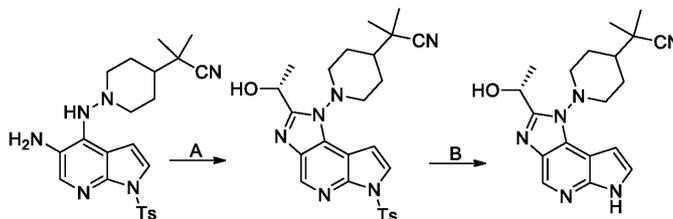
Растворяли соединение 2-метил-2-(1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)пропионитрил (301 мг, 0,65 ммоль) в 12 мл метанола и 6 мл тетрагидрофурана, добавляли 4 мл однонормального водного раствора гидроксида натрия и перемешивали реакционную смесь при температуре 35°C в течение 6 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение 2-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (71 мг, выход 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,46 (t, J=2,9 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=3,3, 1,9 Гц, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 3H), 1,38 (s, 6H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 309,0 (M+1).

Пример 15.



(R)-2-(1-(2-(1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

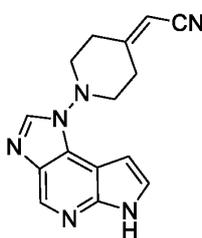
Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (633 мг, 3,33 ммоль) и R-лактамид (297 мг, 3,33 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое растворяли в 5 мл абсолютного этанола; добавляли 10 мл абсолютного этанола, чтобы растворить соединение 2-метил-2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)пропионитрил (504 мг, 1,11 ммоль). Нагревали до температуры 75°C и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и добавляли 50 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), а затем органические фазы объединяли,

промывали, используя 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (289 мг, выход 57%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 507,2 (M+1).

Стадия В.

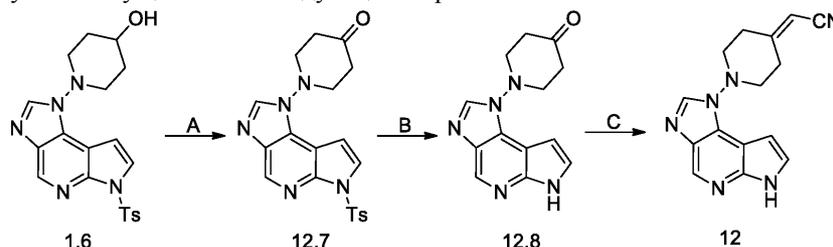
Растворяли соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (289 мг, 0,57 ммоль) в 15 мл метанола и добавляли 5 мл однонормального раствора гидроксида натрия. Перемешивали реакционную смесь при температуре 30°C в течение 6 ч. После реакции устанавливали pH на уровне от 7 до 8 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ получали соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропионитрил (110 мг, выход 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,50 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 5,30 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,21-5,13 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 2H), 3,20 (dd, J=30,4, 10,2 Гц, 2H), 2,02 (d, J=10,7 Гц, 2H), 1,88 (t, J=12,0 Гц, 1H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,57 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40 (s, 6H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 353,2 (M+1).

Пример 16.



2-(1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Суспендировали периодинан Десса-Мартина (2,5 г, 6 ммоль) в 50 мл дихлорметана, и добавляли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ол (1,2 г, 3 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в защитной атмосфере азота. После реакции осуществляли высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-он (550 мг, выход 45%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 410,1 (M+1).

Стадия В.

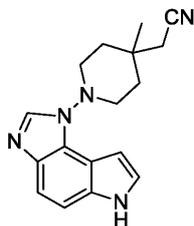
Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-он (110 мг, 0,27 ммоль) в 12 мл метанола и добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 N, 3 мл) при температуре 0°C; перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды, и экстрагировали дихлорметаном (5×50 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку и получали соединение 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-он (50 мг, выход 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 3,64-3,26 (m, 4H), 2,72-1,88 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 256,1 (M+1).

Стадия С.

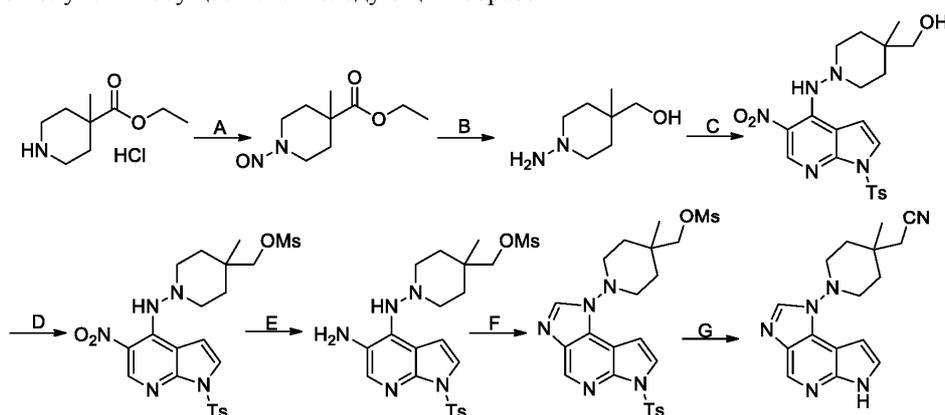
Растворяли диэтилцианометилфосфонат (53 мг, 0,3 ммоль) в 2 мл безводного тетрагидрофурана и добавляли 60% гидрид натрия (24 мг, 0,6 ммоль) при температуре 0°C в защитной атмосфере азота; перемешивали в течение 30 мин. Растворяли соединение 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-он (37 мг, 0,15 ммоль) в 1 мл безводного тетрагидрофурана и добавляли в реакционный раствор; перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли соответствующее количество насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл); органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифуги-

рования и очистку и получали соединение 2-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-илиден)ацетонитрил (15 мг, выход 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,45 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,79 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,42-3,33 (m, 4H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 279,1 (M+1).

Пример 17.



2-(1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетонитрил.
Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли соединение 4-метил-4-пиперидинкарбоксилатгидрохлорид (2,0 г, 9,6 ммоль) в 10 мл воды. При температуре 0°C добавляли нитрит натрия (1,66 г, 24,1 ммоль), и добавляли в капельном режиме уксусную кислоту (1,16 г, 19,2 ммоль). Затем перемешивали при температуре 30°C в течение ночи. После реакции охлаждали реакционный раствор до 0°C, а затем устанавливали pH раствора на уровне от 7 до 8 с, используя бикарбонат натрия; экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), а затем органические фазы объединяли, промывали, используя насыщенный раствор хлорида натрия (40 мл), и высушивали над безводным сульфатом натрия. Фильтровали, высушивали посредством центрифугирования и получали в виде желтого масла соединение 1-нитрозо-4-метил-4-пиперидинкарбоксилат (1,91 г, выход 99%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 201,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-метил-4-пиперидинкарбоксилат (1,91 г, 9,5 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана. При температуре 0°C медленно добавляли раствор 2,5 М тетрагидridoалюмината лития (11,4 мл, 28,6 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. После реакции охлаждали реакционный раствор до 0°C и медленно добавляли воду (1,1 мл); добавляли раствор 15% гидроксида натрия (1,1 мл) и воду (3,3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин; осуществляли фильтрование, высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-амино-4-метил-4-гидроксиметилпиперидин (1,15 г, выход 80%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 145,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение 1-амино-4-метил-4-гидроксиметилпиперидин (806 мг, 5,6 ммоль), соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (966 мг, 2,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,13 г, 16,5 ммоль) в 50 мл изопропанола и перемешивали реакционный раствор при температуре 88°C в течение ночи. После реакции высушивали посредством центрифугирования реакционный раствор, осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии и получали желтое твердое соединение (4-метил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метанол (787 мг, выход 62%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 460,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение (4-метил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метанол (2,69 г, 5,9 ммоль) в 30 мл дихлорметана, а затем добавляли триэтиламин (1,19 г, 11,7 ммоль) и метансульфонилхлорид (805 мг, 7,0 ммоль); перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После реакции высушивали посредством центрифугирования реакционный раствор, осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии и получали желтое твердое со-

единение (4-метил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (3,06 г, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 538,0 (M+1).

Стадия Е.

Растворяли соединение (4-метил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (2,96 г, 5,5 ммоль) в 90 мл этанола, а затем добавляли порошкообразное железо (2,46 г, 44,1 ммоль) и хлорид аммония (2,36 г, 44,1 ммоль), растворенный в воде (30 мл), и перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор, осуществляли высушивание посредством центрифугирования и очистку посредством колоночной хроматографии и получали твердое соединение (4-метил-1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (2,14 г, выход 77%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 508,1 (M+1).

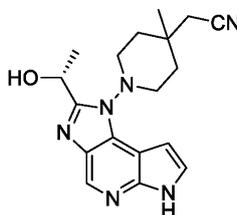
Стадия F.

Растворяли соединение (4-метил-1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (1,3 г, 2,5 ммоль) в 40 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (1,85 г, 12,5 ммоль), нагревали до температуры 116°C и перемешивали в течение 45 мин. После реакции высушивали посредством центрифугирования реакционный раствор, осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии и получали твердое соединение (4-метил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (1,24 г, выход 94%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 518,0 (M+1).

Стадия G.

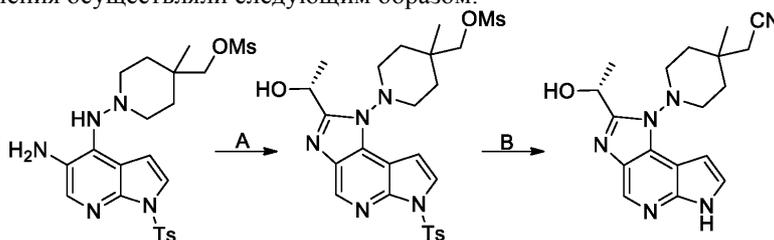
Растворяли соединение (4-метил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (100 мг, 0,97 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида и добавляли цианид натрия (47 мг, 0,97 ммоль). Перемешивали в течение 16 ч при температуре 120°C. После реакции высушивали посредством центрифугирования реакционный раствор, осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 2-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетонитрил (28 мг, выход 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (t, J=2,8 Гц, 1H), 6,82 (dd, J=3,1, 2,1 Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 295,1 (M+1).

Пример 18.



(R)-2-(1-(2-(1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

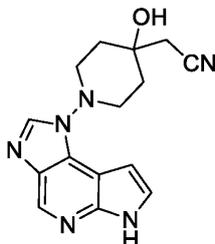
Растворяли R-лактаид (263 мг, 2,96 ммоль) и тетрафтороборат триэтилоксония (561 мг, 2,96 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана и перемешивали при температуре 28°C в течение 2 ч. Растворяли высушенное масло и соединение (4-метил-1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (500 мг, 0,99 ммоль) в этаноле (30 мл) и перемешивали при температуре 75°C в течение 2 ч. После реакции высушивали посредством центрифугирования реакционный раствор, осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии и получали твердое соединение (R)-1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат (337 г, выход 60%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 548,0 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение (R)-1-(2-(1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат (200 мг, 0,36 ммоль), триметилцианосилан (106 мг, 1,07 ммоль) и карбонат калия (148 мг, 1,07 ммоль) в 10 мл N,N-диметилформамида и

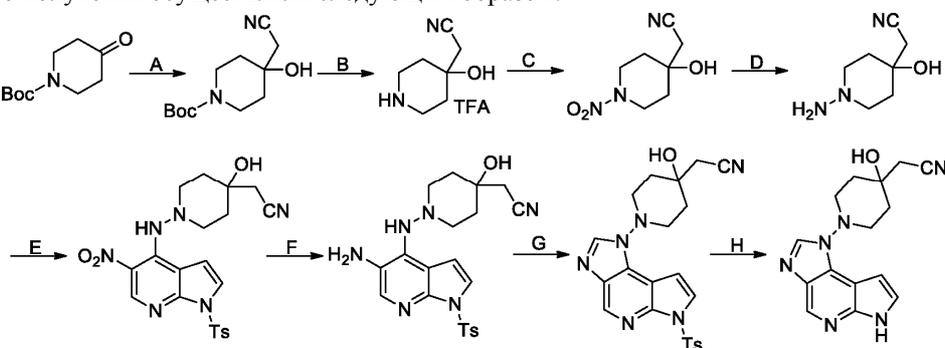
перемешивали реакционный раствор при температуре 120°C в течение 72 ч. После реакции добавляли 30 мл воды и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл); объединяли органические фазы и промывали органические фазы раствором хлорида натрия (100 мл), а затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли фильтрацию и высушивание посредством центрифугирования и получали соединение (R)-2-(1-(2-(1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)ацетонитрил (48 мг, выход 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 5,28 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,20-5,14 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,96-1,94 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,35 (s, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 339,1 (M+1).

Пример 19.



2-(4-Гидрокси-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Добавляли диизопропиламид лития (2 М, 50 мл, 100,0 ммоль) в 150 мл тетрагидрофурана и добавляли ацетонитрил (4,10 г, 100,0 ммоль) в защитной атмосфере азота при температуре -78°C; перемешивали в течение 1 ч при температуре -78°C. Затем растворяли N-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (10,0 г, 50,0 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана и добавляли в капельном режиме в реакционную систему. После завершения добавления медленно нагревали до комнатной температуры и выдерживали реакционную смесь в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили соответствующим количеством насыщенного водного раствора хлорида аммония и добавляли 150 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Органические фазы объединяли, промывали, используя 300 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение N-трет-бутоксикарбонил-4-цианометил-4-гидроксипиперидин (6,2 г, выход 52%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 241,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение N-трет-бутоксикарбонил-4-цианометил-4-гидроксипиперидин (6,2 г, 25,8 ммоль) в 60 мл дихлорметана, и добавляли 15 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. После завершения добавления перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. После реакции концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении и получали соединение 4-(цианометил)-4-гидроксипиперидинтрифторацетат (5,12 г, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 141,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение 4-(цианометил)-4-гидроксипиперидинтрифторацетат (5,12 г, 25,0 ммоль) в 30 мл воды и 50 мл уксусной кислоты, и растворяли нитрит натрия (2,59 г, 37,5 ммоль) в 15 мл воды. При температуре 0°C медленно добавляли в капельном режиме водный раствор нитрита натрия в реакционную систему и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 1-нитрозо-4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин (2,60 г, выход 61%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 170,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-(цианометил)-4-гидроксипиперидин (2,30 г, 13,5 ммоль) в 100 мл метанола и добавляли порошкообразный цинк (17,8 г, 272,0 ммоль); добавляли 20 мл уксусной

кислоты в капельном режиме при комнатной температуре. После добавления перемешивали смесь при температуре 30°C в течение 15 мин. После реакции фильтровали реакционный раствор и посредством роторного испарения фильтрата получали неочищенное соединение 1-амино-4-(цианометил)-4-гидроксиперидин (1,78 г, выход 85%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 156,1 (M+1).

Стадия Е.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (4,02 г, 11,4 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (5,89 г, 45,6 ммоль) и 1-амино-4-(цианометил)-4-гидроксиперидин (1,78 г, 11,4 ммоль) в 150 мл изопропанола с получением суспензии. При температуре 95°C (температура масляной ванны) перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. После реакции охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли 200 мл воды; экстрагировали этилацетатом (3×600 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и посредством роторного испарения и очистки получали соединение 2-(4-гидрокси-1-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (3,25 г, выход 60%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 471,2 (M+1).

Стадия F.

Добавляли соединение 2-(4-гидрокси-1-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (3,25 г, 3,9 ммоль) в смешанный раствор, содержащий 90 мл этанола и 30 мл воды и получали суспензию, а затем последовательно добавляли твердый хлорид аммония (0,88 г, 16,55 ммоль) и порошкообразное железо (0,92 г, 16,55 ммоль). Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2,5 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя 50 мл этилацетата. Добавляли 50 мл воды в фильтрат и экстрагировали этилацетатом (3×240 мл). Органические фазы объединяли, промывали, используя 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат при пониженном давлении; посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино) 4-гидроксиперидин-4-ил)ацетонитрил (1,88 г, 62%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 441,2 (M+1).

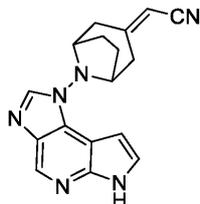
Стадия G.

Растворяли соединение 2-(1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)4-гидроксиперидин-4-ил)ацетонитрил (562 мг, 1,28 ммоль) в 25 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформат (948 мг, 6,40 ммоль). Нагревали до температуры 116°C и перемешивали в течение 1 ч. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение 2-(4-гидрокси-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (360 мг, выход 62%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 426,2 (M+1).

Стадия H.

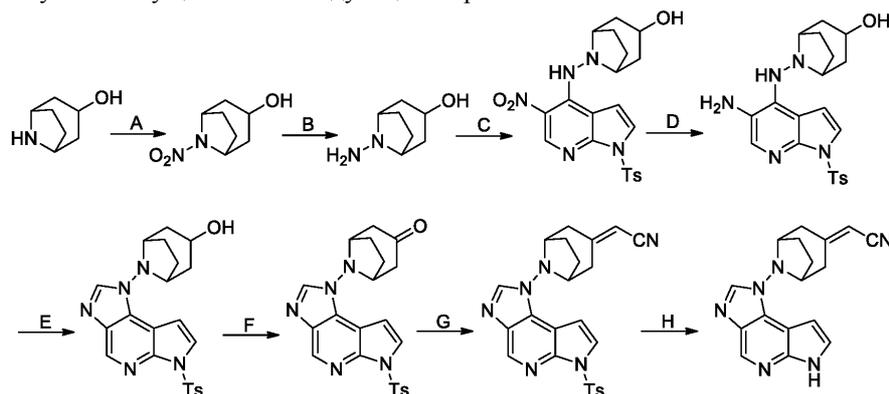
Растворяли 2-(4-гидрокси-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (360 мг, 0,80 ммоль) в 15 мл метанола и 5 мл тетрагидрофурана. Добавляли 5 мл двухнормального водного раствора гидроксида натрия и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. В реакционном растворе устанавливали pH на уровне от 8 до 9 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении; осуществляли очистку посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и получали соединение 2-(4-гидрокси-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперидин-4-ил)ацетонитрил (60 мг, выход 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,76-8,16 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,85-3,54 (m, 2H), 3,08 (d, J=9,9 Гц, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,86 (d, J=12,2 Гц, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 297,1 (M+1).

Пример 20.



2-(8-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли нортропин (3,01 г, 26,13 ммоль) в 80 мл воды. Кроме того, добавляли 80 мл концентрированной хлористоводородной кислоты при температуре 0°C и добавляли нитрит натрия (43,5 г, 630,2 ммоль) порциями при температуре 30°C. Затем продолжали перемешивание при температуре 30°C и проводили реакцию в течение 16 ч. После реакции осуществляли экстракцию этилацетатом (3×600 мл). Объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и испаряли фильтрат на ротормном испарителе. После этого в результате очистки посредством колоночной хроматографии с применением диоксид кремния получали соединение 8-нитрозо-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (8,62 г, выход 70%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 157,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 8-нитрозо-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (7,0 г, 44,8 ммоль) в 150 мл метанола, добавляли порошкообразный цинк (29,3 г, 448,0 ммоль) и в капельном режиме добавляли 30 мл уксусной кислоты при температуре 0°C. После капельного добавления перемешивали при температуре 30°C и проводили реакцию в течение 20 мин. Затем фильтровали жидкую реакционную смесь. Фильтрат испаряли на ротормном испарителе и получали неочищенное соединение 8-амино-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (3,43 г, выход 54%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 143,1 (M+1).

Стадия С.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (3,52 г, 10,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (5,17 г, 40,0 ммоль) и 8-амино-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (1,72 г, 12,0 ммоль) в 150 мл изопропилового спирта и получали суспензию. Перемешивали при температуре 95°C и проводили реакцию в течение 16 ч. После реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали на центрифуге. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 8-((5-нитро-1-п-толуол-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-основание)амино)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (3,17 г, выход 70%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 458,2 (M+1).

Стадия D.

Добавляли соединение 8-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-основание)амино)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (3,17 г, 7,0 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 120 мл этанола и 40 мл воды и получали суспензию, а затем добавляли твердый хлорид аммония (1,50 г, 28,0 ммоль) и порошкообразное железо (1,56 г, 28,0 ммоль). Затем нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2 ч. После реакции фильтровали жидкую реакционную смесь и добавляли соответствующее количество этилацетата для промывания отфильтрованного осадка. Кроме того, добавляли 200 мл воды в фильтрат и осуществляли экстракцию этилацетатом (3×250 мл). Затем объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и высушивали на центрифуге. Проводили очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 8-((5-нитро-1-п-толуол-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-основание)амино)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (выход 3,02 г, 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 428,2 (M+1).

Стадия E.

Растворяли соединение 8-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (2,95 г, 6,9 ммоль) в 80 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (5,11 г, 34,5 ммоль). При повышении температуры до 116°C перемешивали и проводили реакцию в течение 1 ч. После реакции осуществляли концентрирование при пониженном давлении. Затем посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния получали соединение 8-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ол (2,31 г, выход 77%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 438,2 (M+1).

Стадия F.

Растворяли периодинан Десса-Мартина (3,01 г, 7,1 ммоль) в 80 мл дихлорметана. Растворяли соединение 8-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (2,05 г, 4,7 ммоль) в 20 мл дихлорметана и добавляли в реакционный раствор. Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После реакции промывали реакционный раствор, используя 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 60 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, соответственно. Затем осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия, фильтрование, концентрирование при пониженном давлении и колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 8-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (1,3 г, выход 64%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 436,2 (M+1).

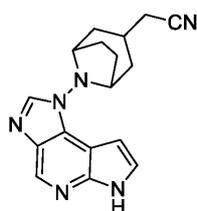
Стадия G.

Растворяли диэтилцианометилфосфонат (798 мг, 4,5 ммоль) в 30 мл безводного тетрагидрофурана в защитной атмосфере азота. Затем добавляли 60% гидрид натрия (180 мг, 4,5 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворяли соединение 8-(6-толуолсульфонилимидазоли[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (1,31 г, 3,0 ммоль) в 15 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли в реакционный раствор, а затем перемешивали в течение 2 ч в защитной атмосфере азота при комнатной температуре. После реакции добавляли соответствующее количество насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединяли органические фазы. После этого осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия, фильтрование, высушивание на центрифуге и очистка посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (879 мг, выход 64%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 459,2 (M+1).

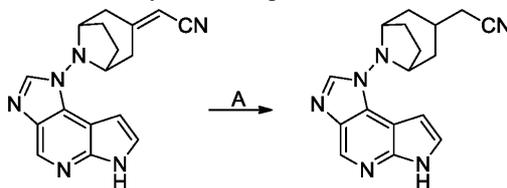
Стадия H.

Растворяли 2-(8-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил в 24 мл метанола и 8 мл тетрагидрофурана, а затем добавляли 8 мл однонормального водного раствора гидроксида натрия. Перемешивали при температуре 35°C и проводили реакцию в течение 16 ч. После реакции устанавливали pH на уровне 8-9 с помощью уксусной кислоты, концентрировали при пониженном давлении, а также проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (302 мг, выход 55%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,43 (t, J=2,9 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=3,2, 1,9 Гц, 1H), 5,76 (s, J=2,0 Гц, 1H), 3,98 (d, J=20,5 Гц, 2H), 3,00 (d, J=14,7 Гц, 2H), 2,79 (d, J=15,0 Гц, 1H), 2,57 (d, J=15,2 Гц, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 305,2 (M+1).

Пример 21.



2-(8-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил.
Способ получения осуществляли следующим образом:

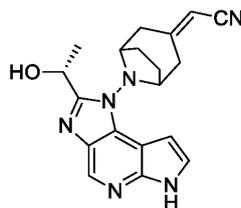


Стадия A.

Растворяли соединение 2-(8-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (100 мг, 0,33 ммоль) в 10 мл метанола и добавляли палладий на углеводе 106 мг, 0,10 ммоль). Затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре и проводили реакцию в течение 16 ч. После этого фильтровали реакционный раствор, промывали отфильтрованный осадок соответствующим количеством метанола, затем концентрировали фильтрат при пониженном давлении, проводили высокоэффективную жидкостную хроматографию, в результате чего получали соединение 2-(8-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил (смесь диастереоизомеров, 35 мг, выход 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 0,38H), 8,20 (s, 0,62H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,89 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 0,38H), 6,81 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 0,62H), 3,82 (s, 2H), 2,75 (d, J=8,1 Гц, 1,24 H), 2,63 (d, J=8,1 Гц, 0,76 H), 2,59-2,57 (m, 0,38H),

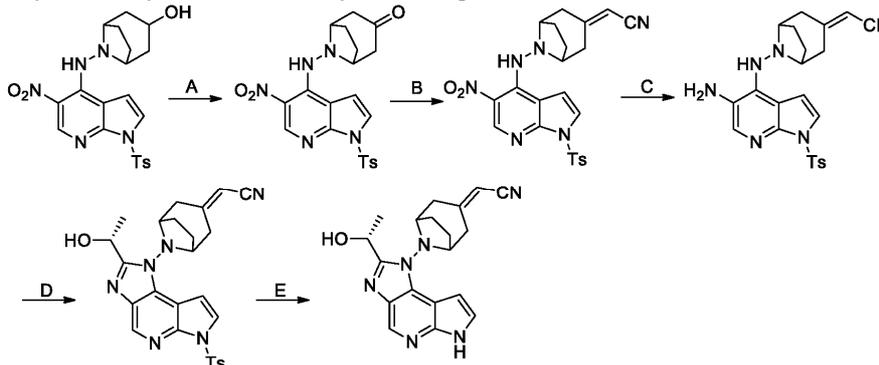
2,41-2,34 (m, 0,62H), 2,34-2,10 (m, 3H), 1,98-1,84 (m, 3H), 1,84-1,70 (m, 0,76H), 1,64-1,58 (m, 1,24H).
ЖХМС ИЭР (+) m/z: 307,2 (M+1).

Пример 22.



2-(8-(2-((R)-1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли периодинан Десса-Мартина (7,30 г, 17,1 ммоль) в 70 мл дихлорметана и растворяли соединение 8-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (5,20 г, 11,4 ммоль) в 50 мл дихлорметана и в капельном режиме добавляли в реакционный раствор. Затем перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. После реакции добавляли соответствующее количество насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагировали дихлорметаном (3×250 мл). Затем объединяли органические фазы и промывали, используя 500 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение 8-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (5,6 г, выход 72%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 456,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли диэтилцианометилфосфонат (3,27 г, 18,5 ммоль) в 100 мл безводного тетрагидрофурана в защитной атмосфере азота. Добавляли 60% гидрид натрия (738 мг, 60%, 18,5 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Растворяли соединение 8-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (5,6 г, 12,3 ммоль) в 100 мл безводного тетрагидрофурана и затем добавляли в реакционный раствор. Перемешивали и проводили реакцию в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 ч. После реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл), объединяли органические фазы. Высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали посредством роторного испарения, проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (4,37 г, выход 74%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 479,2 (M+1).

Стадия С.

Добавляли соединение 2-(8-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (2,37 мг, 5,0 ммоль) в смешанный растворитель, содержащий 120 мл этанола и 40 мл воды и получали суспензию. После этого добавляли твердый хлорид аммония (1,32 г, 24,8 ммоль) и порошкообразное железо (1,38 г, 24,8 ммоль) последовательно. Нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 2 ч. После реакции фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок, используя соответствующее количество этилацетата. Затем добавляли 200 мл воды в фильтрат, экстрагировали этилацетатом (3×250 мл) и объединяли органические фазы. Высушивали фильтрат над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и проводили колоночную хроматографию с применением геля диоксида кремния и получали соединение 2-(8-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (1,58 г, выход 65%). ЖХМС ИЭР (+) m/z:

449,2 (M+1).

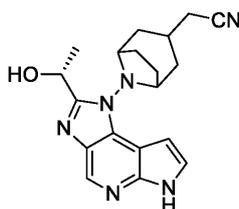
Стадия D.

Растворяли тетрафтороборат триэтилоксония (661 мг, 3,48 ммоль) и R-лактамид (310 мг, 3,48 ммоль) в 20 мл тетрагидрофурана, перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем получали вещество в виде бесцветного масла, осуществляя концентрирование при пониженном давлении. После этого растворяли вещество в 15 мл абсолютного этанола, который использовали, чтобы растворить соединение 2-(8-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (520 мг, 1,16 ммоль). Нагревали до температуры 75°C, перемешивали и проводили реакцию в течение 1 ч. После этого реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия, добавляли 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия. После этого проводили вакуумное фильтрование, концентрировали фильтрат при пониженном давлении, проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (480 мг, выход 82%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 503,2 (M+1).

Стадия F.

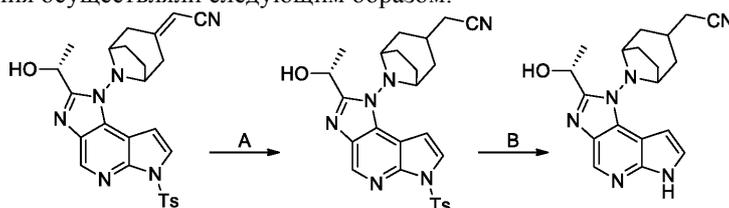
Растворяли соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил-6-п-толуолсульфонилимидазол [4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (360 мг, 0,71 ммоль) в 9 мл метанола. Добавляли 3 мл однонормального раствора гидроксида натрия и перемешивали при температуре 35°C и проводили реакцию в течение 8 ч. После реакции устанавливали pH на уровне 8-9 с помощью уксусной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Затем проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (32 мг, выход 12%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (d, J=26,3 Гц, 1H), 8,49 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,46-7,30 (m, 1H), 6,95 (dd, J=115,2, 2,4 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,98-4,80 (m, 1H), 4,31-3,72 (m, 2H), 2,73 (d, J=7,0 Гц, 1H), 2,70-2,54 (m, 3H), 2,38-1,73 (m, 6H), 1,64 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,57-1,44 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 326,2 (M+1).

Пример 23.



2-(8-(2-((R)-1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

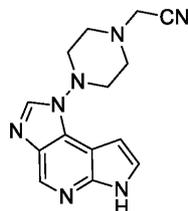
Растворяли соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-илиден)ацетонитрил (480 мг, 0,96 ммоль) в 35 мл метанола. Добавляли палладий на углеводе (202 мг, 0,19 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. Фильтровали реакционный раствор, промывали отфильтрованный осадок соответствующим количеством метанола, концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил (360 мг, выход 74%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 505,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 2-(8-(2-((R)-1-гидроксиэтил-6-п-толуолсульфонилимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил (360 мг, 0,71 ммоль) в 9 мл метанола. Добавляли 3 мл однонормального водного раствора гидроксида натрия, перемешивали при температуре 35°C и проводили реакцию в течение 8 ч. После реакции устанавливали pH на уровне 8-9 с помощью уксусной кислоты, концентрировали при пониженном давлении, проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(8-(2-((R)-1-

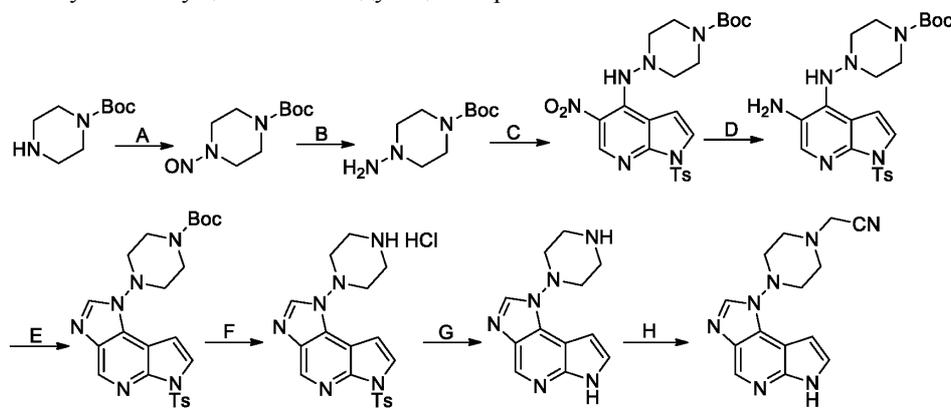
гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетонитрил (смесь диастереоизомеров, 32 мг, выход 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,80 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,43 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,55-5,45 (m, 1H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,25 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,84 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,73 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,66 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,38-1,73 (m, 12H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 326,2 (M+1).

Пример 24.



3-(4-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворили 1-трет-бутоксикарбонилпиперазин (1,86 г, 10,0 ммоль) в 20 мл воды и 9 мл уксусной кислоты и растворили нитрит натрия (4,14 г, 60,0 ммоль) в 20 мл воды. Медленно в капельном режиме добавляли водный раствор нитрита натрия в реакционную систему при температуре 0°C, затем перемешивали и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч. После реакции экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). После этого объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, наконец, проводили колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-нитропиперазин (1,46 г, выход 68%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 159,1 (M+1).

Стадия В. 1-трет-Бутоксикарбонил-4-аминопиперазин.

Растворили 1-трет-бутоксикарбонил-4-нитропиперазин (1,46 г, 6,8 ммоль) в 10 мл метанола при комнатной температуре, добавляли порошкообразный цинк (2,20 г, 33,8 ммоль), охлаждали до 0°C, и медленно в капельном режиме добавляли уксусную кислоту (20 мл). После этого затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. После реакции проводили фильтрование и устанавливали pH на уровне 9-10, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Затем добавляли 40 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (3×180 мл) и объединяли органические фазы. После этого их высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивание на центрифуге, очищали и получали соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-аминопиперазин (1,18 г, выход 86%).

Стадия С.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (1,18 г, 5,87 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (7,10 мг, 55 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонил-4-аминопиперазин (1,18 г, 5,87 ммоль) в 60 мл изопропилового спирта и получали суспензию. Перемешивали при температуре 100°C в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир, который осаждал большое количество желтого твердого вещества. Затем фильтровали раствор, собирали твердое вещество, его высушивали и получали соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперазин (2,16 г, выход 76%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 517,1 (M+1).

Стадия D.

Растворили соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пиперазин (1,8 г, 3,49 ммоль) в 45 мл этанола. Последовательно добавляли по-

рошкообразное железо (1,17 г, 20,9 ммоль), хлорид аммония (0,37 г, 6,98 ммоль) и 15 мл воды, а затем повышали температуру до 75°C и перемешивали в течение 2 ч. После реакции фильтровали, высушивали на центрифуге, проводили очистку посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперазин (930 мг, выход 54%). ЖХМС ИЭР(+) М/z: 487,1 (M+1).

Стадия Е.

Растворяли 1-трет-бутоксикарбонил-4-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)амино)пиперазин в 30 мл метилбензола. Затем последовательно добавляли триэтилортоформиат (2 мл) и пиридингидрохлорид (23 мг, 0,2 ммоль). После этого повышали температуру до 115°C в защитной атмосфере азота и перемешивали в течение 3 ч. После реакции продукт высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазин (760 мг, выход 80%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 497,1.

Стадия F.

Растворяли соединение 1-трет-бутоксикарбонил-4-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазин (200 мг, 0,4 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксан. При охлаждении в ванне со льдом добавляли четырехнормальный раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции высушивали на центрифуге реакционный раствор и получали соединение 4-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазингидрохлорид (180 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 397,1 (M+1).

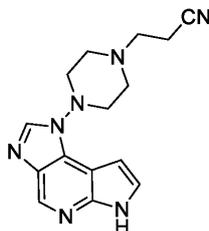
Стадия G.

Растворяли соединение 4-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазингидрохлорид (200 мг, 0,51 ммоль) в 10 мл метанола. Добавляли двухнормальный водный раствор гидроксида натрия (3 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-(пиперазин-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин (120 мг, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 243,1 (M+1).

Стадия H.

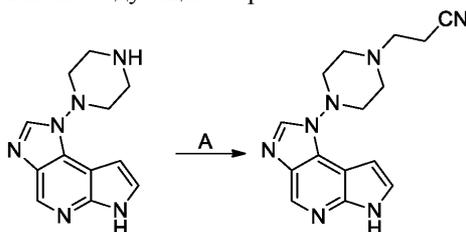
Растворяли соединение 1-(пиперазин-1-ил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин (48 мг, 0,2 ммоль), бромацетонитрил (31 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламин (61 мг, 0,6 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамид и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 40 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×40 мл), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали посредством центрифугирования, и, наконец, используя ВЭЖХ, получали соединение 3-(4-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил (8 мг, выход 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18(s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,57 (t, J=3,2 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=3,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,41-3,39 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 282,1 (M+1).

Пример 25.



3-(4-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин-1(6Н)-ил)пиперазин-1-ил)пропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:

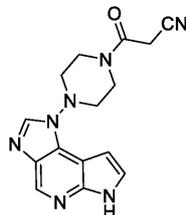


Стадия А.

Растворяли соединение 1-(пиперазин-1-ил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-б]пиридин (52 мг, 0,22 ммоль), триэтиламин (108 мг, 1,1 ммоль) в 3 мл 3-аллилонитрил. Перемешивали при темпе-

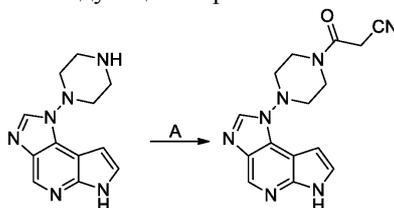
ратуре 100°C в течение 1 ч в защитной атмосфере азота. После реакции фильтровали, добавляли 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (5×40 мл), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, обрабатывали посредством ВЭЖХ и получали соединение 3-(4-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперазин-1-ил)пропионитрил (32 мг, выход 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,34 (s, 4H), 2,78-2,71 (m, 8H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 296,1 (M+1).

Пример 26.



3-(4-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперазин-1-ил)оксипропионитрил.

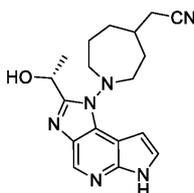
Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

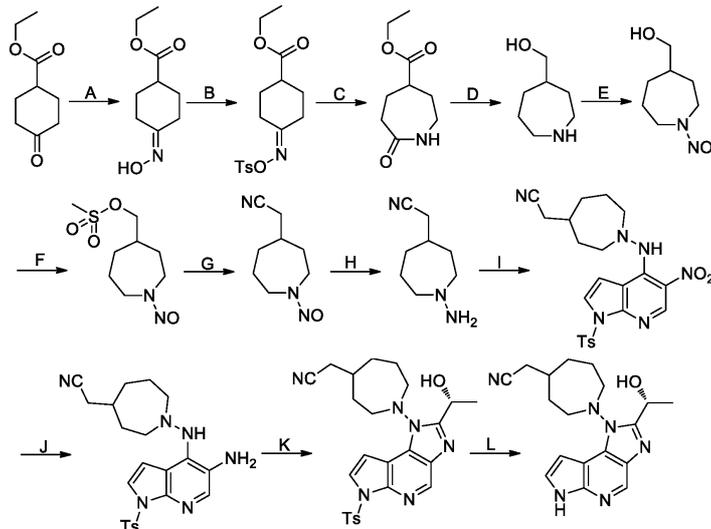
Растворяли соединение 1-(пиперазин-1-ил)-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (70 мг, 0,29 ммоль), 1-1H-1,2,3-триазолопиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (НАТУ) (165 мг, 0,43 ммоль), 2-цианоксусную кислоту (30 мг, 0,35 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (112 мг, 0,87 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида. Затем перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×60 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, очищали и получали соединение 3-(4-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиперазин-1-ил)оксипропионитрил (30 мг, выход 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,45 (t, J=2,8 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=3,2, 2,0 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 310,1 (M+1).

Пример 27.



2-(1-(2-((R)-1-Гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азепан-4-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли гидросиламингидрохлорид (6,12 г, 88,1 ммоль) в 25 мл воды, добавляли ацетат натрия (9,64 г, 118 ммоль), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. В капельном режиме в реакционную смесь добавляли соединение п-циклогексанонэтилкарбоксилат (10,0 г, 58,8 ммоль) и перемешивали смесь при температуре 45°C в течение 16 ч. После этого экстрагировали раствор этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 4-этилформиатциклогексаноноксим (10,9 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (brs, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,21-2,00 (m, 4H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия В.

Растворяли соединение 4-этилформиатциклогексаноноксим (3,32 г, 12,9 ммоль) в пиридине (15 мл) и добавляли п-толуолсульфонилхлорид (4,10 г, 21,5 ммоль) в защитной атмосфере азота при температуре -15°C. Затем перемешивали при температуре -15°C в защитной атмосфере азота в течение 2 ч. Выливали в 60 мл воды со льдом, перемешивали в течение 20 мин, проводили вакуумное фильтрование и промывали, используя 30 мл воды. После этого собирали отфильтрованный осадок, проводили высушивание при пониженном давлении и получали соединение 4-((п-толуолсульфонилокси)имино)циклогексан-1-этилформиат (4,87 г, выход 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,13 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,45 (s, 4H), 2,28-2,12 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,85-1,64 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия С.

Растворяли соединение 4-((п-толуолсульфонилокси)имино)циклогексан-1-этилформиат (16,6 г, 45,9 ммоль) в 35 мл уксусной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Затем добавляли 40 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×150 мл). После этого объединяли органические фазы, промывали, используя 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили концентрирование при пониженном давлении, наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 7-оксазепан-4-этилкарбоксилат (5,33 г, выход 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,30 (s, 1H), 4,15 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 3H).

Стадия D.

Растворяли соединение 7-оксазепан-4-этилкарбоксилат (3,72 г, 20,1 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана и в капельном режиме добавляли раствор тетрагидридоалюмината лития (3,81 г, 100 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем перемешивали в течение 4 ч при температуре 60°C. Затем нагревали до температуры 0°C и в капельном режиме последовательно добавляли воду (4 мл), раствор 15% гидроксида натрия (4 мл) и воду (8 мл). Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Фильтровали через диатомит и промывали, используя 50 мл тетрагидрофурана. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении и получали соединение 4-гидроксиметилазациклогептан (2,31 г, выход 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,56-3,45 (m, 2H), 3,08-2,72 (m, 4H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H).

Растворяли соединение 4-гидроксиметилазациклогептан (2,31 г, 17,9 ммоль) в 100 мл дихлорметана и при комнатной температуре последовательно добавляли нитрит натрия (3,70 г, 53,6 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновую кислоту (10,2 г, 53,6 ммоль). Перемешивали при температуре 35°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор, и осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 1-нитрозо-4-гидроксиметилазациклогептан (2,19 г, выход 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,83-4,63 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,68-3,43 (m, 3H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,09-1,79 (m, 3H), 1,78-1,40 (m, 3H), 1,27-1,00 (m, 1H).

Стадия F.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-гидроксиметилазациклогептан (1,10 г, 6,95 ммоль) в 20 мл дихлорметана, и в капельном режиме добавляли триэтиламин (1,19 г, 10,4 ммоль) и метилсульфонилхлорид (1,19 г, 10,4 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при охлаждении в ванне со льдом в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После этого добавляли этилацетат (100 мл), отделяли органические фазы, промывали водой (2×30 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Затем высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование, концентрировали при пониженном давлении и получали соединение (1-нитрозоазациклогептан-4-ил)метилметансульфонат (1,64 г, выход 100%).

Стадия G.

Растворяли соединение (1-нитрозоазациклогептан-4-ил)метилметансульфонат (1,64 г, 6,94 ммоль) в 10 мл безводного *N,N*-диметилформамида и добавляли цианид натрия в атмосфере азота (1,02 г, 20,8 ммоль). Перемешивали при температуре 80°C в течение 5 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении. После этого выливали реакционный раствор в 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединяли органические фазы, которые промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Затем высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование и концентрировали при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 1-нитрозо-4-цианометилазациклогептан (1,09 г, выход 94%).

Стадия H.

Растворяли соединение 1-нитрозо-4-цианометилазациклогептан (600 мг, 3,59 ммоль) в 20 мл метанола. Последовательно добавляли порошкообразный цинк (4,69 г, 71,8 ммоль) при комнатной температуре и добавляли уксусную кислоту в капельном режиме (5 мл). Перемешивали при температуре 35°C в течение 15 мин. Экстрагировали реакционный раствор, промывали, используя 20 мл метанола, и концентрировали фильтрат, в результате чего получали в виде масла соединение 1-амино-4-цианометилазациклогептан, и его непосредственно использовали для следующей стадии реакции.

Стадия I.

Растворяли неочищенное соединение 1-амино-4-цианометилазациклогептан от предшествующей стадии в 25 мл изопропанола, а затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,20 мл, 17,1 ммоль) и 4-хлор-5-нитро-1-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,00 г, 2,84 ммоль). Нагревали до температуры 85°C в защитной атмосфере азота, перемешивали и проводили реакцию в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционный раствор, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(1-((5-нитро-1-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (450 мг, выход 34%).

Стадия J.

Добавляли соединение 2-(1-((5-нитро-1-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (527 мг, 1,12 ммоль) в 25 мл этанола, последовательно добавляли порошкообразное железо (1,26 г, 22,5 ммоль) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (1,5 мл) при комнатной температуре, перемешивали при температуре 75°C и проводили реакцию в течение 5 мин. Фильтровали через диатомит в горячем состоянии и промывали, используя 20 мл метанола, и концентрировали фильтрат. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и этилацетата и получали соединение 2-(1-((5-амино-1-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (200 мг, выход 41%).

Стадия K.

Добавляли *R*-лактамид (107 мг, 1,23 ммоль) и тетрафтороборат триэтилоксония (234 мг, 1,24 ммоль) в 8 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота и перемешивали при температуре 30°C в течение 2 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Растворяли остаток в 3 мл сухого этанола и добавляли соединение 2-(1-((5-амино-1-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (180 мг, 0,41 ммоль). После этого перемешивали при температуре 75°C и проводили реакцию в течение 1 ч.

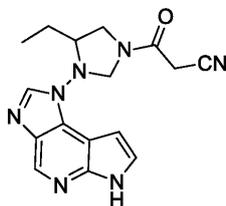
Концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетат (15 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Отделяли орга-

нические фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×15 мл). Затем объединяли органические фазы и промывали, используя 10 мл воды и 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(1-(2-((R)-1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (980 мг, выход 49%).

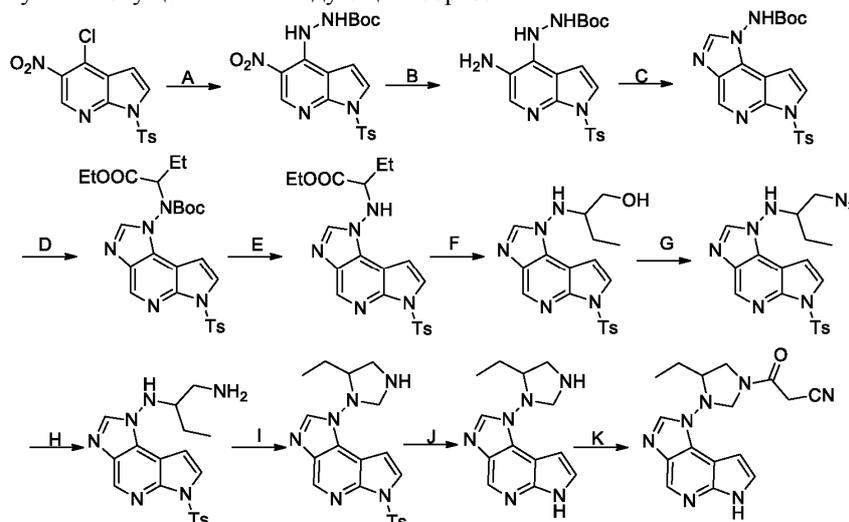
Стадия Л.

Растворяли соединение 2-(1-(2-((R)-1-гидроксиэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (98 мг, 0,2 ммоль) в 3 мл метанола и добавляли однонормальный водный раствор гидроксида натрия (1 мл, 1,0 ммоль). Перемешивали при температуре 35°C в течение 7 ч. После этого разбавляли реакционный раствор, используя 40 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование и испарение при пониженном давлении для удаления растворителя. После этого остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) и получали соединение 2-(1-(2-((R)-1-гидроксиэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)-6-азациклогептан-4-ил)ацетонитрил (40 мг, выход 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,59-8,47 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 6,76-6,64 (m, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 5,25-5,14 (m, 1H), 3,90-3,62 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,12-1,63 (m, 7H), 1,58 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 339,1 (M+1).

Пример 28.



3-(4-Этил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксопропионитрил. Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Добавляли соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (4,80 г, 13,7 ммоль), третбутилкарбазат (1,98 г, 15,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,81 мл, 27,3 ммоль) в 100 мл изопропилового спирта. Перемешивали при температуре 85°C в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. После реакции испарение при пониженном давлении растворитель. Затем остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]-4-ил)-трет-бутилкарбазат (4,56 г, выход 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,96 (d, J=4,1 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 448,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 2-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]-4-ил)-трет-бутилкарбазат (4,56 г, 10,2 ммоль) в 250 мл метанола и добавляли 10% палладий на углеводе (2,78 г) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Затем фильтровали реакционный раствор и промывали метанолом (2×20 мл). Фильтрат испаряли при пониженном давлении для удаления растворителя, и в результате этого получали соединение 2-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]-4-ил)-трет-бутилкарбазат (4,25 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 7,99 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,2$ Гц, 3H), 6,69 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,43 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 418,1 (M+1).

Стадия С.

Добавляли соединение 2-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]-4-ил)-трет-бутилкарбазат (4,25 г, 10,2 ммоль), триэтилортоформиат (1,81 г, 12,2 ммоль) и пиридингидрохлорид (116 мг, 1,0 ммоль) в 150 мл метилбензола. Нагревали до температуры 115°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 2 ч. После реакции испарение при пониженном давлении реакционный раствор для удаления растворителя. Затем остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение трет-бутил(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)карбамат (4,35 г, выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,91 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,49 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 428,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли соединение трет-бутил(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)карбамат (3,69 г, 8,63 ммоль) в 400 мл ацетона, добавляли порошкообразный гидроксид натрия (726 мг, 13,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. В реакционный раствор добавляли этил 2-бромбутират (5,05 г, 25,9 ммоль), а затем осуществляли перемешивание при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После этого проводили вакуумное фильтрование реакционного раствора и промывали отфильтрованный осадок дихлорметаном (50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение этил-2-(трет-бутоксикарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)аминометилбутират (4,08 г, выход 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,98-4,79 (m, 1H), 4,33 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,36 (t, $J=9,2$, 5,1 Гц, 3H), 1,33-1,12 (m, 9H), 0,81 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 542,2 (M+1).

Стадия E.

Растворяли соединение этил-2-(трет-бутоксикарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)аминометилбутират (4,08 г, 7,53 ммоль) в 33 мл смешанного растворителя, содержащего дихлорметан и метанол в объемном соотношении 10:1). Затем добавляли четырехнормальный раствор хлористого водорода в диоксане (5 мл) при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 80 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и перемешивали в течение 5 мин. После этого экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Наконец, проводили вакуумное фильтрование, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение этил-2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)аминометилбутират (3,10 г, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,74 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,14 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 442,1 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение этил-2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)аминометилбутират (3,10 г, 7,02 ммоль) в 200 мл этанола. Кроме того, добавляли тетрагидридоборат натрия (797 мг, 21,1 ммоль) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. В капельном режиме добавляли однонормальный водный раствор хлористоводородной кислоты в реакционный раствор при температуре 0°C и устанавливали нейтральный уровень реакционного раствора. Добавляли 50 мл воды и перемешивали при комнатной температуре. Доводили однонормальный раствор хлористоводородной кислоты до нейтрального уровня и испаряли растворитель при пониженном давлении. Затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы и промывали, используя 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, испаряли при пониженном давлении растворитель. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)бутил-1-ол (1,97 г, выход 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,89 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,42-1,32 (m, 2H), 0,83 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 400,1 (M+1).

Стадия G.

При охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота добавляли соединение 2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)бутил-1-ол (1,72 г, 4,31 ммоль), DBU (3,28 г, 21,5 ммоль) и дифенилфосфорилазид (DPPA) (3,55 г, 12,9 ммоль) в 120 мл метилбензола.

Нагревали до температуры 75°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение N-(1-азидин-2-ил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,10 г, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,68 (dd, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 425,1 (M+1).

Стадия Н.

Растворяли соединение N-(1-азидобут-2-ил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,10 г, 2,59 ммоль) в 200 мл метанола. Добавляли 10% палладий на углеводе (220 мг) в защитной атмосфере азота. Вытесняли азот водородом и перемешивали при комнатной температуре в водородной атмосфере в течение 6 ч. Затем проводили вакуумное фильтрование и промывали отфильтрованный осадок, используя 20 мл метанола. После этого концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение N²-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бутан-1,2-диамин (1,03 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,09 (dd, J=13,1, 3,3 Гц, 1H), 2,64 (dd, J=13,1, 8,8 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,44 - 1,27 (m, 3H), 0,83 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 399,1 (M+1).

Стадия I.

Растворяли соединение N²-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бутан-1,2-диамин (1,03 г, 2,58 ммоль) в 50 мл метанола и добавляли параформальдегид (101 мг, 3,36 ммоль). Нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, проводили вакуумное фильтрование и промывали, используя 10 мл метанола. Затем испаряли фильтрат при пониженном давлении для удаления растворителя и получали соединение 1-(5-этилимидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (1,06 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,94-8,77 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,53-3,97 (m, 2H), 3,80-3,37 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,83-1,59 (m, 2H), 0,96-0,74 (m, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 411,1 (M+1).

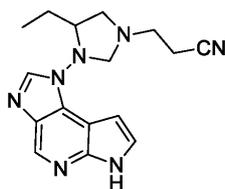
Стадия J.

Растворяли соединение 1-(5-этилимидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (60 мг, 0,15 ммоль) в 3 мл метанола и добавляли 2 N раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 2,0 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли реакционный раствор, используя 10 мл воды, и удаляли метанол посредством испарения при пониженном давлении. Затем экстрагировали этилацетатом, объединяли органические фазы, промывали, используя 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование и испарение при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, получали неочищенное соединение 1-(5-этилимидазолин-1-ил)-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (50 мг, выход неочищенного продукта 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 257,1 (M+1).

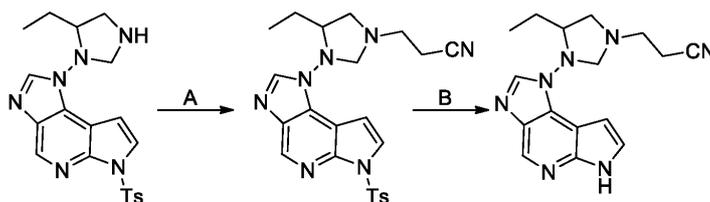
Стадия K.

Растворяли соединение 1-(5-этилимидазолин-1-ил)-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (50 мг, 0,2 ммоль) в 4 мл дихлорметана. Затем в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом последовательно добавляли цианоуксусную кислоту (20 мг, 0,24 ммоль), гидроксibenзотриазол (НОВТ) (37 мг, 0,27 ммоль), 4-диметиламинопиридин (38 мг, 0,31 ммоль), 4-диметиламинопиридин (38 мг, 0,31 ммоль) и 1-этил-3,3-диметиламинопропилкарбодиимид (EDCI) (60 мг, 0,31 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого концентрировали при пониженном давлении смесь. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и ВЭЖХ и получали соединение 3-(4-этил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксипропионитрил (20 мг, выход 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 8,75-8,17 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,03-4,68 (m, 2H), 4,24-3,85 (m, 4H), 3,54-3,42 (m, 1H), 1,51-1,28 (m, 2H), 0,82-0,69 (m, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 324,1 (M+1).

Пример 29.



3-(4-Этил-3-(имидазо [4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолидин-1-ил)пропионитрил.



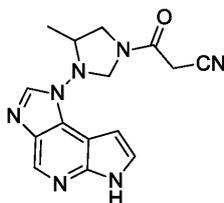
Стадия А.

Растворяли соединение 1-(5-этилимидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (70 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламин (86 мг, 0,85 ммоль) в 3 мл акрилонитрила. Перемешивали при температуре 120°C в течение 16 ч. Затем осуществляли испарение при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 3-(4-этил-3-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолидин-1-ил)пропионитрил (50 мг, выход 63%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 464,1 (M+).

Стадия В.

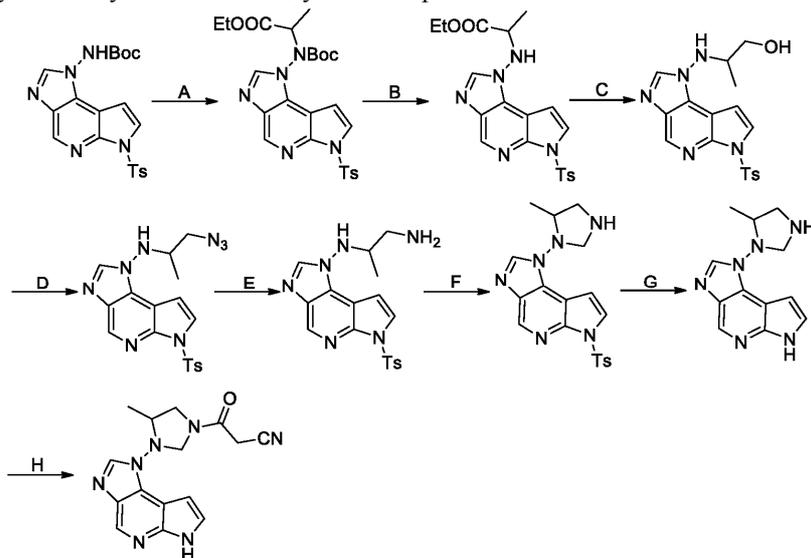
Растворяли соединение 3-(4-этил-3-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пропионитрил (50 мг, 0,11 ммоль) в 5 мл безводного тетрагидрофурана. При охлаждении в ванне со льдом добавляли 60% гидрид натрия (22 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Выливали реакционный раствор в 15 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. После этого нейтрализовали реакционный раствор и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 3-(4-этил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолидин-1-ил)пропионитрил (150 мг, выход 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (dd, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 6,16-6,10 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,01 (s, 1H), 0,86 - 0,76 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 310,1 (M+).

Пример 30.



3-(4-Метил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксопропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли соединение трет-бутил (6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)карбамат (3,60 г, 8,42 ммоль) в 400 мл ацетона, а затем добавляли порошкообразный гидроксид натрия (709 мг, 12,6 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли этил 2-бромпропионат (4,57 г, 25,3 ммоль) в реакционный раствор и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем проводили вакуумное фильтрование реакционного раствора и промывали отфильтрованный осадок дихлорметаном (50 мл). После этого концентрировали филь-

рат при пониженном давлении. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(трет-бутилкарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил-амино)метилпропионат (2,85 г, выход 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,80 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,71 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,24-5,04 (m, 1H), 4,29 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,40-1,14 (m, 15H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 528,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 2-(трет-бутоксикарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)метилпропионат (2,85 г, 5,4 ммоль) в 30 мл смешанного растворителя, содержащего дихлорметан и метанол в объемном соотношении 10:1. В капельном режиме добавляли диоксидный раствор 4 N хлористого водорода (10 мл) при охлаждении в ванне со льдом. После этого перемешивали смесь при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. После этого добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и перемешивали в течение 5 мин. Экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляя вакуумное фильтрование и концентрирование раствора при пониженном давлении и получали соединение этил-2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)метилпропионат (2,12 г, выход 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,80 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,32-4,18 (m, 2H), 4,00-3,91 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 428,0 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение этил-2-((6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)метилпропионат (2,12 г, 4,96 ммоль) в 50 мл этанола и добавляли тетрагидридоборат натрия (563 мг, 14,9 ммоль) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли однонормальный раствор хлористоводородной кислоты в реакционный раствор при температуре 0°C, устанавливали нейтральное значение pH реакционного раствора и удаляли растворитель посредством концентрирования при пониженном давлении. Экстрагировали раствор этилацетатом, объединяли органические фазы, промывали, используя 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия. После этого высушивали над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель посредством концентрирования при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение 2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)пропил-1-ол (1,48 г, выход 77%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,92 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,15 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,94 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,46-3,33 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 0,90 (d, J=5,7 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 386,1 (M+1).

Стадия D.

Добавляли соединение 2-((6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)пропил-1-ол (1,68 г, 4,36 ммоль), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (3,32 г, 21,8 ммоль) и дифенилфосфорилазид (DPPA) (3,60 г, 13,1 ммоль) в 100 мл метилбензола при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Затем концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение N-(1-азидопрор-2-ил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,26 г, выход 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,98 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,84-1,53 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 411,1 (M+1).

Стадия E.

Растворяли соединение N-(1-азидопрор-2-ил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,20 г, 2,59 ммоль) в 100 мл метанола и добавляли 10% палладий на углеводе (240 мг) в защитной атмосфере азота. Вытесняли азот водородом и перемешивали при комнатной температуре в водородной атмосфере в течение 16 ч. Фильтровали и промывали отфильтрованный осадок, используя 20 мл метанола. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении и получали соединение N²-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пропан-1,2-диамин (1,16 г, выход 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 5H), 7,10 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,02 (dd, J=13,2, 3,6 Гц, 1H), 2,65 (dd, J=13,2, 9,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,92 (d, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 385,1 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение N²-(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пропан-1,2-диамин (1,16 г, 3,02 ммоль) в 50 мл метанола и добавляли параформальдегид (109 мг, 3,62 ммоль). Нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной тем-

пературы и проводили вакуумное фильтрование. После этого промывали, используя 10 мл метанола. Затем удаляли растворитель посредством концентрирования фильтрата при пониженном давлении и получали соединение 1-(5-метилимидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (1,28 г, выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,88 (dd, $J=21,5, 3,9$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,40-4,24 (m, 1H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 1H), 3,22 (dd, $J=15,9, 8,6$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,55-1,44 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 397,1 (M+1).

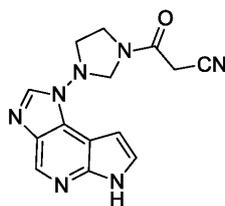
Стадия G.

Растворяли соединение 1-(5-метилимидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1,6-дигидроимидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (400 мг, 1,01 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли двухнормальный раствор гидроксида натрия (3,0 мл, 6,0 ммоль). Перемешивали смесь при температуре 35°C в течение 40 ч. Затем разбавляли реакционный раствор, используя 15 мл воды, и удаляли метанол посредством концентрирования при пониженном давлении. Экстрагировали этилацетатом (3×6 мл), объединяли органические фазы, промывали органические фазы, используя 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. После этого проводили вакуумное фильтрование для удаления растворителя. Наконец, получали неочищенное соединение 1-(5-метилимидазолидин-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (223 мг, выход 91%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 243,1 (M+1).

Стадия H.

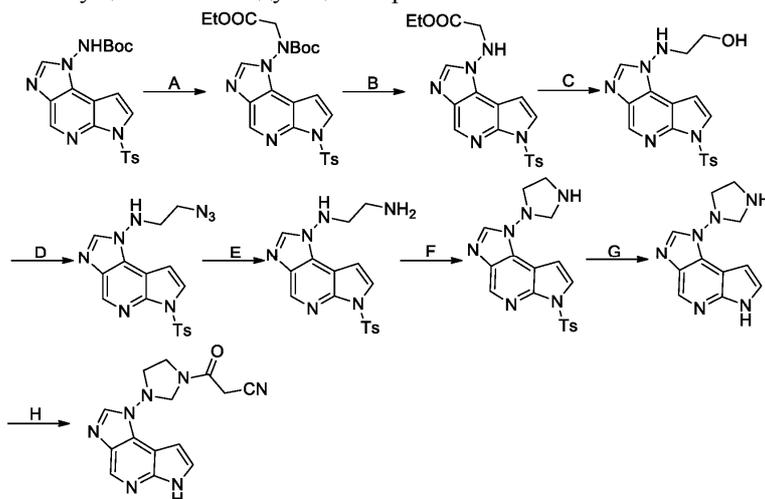
Растворяли соединение 1-(5-метилимидазолидин-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (100 мг, 0,41 ммоль) в 6 мл дихлорметана, а затем последовательно добавляли цианоуксусную кислоту (42 мг, 0,50 ммоль), НОВТ (78 мг, 0,58 ммоль), 4-диметиламинопиридин (81 мг, 0,66 ммоль) и EDCI (127 мг, 0,66 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали раствор при пониженном давлении. Наконец получали соединение 3-(4-метил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксипропионитрил (40 мг, выход 31%) посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и высокоэффективной жидкостной хроматографии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,72 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 5,03-4,80 (m, 2H), 4,21-3,92 (m, 4H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 1,09-0,88 (m, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 310,1 (M+1).

Пример 31.



3-(3-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксипропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия A.

Растворяли соединение трет-бутил(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)карбамат (4,00 г, 9,36 ммоль) в 400 мл ацетона, добавляли порошкообразный гидроксид натрия (787 мг, 14,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли этил-2-бромацетат (4,69 г, 28,1 ммоль) в реакционный раствор и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Фильтровали реакционный раствор и промывали отфильтрованный осадок дихлорметаном (400 мл). После этого концентрировали фильтрат при пониженном давлении, подвергали оста-

ток колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение 2-(трет-бутоксикарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил-амино)метилацетат (4,34 г, выход 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,91 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,17-4,78 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 2H), 4,15-3,96 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,62-1,36 (m, 3H), 1,35-1,15 (m, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 514,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение 2-(трет-бутоксикарбонил)(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)метилацетат (4,34 г, 8,45 ммоль) в 45 мл смешанного растворителя, содержащего дихлорметан и метанол в объемном соотношении 10:1. Затем добавляли диоксидный раствор 4 N хлористого водорода (15 мл) при охлаждении в ванне со льдом. Нагревали смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После этого концентрировали при пониженном давлении реакционный раствор. Добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и перемешивали в течение 5 мин. Экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем высушивали над безводным сульфатом натрия. Проводили вакуумное фильтрование фильтрата и получали соединение этилметил-2-((6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)ацетат (3,49 г, выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,26 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,95 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,27 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 414,0 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение этил-2-((6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)ацетат (3,49 г, 4,96 ммоль) в 100 мл этанола. Добавляли тетрагидридоборат натрия (958 мг, 25,3 ммоль) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем в капельном режиме добавляли однонормальный раствор хлористоводородной кислоты в реакционный раствор при температуре 0°C, устанавливали pH реакционного раствора на нейтральном уровне и проводили испарение при пониженном давлении для удаления растворителя. После этого экстрагировали раствор этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия. Осуществляя удаление растворителя посредством концентрирования при пониженном давлении и колоночную хроматографию с применением диоксида кремния, получали соединение 2-((6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)этанол (2,98 г, выход 95%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 372,0 (M+1).

Стадия D.

Добавляли соединение 2-((6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)этанол (2,98 г, 8,02 ммоль), DBU (6,11 г, 40,1 ммоль) и DPPA (6,62 г, 24,1 ммоль) в 100 мл метилбензола. Повышали температуру до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. После этого концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении, подвергали остаток колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение N-(2-азидоэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,16 г, выход 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,94 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,40 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,61 -3,54 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 397,1 (M+1).

Стадия E.

Растворяли соединение N-(2-азидоэтил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (1,06 г, 2,59 ммоль) в 60 мл метанола и добавляли 10% палладий на углеводе (212 мг) в защитной атмосфере азота. Вытесняли азот водородом и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Затем проводили вакуумное фильтрование и промывали отфильтрованный осадок, используя 20 мл метанола. Наконец, посредством концентрирования при пониженном давлении получали неочищенное соединение N²-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)этан-1,2-диамин (1,16 г, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 371,1 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение N²-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)этан-1,2-диамин (1,16 г, 3,13 ммоль) в 50 мл метанола, а затем добавляли параформальдегид (113 мг, 3,76 ммоль). Нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, проводили вакуумное фильтрование и промывали, используя 10 мл метанола. Наконец, испаряли фильтрат при пониженном давлении для удаления растворителя и в результате этого получали соединение 1-(имидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (1,16 г, выход 97%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 383,1 (M+1).

Стадия G.

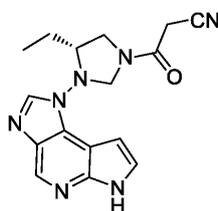
Растворяли соединение 1-(имидазолидин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-b]пиридин (400 мг, 1,05 ммоль) в 9 мл метанола и добавляли двухнормальный раствор гидроксида натрия (3,0 мл, 6,0 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Затем разбавляли реакционный раствор, используя 10 мл воды, и испаряли метанол при пониженном давлении. После этого экстрагировали остаток этилацетатом (3×15 мл). Объединяли органические фазы, промывали, используя 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем проводили вакуумное фильтрование и удаляли растворитель посредством испарения при пониженном давлении; в результате указанных операций получали неочищенное соединение 1-(5-имидазолидин-1-ил)-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (277 мг, выход неочищенного продукта 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 229,1 (M+1).

Стадия Н.

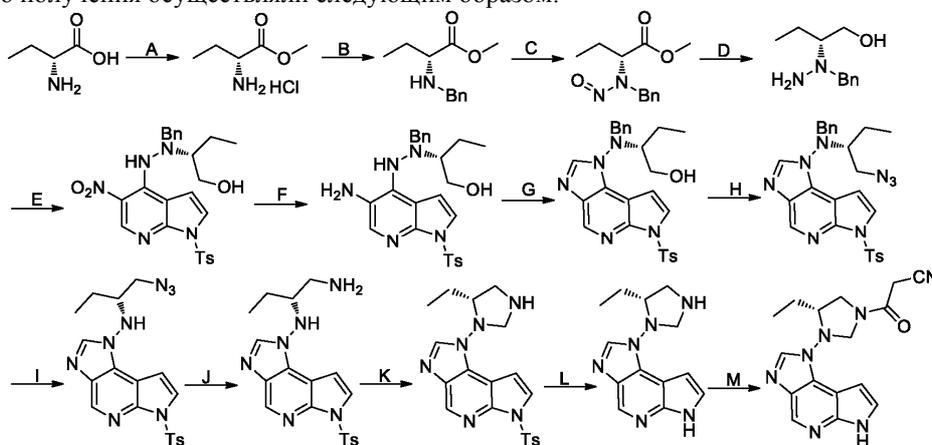
Растворяли соединение 1-(5-имидазолидин-1-ил)-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (100 мг, 0,44 ммоль) в 6 мл дихлорметана. Затем последовательно добавляли цианоуксусную кислоту (45 мг, 0,53 ммоль), НОВТ (83 мг, 0,61 ммоль), 4-диметиламинопиридин (86 мг, 0,70 ммоль) и EDCI (134 мг, 0,70 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого концентрировали при пониженном давлении, осуществляли колоночную хроматографию с применением геля диоксида кремния и ВЭЖХ и получали соединение 3-(3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксопропионитрил (40 мг, выход 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39-8,32 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 4,95-4,79 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 2H), 3,86-3,74 (m, 4H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 296,1 (M+1).

Пример 32.



(R)-3-(4-Этил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксопропионитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли соединение, представляющее собой D-2-аминоасляную кислоту (25,0 г, 242 ммоль), в 200 мл метанола и добавляли тионилхлорид (35,2 мл, 485 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали смесь при охлаждении в ванне со льдом в течение 1 ч, а затем нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Наконец, концентрировали при пониженном давлении и получали соединение метил-D-2-аминобутиратгидрохлорид (37,2 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 117,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение метил-D-2-аминобутиратгидрохлорид (10,0 г, 65,1 ммоль) в 200 мл тетрагидрофурана и последовательно добавляли триэтиламин (9,05 мл, 65,1 ммоль) и бензальдегид (7,60 г, 71,6 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали при температуре 30°C в течение 48 ч. Затем фильтровали и промывали отфильтрованный осадок, используя 75 мл тетрагидрофурана. После этого концентрировали фильтрат при пониженном давлении и растворяли в 200 мл метанола. При охлаждении в ванне со льдом, последовательно добавляли тетрагидроборат натрия (2,71 г, 71,6 ммоль) порциями в процессе перемешивания в течение 3 ч. Затем гасили реакцию однонормальным раствором хлористо-

дородной кислоты и устанавливали pH на нейтральном уровне. После указанных операций экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 50 мл насыщенный водный раствор хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Наконец, посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния получали соединение метил-D-2-бензиламинобутират (11,4 г, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,20 (m, 5H), 3,81 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,23 (t, J=6,5 Гц, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 208,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение метил-D-2-бензиламинобутират (11,4 г, 55,0 ммоль) в 150 мл дихлорметана, а затем добавляли нитрит натрия (5,69 г, 82,5 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (15,7 г, 82,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали при температуре 30°C в течение 2 ч, фильтровали и промывали отфильтрованный осадок, используя 50 мл дихлорметана. После этого концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Затем разделяли остаток на фазы, используя 100 мл этилацетата и 50 мл воды. Отделяли органическую фазу путем экстракции этилацетатом (3×10 мл), затем объединяли органические фазы, которые промывали, используя 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Концентрировали раствор при пониженном давлении и получали соединение D-2-((N-бензил-N-нитрозо)амино)метилбутират (12,3 г, выход 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,25 (m, 3,8H), 7,11 (m, 1,2H), 5,42-5,25 (m, 0,9H), 5,00 (d, J=14,8 Гц, 0,6H), 4,95 (dd, J=9,4, 6,0 Гц, 0,6H), 4,73 (t, J=7,5 Гц, 0,4H), 4,59 (d, J=14,8 Гц, 0,6H), 3,61 (s, 1,8H), 3,46 (s, 1,2H), 2,29-1,90 (m, 1,6H), 1,75-1,57 (m, 0,5H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 1,9H), 0,81 (dt, J=28,3, 7,4 Гц, 3H), 0,74 (t, J=7,5 Гц, 1,2H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 237,1 (M+1).

Стадия D.

Суспендировали тетрагидридоалюминат лития (3,21 г, 84,7 ммоль) в 100 мл диэтилового эфира и в капельном режиме добавляли соединение D-2-((N-бензил-N-нитрозо)амино)метилбутират (5,00 г, 21,2 ммоль) в виде раствора в диэтиловом эфире (10 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре, и при этом в процессе реакции поддерживали скорость капания при дефлегмации. Затем перемешивали при температуре 40°C в течение 0,5 ч. Затем при охлаждении в ванне со льдом гасили реакцию, используя

3,2 мл воды, 3,2 мл раствора 15% гидроксида натрия и 9,6 мл воды. Перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Отделяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат. Затем полученное в виде масла соединение (R)-2-(1-бензилгидразино)бутан-1-ол непосредственно использовали для следующей реакции. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 3,88-3,66 (m, 4H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), CDCl₃ δ 7,39-7,26 (m, 5H), 3,88-3,66 (m, 4H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59 1,47 (m, 1H), 0,98 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 195,1 (M+1).

Стадия E.

Растворяли полученное на предшествующей стадии неочищенное соединение (R)-2-(1-бензилгидразино)бутан-1-ол в 100 мл изопропанола и последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (10,2 мл, 56,9 ммоль) и соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (5,00 г, 14,2 ммоль). Нагревали до температуры 85°C в защитной атмосфере азота. Затем перемешивали и проводили реакцию в течение 16 ч. После этого концентрировали реакционный раствор, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (R)-2-(1-бензил-2-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)гидразин)-бутан-1-ол (5,91 г, после двух стадий выход 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,01 (d, J=112,2 Гц, 1H), 9,00 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=8,4, 4,3 Гц, 2H), 7,55- 7,41 (m, 2H), 7,33-7,06 (m, 7H), 4,29-3,68 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,87-1,42 (m, 2H), 0,96 (dt, J=36,8, 7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 510,0 (M+1).

Стадия F.

Добавляли соединение (R)-2-(1-бензил-2-(5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)гидразин)-бутан-1-ол (5,90 г, 11,6 ммоль) в 120 мл этанола, а затем добавляли порошкообразное железо (12,9 г, 232 ммоль) и насыщенный раствор хлорида аммония (40 мл) при комнатной температуре. Перемешивали при температуре 80°C в течение 15 мин. Проводили вакуумное фильтрование горячей смеси через диатомит, промывали, используя 30 мл метанола, и концентрировали фильтрат. Затем остаток разделяли на фазы, используя 60 мл воды и 60 мл этилацетата. После этого отделяли органические фазы, экстрагируя водную фазу этилацетатом (4×60 мл). После этого органические фазы объединяли и промывали, используя 30 мл воды и 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (R)-2-(1-бензил-2-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) диазил)-бутан-1-ол (2,45 г, выход 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (d, J=8,4 Гц, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 7H), 6,75 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,89-3,64 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86-1,69

(m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 1H), 0,95 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 480,1 (M+1).

Стадия G.

Растворяли соединение (R)-2-(1-бензил-2-(5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)дiazанил)-бутан-1-ол (480 мг, 1,0 ммоль) в 6 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (222 мг, 1,5 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали при температуре 100°C в течение 15 мин и испаряли при пониженном давлении реакционный раствор для удаления растворителя. Затем остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния, в результате чего получали соединение (R)-2-(бензил(6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)бутан-1-ол (316 мг, выход 65%). ЖХМС ИЭР(+) M/z: 490,1 (M+1).

Стадия H.

Добавляли соединение (R)-2-(бензил(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амино)бутан-1-ол (316 мг, 0,65 ммоль), DBU (491 мг, 3,23 ммоль) и DPPA (533 мг, 1,94 ммоль) в 8 мл метилбензола при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Нагревали до температуры 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. После этого остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение (R)-N-(1-азидобут-2-ил)-N-бензил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (216 мг, выход 65%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 515,2 (M+1).

Стадия I.

Растворяли соединение (R)-N-(1-азидобут-2-ил)-N-бензил-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (167 мг, 0,33 ммоль) в 8 мл дихлорметана и добавляли безводный хлорид алюминия (346 мг, 2,6 ммоль) в защитной атмосфере азота. Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в реакционный раствор и перемешивали в течение 5 мин. Экстрагировали соединение дихлорметаном (3×15 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и получали соединение (R)-N-(1-азидобут-2-ил)-6-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (89 мг, выход 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,83 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,03 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,68 (dd, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,54-1,44 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 425,0 (M+1).

Стадия J.

Растворяли соединение (R)-N-(1-азидобут-2-ил)-6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)амин (86 мг, 2,59 ммоль) в 6 мл метанола и добавляли 10% палладий на углероде (43 мг) в защитной атмосфере азота. Азот вытесняли водородом и перемешивали смесь в атмосфере водорода при температуре 35°C в течение 2 ч. Проводили вакуумное фильтрование и промывали, используя 10 мл метанола. Затем концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение (R)-N²-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бутан-1,2-диамин (79 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 399,1 (M+1).

Стадия K.

Растворяли соединение (R)-N²-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бутан-1,2-диамин (79 мг, 0,20 ммоль) в 6 мл метанола и добавляли параформальдегид (7 мг, 0,2 ммоль). Нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Охлаждали до комнатной температуры, проводили вакуумное фильтрование и промывали, используя 5 мл метанола. Испаряли фильтрат при пониженном давлении для удаления растворителя и в результате этого получали соединение (R)-1-(5-этилимидазолидин-1-ил)-6-толуолсульфонил-1H,6H-имидазол[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (81 мг, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,94-8,77 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,53-3,97 (m, 2H), 3,80-3,37 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 3H), 1,83-1,59 (m, 2H), 0,96-0,74 (m, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 411,1 (M+1).

Стадия L.

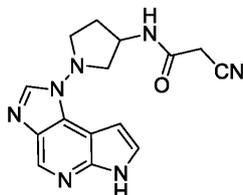
Растворяли соединение (R)-1-(5-этилимидазолин-1-ил)-6-п-толуолсульфонил-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (50 мг, 0,12 ммоль) в 6 мл метанола и добавляли 2 N раствор гидроксида натрия (1,5 мл, 3,0 ммоль). Перемешивали при температуре 30°C в течение 16 ч. Разбавляли реакционный раствор, используя 10 мл воды, и удаляли метанол посредством испарения при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Затем объединяли органические фазы, промывали, используя 5 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Проводили вакуумное фильтрование для удаления растворителя. Наконец, получали неочищенное соединение (R)-1-(5-этилимидазолин-1-ил)-1H,6H-имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (31 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 257,1 (M+1).

Стадия M.

Растворяли соединение (R)-1-(5-этилимидазолидин-1-ил)-1H,6H-имидазо-[4,5-d]пирроло[2,3-

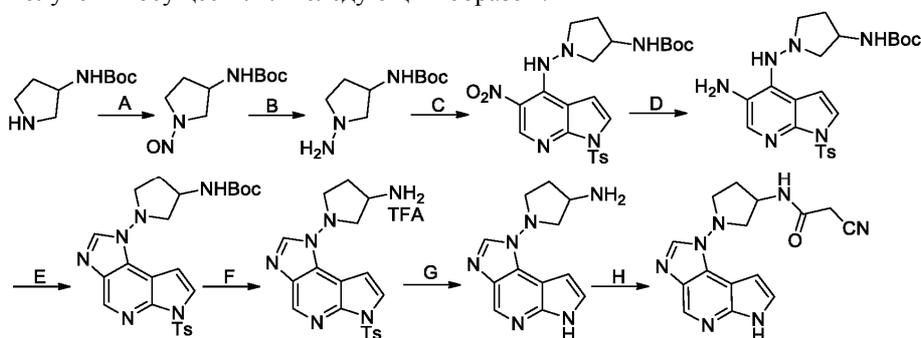
б) пиридин (31 мг, 0,14 ммоль) в 6 мл дихлорметана, а затем последовательно добавляли цианоуксусную кислоту (15 мг, 0,17 ммоль), НОВТ (27 мг, 0,20 ммоль), 4-диметиламинопиридин (28 мг, 0,23 ммоль) и EDCI (44 мг, 0,23 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и ВЭЖХ и получали соединение (R)-3-(4-этил-3-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)имидазолин-1-ил)-3-оксипропионитрил (12 мг, выход 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (s, 1H), 8,87-8,03 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,05-4,69 (m, 2H), 4,30-3,68 (m, 4H), 3,56-3,41 (m, 1H), 1,54-1,27 (m, 2H), 0,85-0,68 (m, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 324,1 (M+1).

Пример 33.



2-Циано-N-(1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворили трет-бутилпирролидин-3-илкарбамат (4,33 г, 23,3 ммоль) в 30 мл уксусной кислоты и 10 мл воды. Медленно добавляли в капельном режиме водный раствор (20 мл) содержащий нитрит натрия (3,21 г, 46,6 ммоль) при температуре 0°C. Затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч в защитной атмосфере азота. После этого реакцию гасили посредством добавления воды при температуре 0°C, экстрагировали этилацетатом (3×240 мл), фильтровал, высушивали на центрифуге, очищали и получали соединение (1-нитропирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (4,58 г, выход 93%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 216,1 (M+1).

Стадия В.

Суспендировали соединение (1-нитропирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (4,58 г, 21,3 ммоль), порошкообразный цинк (13,8 г, 213 ммоль) в смеси уксусной кислоты (5 мл) и метанола (50 мл). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. После реакции фильтровали, высушивали на центрифуге и получали неочищенное соединение (1-аминопирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (4,28 г, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 202,1 (M+1).

Стадия С.

Растворили соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (7,75 г, 22 ммоль) в 100 мл изопропанола, а затем добавляли трет-бутил (1-аминопирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (4,28 г, 21,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (11 г, 85,3 ммоль). Нагревали смесь до температуры 100°C и перемешивали в течение 20 ч. После этого продукт реакции высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение (1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-ил)-трет-бутоксикарбониламид (6,6 г, выход 60%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 517,1 (M+1).

Стадия D.

Суспендировали соединение 1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-ил)-трет-бутоксикарбониламид (1,5 г, 2,9 ммоль), порошкообразное железо (977 мг, 17,4 ммоль) и хлорид аммония (311 мг, 5,8 ммоль) в 12 мл этанола и 4 мл воды. В защитной атмосфере азота, нагревали до температуры 75°C и перемешивали в течение 1 ч. После реакции фильтр, высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (770 мг, выход 55%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 487,1.

Стадия Е.

Растворили соединение 1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-

ил)амино)пирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (770 мг, 1,58 ммоль), триэтилортоформиат (1 мл) и пиридингидрохлорид (18 мг, 0,16 ммоль) в 20 мл метилбензол. Нагревали до температуры 115°C и перемешивали в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. После этого продукт реакции высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (700 мг, выход 89%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 497,1.

Стадия F.

Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)-трет-бутилкарбамат (700 мг, 1,41 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при температуре 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в защитной атмосфере азота. После этого продукт реакции высушивали на центрифуге и получали неочищенное соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-аминотрифторметансульфонат (560 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 397,1 (M+1).

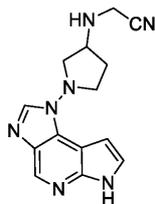
Стадия G.

Растворяли соединение 1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-аминотрифторметансульфонат (360 мг, 0,91 ммоль) в 10 мл метанола. Затем добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 N, 3 мл) при температуре 0°C. Перемешивали смесь при температуре 30°C в течение 18 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды, устанавливали pH на уровне 8-9, экстрагировали дихлорметаном (6×50 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, очищали посредством колоночной хроматографии и получали соединение 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-амин (140 мг, выход 64%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 243,1 (M+1).

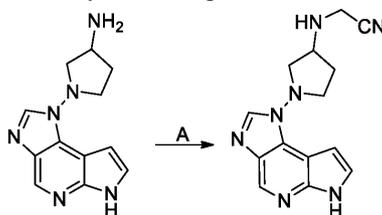
Стадия H.

Растворяли соединение 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-амин (70 мг, 0,29 ммоль), 2-цианоксусную кислоту (29 мг, 0,35 ммоль) и NATU (165 мг, 0,43 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (112 мг, 0,87 ммоль) при температуре 0°C. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии и получали соединение 2-((1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетамид (30 мг, выход 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,76 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,47 (t, J=3,0 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 3,70 (d, J=1,4 Гц, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 310,1 (M+1).

Пример 34.



2-((1-(Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)амино)ацетонитрил.
Способ получения осуществляли следующим образом:

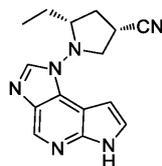


Стадия A.

Растворяли 1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-амино (70 мг, 0,29 ммоль) и бромометонитрил (42 мг, 0,35 ммоль) в 5 мл N,N-диметилформамида, а затем добавляли триэтиламин (88 мг, 0,87 ммоль) при температуре 0°C. Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. После реакции добавляли 20 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (5×50 мл), объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, высушивали на центрифуге, очищали посредством ВЭЖХ и получали соединение 2-((1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)амино)ацетонитрил (12 мг, выход 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 9,03 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,66 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H),

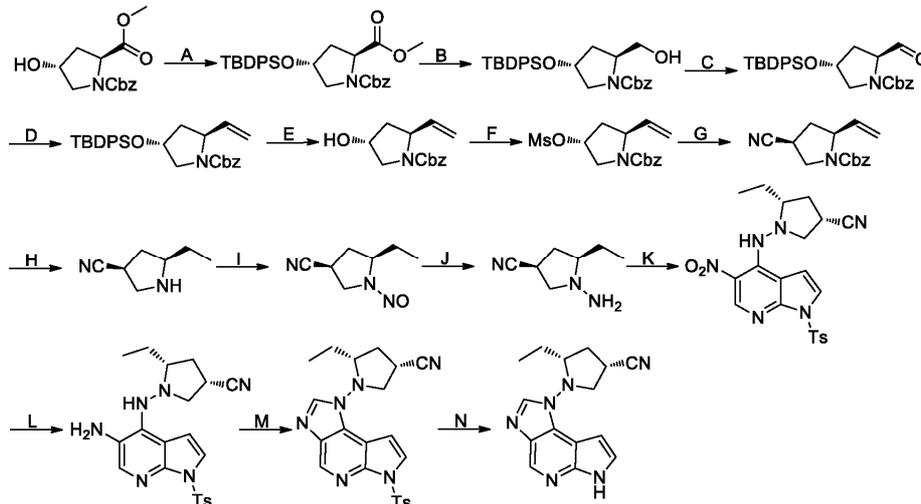
4,07-4,00 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,65- 3,58 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 282,1 (M+1).

Пример 35.



(3S,5R)-5-Этил-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин(6H)-ил)пирролидин-3-карбонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли соединение этил-(2S,4R)-N-бензиолксикарбонил-2-карбоксилат-4-пирролидинол (20,0 г, 71,6 ммоль) в 70 мл N,N-диметилформамида. Добавляли имидазол (10,7 ммоль, 158 ммоль) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (TBDPSC1) (23,6 г, 85,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Выливали реакционный раствор в воду (700 мл), экстрагировали этилацетатом (3×60 мл), объединяли органические фазы, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и проводили вакуумное фильтрование. После этого концентрировали при пониженном давлении. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение этил-(2S,4R)-N-бензиолксикарбонил-2-карбоксилат-4-O-TBDPS-пирролидин (34,3 г, выход 92%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65-7,56 (m, 4H), 7,46-7,30 (m, 11H), 5,23-5,04 (m, 2H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,70-3,47 (s, 3H), 3,65-3,49 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,03 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 518,2 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение этил-(2S,4R)-N-бензиолксикарбонил-2-карбоксилат-4-O-TBDPS-пирролидин (10,0 г, 19,3 ммоль) в 80 мл этанола в объемном соотношении 10:1. Затем добавляли тетрагидридоборат натрия (2,19 г, 58,0 ммоль) порциями при охлаждении в ванне со льдом. Нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Гасили реакционную смесь однонормальным раствором хлористоводородной кислоты и доводили pH до нейтрального уровня. После этого концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Экстрагировали смешанным растворителем (3×200 мл), содержащим метанол и этилацетат в объемном соотношении 10:1. Объединяли органические фазы, промывали, используя 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Затем проводили вакуумное фильтрование, концентрировали фильтрат и получали соединение (2S,4R)-N-бензиолксикарбонил-2-гидроксиметил-4-O-TBDPS-пирролидин (8,92 г, выход 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67-7,56 (m, 4H), 7,46-7,29 (m, 11H), 5,21-5,09 (m, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,74-3,50 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,03 (s, 9H).

Стадия С.

Растворяли соединение (2S,4R)-N-бензиолксикарбонил-2-гидроксиметил-4-O-TBDPS-пирролидин (23,0 г, 4,96 ммоль) в 700 мл дихлорметана. Добавляли периодинан Десса-Мартина (29,9 г, 70,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Фильтровали через диатомит и промывали, используя 50 мл дихлорметана. После этого в фильтрат добавляли насыщенный бикарбонат натрия (200 мл), а затем перемешивали в течение 30 мин. После этого проводили вакуумное фильтрование, отделяли органические фазы и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2×100 мл). Объединяли органические фазы, промывали, используя 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. После указанных операций осуществ-

ляли испарение при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-карбальдегид-4-O-TBDPS-пирролидин (14,0 г, выход 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,45 (dd, $J=57,2$, 2,9 Гц, 1H), 7,68-7,55 (m, 4H), 7,49-7,29 (m, 1H), 5,25-5,09 (m, 2H), 4,57-4,34 (m, 2H), 3,74-3,34 (m, 2H), 2,10 (t, $J=10,3$ Гц, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 488,2 (M+1).

Стадия D.

Добавляли трет-бутоксид калия (6,44 г, 57,4 ммоль) в раствор бромид метилтрифенилфосфония (20,5 г, 57,4 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) при охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота. Нагревали до температуры 30°C и перемешивали в течение 30 мин. Охлаждали реакционный раствор до 0°C. Затем в капельном режиме добавляли соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-карбальдегид-4-O-TBDPS-пирролидин (14,0 г, 28,7 ммоль) в тетрагидрофурановом растворе (30 мл). Поддерживали температуру и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (150 мл) и этилацетат (EA) (150 мл) в реакционный раствор. Отделяли органические фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×150 мл). Затем объединяли органические фазы, промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование. После указанных операций испаряли растворитель при пониженном давлении. Наконец, посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния получали соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-O-TBDPS-пирролидин (13,0 г, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73-7,57 (m, 4H), 7,49-7,27 (m, 1H), 5,77-5,58 (m, 1H), 5,22-4,90 (m, 4H), 4,61-4,42 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,64-3,45 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,04 (s, 9H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 487,2 (M+1).

Стадия E.

В капельном режиме добавляли неочищенное соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-O-TBDPS-пирролидин (20 мл), который был получен в предшествующей реакции, в раствор 1,0 М тригидрата фторида n-бутиламмония (53,5 мл, 53,5 ммоль) в тетрагидрофуране и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-пирролидинол (6,15 г, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,27 (m, 5H), 5,86-5,67 (m, 1H), 5,25-5,00 (m, 4H), 4,57-4,40 (m, 2H), 3,70-3,47 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 248,1 (M+1).

Стадия F.

Растворяли соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-пирролидинол (2,00 г, 8,09 ммоль) в 50 мл дихлорметана, а затем в капельном режиме добавляли триэтиламин (2,25 мл, 16,2 ммоль) и метилсульфонилхлорид (1,39 г, 12,1 ммоль) в защитной атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при охлаждении в ванне со льдом в течение 3 ч. Затем добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли этилацетат (150 мл), отделяли органические фазы, промывали водой (2×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и проводили вакуумное фильтрование. В результате указанных операций получали неочищенное соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-метансульфонатпирролидин (2,63 г, выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 5,88-5,66 (m, 1H), 5,28-5,04 (m, 5H), 4,60-4,46 (m, 1H), 4,06-3,84 (m, 1H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,57-2,41 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H).

Стадия G.

Растворяли соединение (2S,4R)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-метансульфонатпирролидин (2,63 г, 8,08 ммоль) в 50 мл безводного N,N-диметилформамида (50 мл), а затем добавляли раствор цианида натрия (1,19 г, 24,3 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали при температуре 80°C в течение 7 ч и после этого перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч. Выливали реакционный раствор 300 мл воды, затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединяли органические фазы. После этого промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и проводили фильтрование при пониженном давлении. Наконец, посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния получали соединение (2S,4S)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-цианопирролидин (1,17 г, выход 56%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43-7,29 (m, 6H), 5,95-5,81 (m, 1H), 5,34-5,06 (m, 4H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 1H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 257,1 (M+1).

Стадия H.

Растворяли соединение (2S,4S)-N-бензиолсикарбонил-2-винил-4-цианопирролидин (1,17 г, 4,56 ммоль) в 30 мл метанола, а затем добавляли 10% палладий на углеводе (234 мг) в защитной атмосфере азота. Азот вытесняли водородом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Проводили фильтрование при пониженном давлении и промывали метанолом (2×10 мл). Затем концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение (3S,5R)-5-этил-пирролидин-3-цианид

(567 мг, выход 100%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 125,1 (M+1).

Стадия I.

Растворяли соединение (3S,5R)-5-этил-пирролидин-3-цианид (456 мг, 4,57 ммоль) в 25 мл дихлорметана и последовательно добавляли нитрит натрия (347 мг, 5,03 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (847 мг, 5,03 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали в течение 3 ч, фильтровали, промывали отфильтрованный осадок, используя 20 мл дихлорметана, концентрировали фильтрат при пониженном давлении, наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (3S,5R)-1-нитрозо-5-этил-пирролидин-3-метилцианид (210 мг, выход 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,52-4,40 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,40 -2,28 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 128,1 (M+1).

Стадия J.

Растворяли соединение (3S,5R)-1-нитрозо-5-этил-пирролидин-3-цианид (210 мг, 1,37 ммоль) в 6 мл метанола и добавляли порошкообразный цинк (896 мг, 13,7 ммоль) при комнатной температуре. Затем добавляли уксусную кислоту (2 мл) в капельном режиме. Перемешивали при температуре 30°C в течение 2 ч. После этого проводили вакуумное фильтрование реакционного раствора. Затем промывали раствор, используя 5 мл метанола, и концентрировали фильтрат. После этого экстрагировали остаток, используя 15 мл дихлорметана, а затем осуществляли вакуумное фильтрование и концентрировали фильтрат. Наконец, получали в виде масла соединение (3S,5R)-1-амино-5-этил-пирролидин-3-цианид, которое непосредственно использовали в следующей реакции. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 140,1 (M+1).

Стадия K.

Неочищенное соединение (3S,5R)-1-амино-5-этил-пирролидин-3-цианид от предшествующей стадии растворяли в 12 мл изопропанола, последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,86 г, 14,4 ммоль) и соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (758 мг, 2,16 ммоль) и нагревали до температуры 85°C в защитной атмосфере азота. Перемешивали и проводили реакцию в течение 16 ч. После этого концентрировали реакционный раствор, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид (282 мг, выход 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,61 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 455,1 (M+1).

Стадия L.

Добавляли соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид (250 мг, 0,55 ммоль) в 12 мл этанола, а затем последовательно добавляли порошкообразное железо (922 мг, 16,5 ммоль) и насыщенный раствор хлорида аммония (2 мл) при комнатной температуре. Перемешивали при температуре 80°C и проводили реакцию в течение 0,5 ч. Фильтровали в горячем состоянии через диатомит, промывали, используя 10 мл метанола, и концентрировали фильтрат. Затем остаток разделяли на фазы, добавляя 6 мл воды и 20 мл этилацетата. Отделяли органические фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×20 мл). Объединяли органические фазы, промывали, используя 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия. Наконец, концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид, и его непосредственно использовали для следующей стадии. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 425,1 (M+1).

Стадия M.

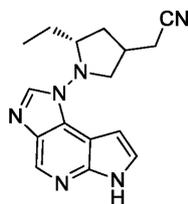
Добавляли неочищенное соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-амино-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид, триэтилортоформат (122 мг, 0,82 ммоль) и пиридингидрохлорид (6 мг, 0,05 ммоль) в 15 мл метилбензола. Нагревали до температуры 115°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 2 ч. Испаряли реакционный раствор при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и получали соединение (3S,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-цианид (82 мг, выход 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,23-8,08 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,60-3,27 (m, 3H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,80 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 435,1 (M+1).

Стадия N.

Растворяли соединение (3S,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пиррол-3-метилцианид (79 мг, 0,18 ммоль) в 6 мл метанола и добавляли однонормальный раствор гидроксида натрия (2,0 мл, 2,0 ммоль). Перемешивали при температуре 30°C в течение 7 ч. Добавляли реакционный раствор, используя 10 мл воды. Затем испаряли раствор при пониженном давлении

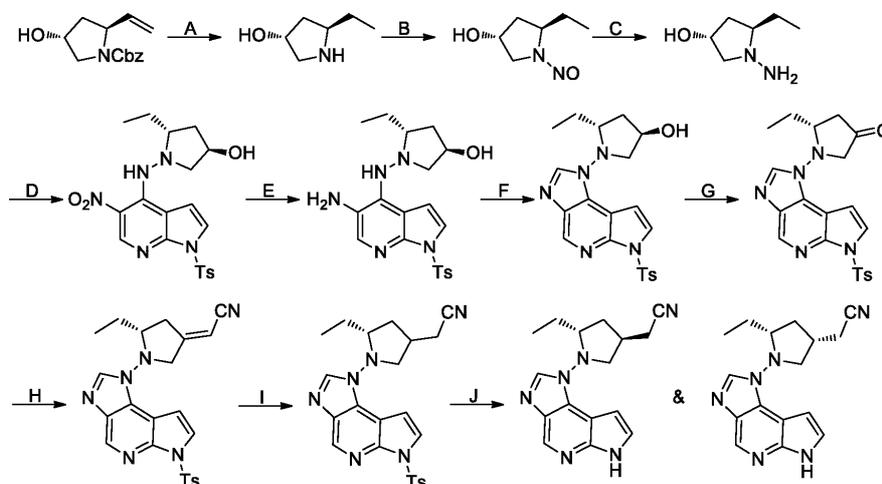
и удаляли метанол. Экстрагировали остаток этилацетатом (4×10 мл). Объединяли органические фазы, промывали, используя 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и проводили вакуумное фильтрование. Испаряли при пониженном давлении для удаления растворителя. После этого обрабатывали остаток посредством ВЭЖХ и получали соединение (3*S*,5*R*)-5-этил-1-(имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)пирролидин-3-метилнитрил (20 мг, выход 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,10-8,01 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,92-3,52 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 2H), 0,72 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 281,2 (M+1).

Пример 36.



2-((5*R*)-5-Этил-1-(имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил.

Способ получения осуществляли следующим образом:



Стадия А.

Растворяли соединение (2*S*,4*R*)-*N*-бензилоксикарбонил-2-винил-4-гидрокси-пирролидин (3,50 г, 14,2 ммоль) в 200 мл метанола и добавляли 10% палладий на углеводе (700 мг) в защитной атмосфере азота. Азот вытесняли водородом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Проводили вакуумное фильтрование и промывали метанолом (2×20 мл). Наконец, концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение (2*S*,4*R*)-2-этил-4-гидрокси-пирролидин (1,63 г, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,42 (t, J=5,0 Гц, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,19 (dd, J=11,9, 4,7 Гц, 1H), 2,92 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,95 (dd, J=13,5, 6,4 Гц, 1H), 1,62-1,37 (m, 3H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 116,1 (M+1).

Стадия В.

Растворяли соединение (2*S*,4*R*)-2-этил-4-гидрокси-пирролидин (1,63 г, 14,2 ммоль) в 70 мл дихлорметана, а затем добавляли нитрит натрия (1,46 г, 21,2 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (4,04 г, 21,2 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 3 ч и промывали отфильтрованный осадок, используя 20 мл дихлорметана. Затем концентрировали фильтрат при пониженном давлении и получали соединение (2*S*,4*R*)-1-нитрозо-2-этил-4-гидрокси-пирролидин (1,78 г, выход 87%) посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,63-4,52 (m, 2H), 3,86 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,61 (ddd, J=15,5, 4,8, 1,7 Гц, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,04 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 145,1 (M+1).

Стадия С.

Растворяли соединение (2*S*,4*R*)-1-нитрозо-2-этил-4-гидрокси-пирролидин (950 мг, 6,59 ммоль) в 45 мл метанола и последовательно добавляли порошкообразный цинк (8,62 г, 132 ммоль) и уксусную кислоту (9 мл) в капельном режиме при комнатной температуре. Перемешивали смесь при температуре 30°C в течение 20 мин. Проводили вакуумное фильтрование реакционного раствора, промывали, используя 5 мл метанола, и концентрировали фильтрат. Затем получали в виде масла соединение вещества (2*S*,4*R*)-1-амино-2-этил-4-гидрокси-пирролидин, которое непосредственно использовали в следующей реакции. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 131,1 (M+1).

Стадия D.

Растворяли полученное на предшествующей стадии неочищенное соединение (2S,4R)-1-амино-2-этил-4-гидроксипирролидин в 50 мл изопропилового спирта и последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,70 мл, 26,3 ммоль) и соединение 4-хлор-5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (3,01 г, 8,56 ммоль). Нагревали до температуры 85°C в защитной атмосфере азота. Перемешивали и проводили реакцию в течение 16 ч. Затем концентрировали реакционный раствор, осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид (1,61 г, выход 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (t, J=4,9 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 4,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,76 (dd, J=11,1, 3,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 1H), 0,84 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 446,1 (M+1).

Стадия Е.

Добавляли соединение (3S,5R)-5-этил-1-((5-нитро-1-п-толуолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-метилцианид (1,61 г, 3,61 ммоль) в 80 мл этанола, а затем последовательно добавляли порошкообразное железо (6,05 г, 108 ммоль) и насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) при комнатной температуре. Перемешивали при температуре 80°C в течение 20 мин. Фильтровали в горячем состоянии через диатомит, промывали, используя 10 мл метанола, и концентрировали фильтрат. Затем остаток разделяли на фазы, добавляя 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×50 мл). Объединяли органические фазы, промывали, используя 10 мл насыщенный водный раствор хлорида натрия, и высушивали над безводным сульфатом натрия с получением соединения (3R,5R)-5-этил-1-(5-амино-1-п-толуолсульфоил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-цианида.

Стадия F.

Растворяли соединение (3R,5R)-5-этил-1-(5-амино-1-п-толуолсульфоил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)пирролидин-3-цианид (75 мг, 0,18 ммоль) в 1 мл уксусной кислоты и добавляли триэтилортоформиат (40 мг, 0,27 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали 100°C в течение 5 мин в атмосфере азота. Испаряли реакционный раствор при пониженном давлении для удаления растворителя. Наконец, остаток подвергали колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и чистого этилацетата и получали соединение (3S,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ол (55 мг, выход 72%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 426,1 (M+1).

Стадия G.

Растворяли соединение (3R,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ол (55 мг, 0,13 ммоль) в 10 мл дихлорметана и добавляли периодинан Десса-Мартина (112 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали при комнатной температуре. Проводили вакуумное фильтрование через диатомит и промывали, используя 10 мл дихлорметана. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) в фильтрат и перемешивали в течение 30 мин. Затем проводили вакуумное фильтрование, отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (2×10 мл). Затем объединяли органические фазы и промывали, используя 5 мл раствора хлорида натрия. Высушивали над безводным сульфатом натрия и удаляли растворитель посредством испарения при пониженном давлении. После этого осуществляли колоночную хроматографию с применением диоксида кремния и получали соединение (3R,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-он (25 мг, выход 45%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 424,1 (M+1).

Стадия H.

Растворяли диэтил(цианометил)фосфонат (67 мг, 0,38 ммоль) в 8 мл тетрагидрофурана и добавляли 60% гидрид натрия (15 мг, 0,38 ммоль) в атмосфере азота при охлаждении в ванне со льдом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. При охлаждении в ванне со льдом в защитной атмосфере азота добавляли соединение в растворе тетрагидрофурана (1 мл) соединение (3R,5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-он (80 мг, 0,19 ммоль). Перемешивали в течение 2 ч при охлаждении в ванне со льдом. Добавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, повышали температуру до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 мин. Затем экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), объединяли органические фазы, промывали, используя 3 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия. После этого концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение (R)-2-(5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-илиден)ацетонитрил, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС ИЭР (+) m/z: 447,1 (M+1).

Стадия I.

Растворяли неочищенное соединение (R)-2-(5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-илиден)ацетонитрил в 10 мл метанола и добавляли 10% палладий на углеводе (84 мг) в защитной атмосфере азота. Азот вытесняли водородом. Перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Проводили вакуумное фильтрование и промывали метанолом (2×5 мл). Затем концентрировали

фильтрат при пониженном давлении. Наконец, осуществляли колоночную хроматографию с применением геля диоксида кремния и получали соединение 2-((5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил (67 мг, выход 79%). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 449,2 (M+1).

Стадия J.

Растворяли соединение 2-((5R)-5-этил-1-(6-п-толуолсульфонилимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил (30 мг, 0,06 ммоль) в 3 мл метанола и добавляли однонормальный раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 1,0 ммоль). Перемешивали при температуре 30°C в течение 6 ч. Экстрагировали остаток этилацетатом (4×5 мл). Затем объединяли органические фазы, которые промывали, используя 1 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Высушивали над безводным сульфатом натрия, проводили вакуумное фильтрование и удаляли растворитель посредством испарения при пониженном давлении. После указанных операций обрабатывали остаток посредством колоночной хроматографии с применением диоксида кремния и высокоэффективной жидкостной хроматографии и получали соединение 2-((3S,5R)-5-этил-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил (36-1, 10 мг, выход 58%) и 2-((3R,5R)-5-этил-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил (36-2, 8 мг, выход 20%).

Соединение 36-1. 2-((3S,5R)-5-Этил-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 9,10-7,84 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94-3,44 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,05-2,71 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 295,1 (M+1).

Соединение 36-2. 2-((3R,5R)-5-Этил-1-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)пирролидин-3-ил)ацетонитрил:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79 (s, 1H), 9,10-7,84 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94-3,44 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 3,05-2,71 (m, 3H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,69 (t, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (+) m/z: 295,1 (M+1).

Пример 37. Определение активности низкомолекулярных ингибиторов JAK-киназы.

Экспериментальная схема.

1. Получение реагентов.

(1) Буферный раствор для реакции киназы.

Получали буферный раствор для реакции киназы, содержащий следующие компоненты: 50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0,01% Tween 20.

(2) Детекторный буферный раствор 1X.

Для получения детекторного буферного раствора 1X разбавляли детекторный буферный раствор 10X деионизированной водой в соотношении 9:1.

(3) Раствор киназы 4X.

Разбавляли JAK до конечной концентрации 4X, используя буферный раствор для реакции JAK (JAK1: 40 nM, JAK2: 0,5 nM).

(4) Раствор субстрата 4X.

Разбавляли субстрат ULight™-JAK-1 (Tug1023) до 200 nM, используя буферный раствор для реакции киназы (конечная концентрация: 50 nM).

(5) Раствор АТР 4X.

Разбавляли АТР до конечной концентрации 4X, используя буферный раствор для реакции киназы (JAK1: 160 мкМ, JAK2: 40 мкМ).

(6) Раствор исследуемого соединения 4X.

Растворяли в DMSO исследуемое соединение и получали концентрированный раствор 10 mM, который затем доводили до желательной концентрации, осуществляя последовательное трехкратное разбавление, и получали по 10 значений концентрации для каждого соединения. При этом диапазон конечной концентрации исследуемого соединения составлял от 10 мкМ до 0,5 нМ.

(7) Раствор 4X для прекращения ферментативной реакции.

В детекторном буферном растворе 1X растворяли EDTA в концентрации 40 mM (конечная концентрация EDTA: 10 mM).

(8) Раствор детекторного антитела 4X.

В буферном растворе 1X для исследования растворяли меченое Eu антитело (антифосфотирозин (PT66)) в концентрации 8 nM (конечная концентрация антитела: 2 nM).

2. Экспериментальный процесс.

(1) Последовательно помещали по 2,5 мкл раствора JAK 4X и 2,5 мкл разбавленного раствора 4X исследуемого соединения в различных концентрациях в каждую лунку 384-луночного микропористого планшета и создавали по два многолуночных набора для каждой концентрации. При этом были созданы контрольная группа холостого раствора фермента и отрицательная контрольная группа (группа DMSO).

(2) Встряхивали 384-луночный планшет, перемешивая ферменты и соединения, центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин.

(3) Добавляли по 2,5 мкл раствора субстрата 4X в каждую лунку 384-луночного планшета и центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 мин.

(4) Добавляли по 2,5 мкл раствора АТР 4X в каждую лунку 384-луночного планшета и центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 мин для инициирования ферментативной реакции.

(5) Проводили реакцию JAK1 при комнатной температуре в течение 2 ч и проводили реакцию JAK2 при комнатной температуре в течение 1 ч.

(6) Конечные концентрации в каждой группе реакции JAK1 составляли: JAK1 10 нМ, субстрат 50 нМ, АТР: 40 мкМ, и конечная концентрация исследуемого соединения находилась в диапазоне от 10 мкМ до 0,5 нМ.

Конечные концентрации в каждой группе реакции JAK2 составляли: JAK2: 0,125 нМ, субстрат: 50 нМ, АТР: 10 мкМ, и конечная концентрация исследуемого соединения находилась в диапазоне от 10 мкМ до 0,5 нМ.

(7) После ферментативной реакции добавляли по 5 мкл раствора 4X для прекращения ферментативной реакции в каждую лунку 384-луночного планшета, центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин.

(8) Добавляли по 5 мкл раствора детекторного антитела 4X в каждую лунку 384-луночного планшета (конечная концентрация детекторного составляла 2 нМ), центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч.

(10) После инкубации антитела измеряли величину сигнала для каждой лунки, используя планшетный анализатор Envision.

3. Анализ данных.

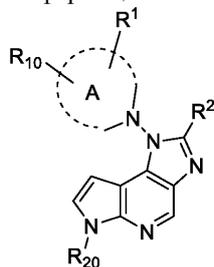
(1) Принимая степень ингибирования 100% для контрольной группы холостого раствора фермента и степень ингибирования 0% для отрицательной контрольной группы (группы DMSO) вычисляли в процентах степень ингибирования, соответствующую каждой концентрации исследуемых соединений.

(2) Осуществляли нелинейный регрессионный анализ для логарифма концентрации исследуемого соединения и соответствующей процентной степени ингибирования, используя программное обеспечение GraphPad Prism, и для исследуемого соединения получали концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}). Полученные экспериментальные результаты представлены в таблице.

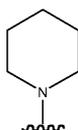
Пример	JAK1 (IC_{50} , нМ)	JAK2 (IC_{50} , нМ)	Пример	JAK1 (IC_{50} , нМ)	JAK2 (IC_{50} , нМ)
1	23,8	70,9	20	4,30	1,90
2	0,28	1,70	21	0,92	4,77
3	0,17	0,28	22	1,60	4,04
4	0,47	0,95	23	2,71	6,07
5	0,28	1,45	24	7,72	46,6
6	0,66	3,89	25	5,20	5,30
7	0,08	4,00	26	41,7	151
8	1,50	5,00	27	1,70	2,30
9	0,14	0,70	28	3,50	13,1
10	0,80	6,10	29	13,9	27,5
11	0,57	2,98	30	2,80	28,1
12	1,77	3,28	31	6,90	71,8
13	16,0	56,7	32	6,80	15,3
14	13,5	7,50	33	11,2	29,1
15	5,14	16,1	34	73,8	51,7
16	1,31	16,1	35	9,50	61,3
17	2,0	1,2	36-1	6,8	23,5
18	6,31	13,8	36-2	43,6	126,9
19	2,37	6,01			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Цианозамещенное циклическое производное гидразина, причем циклическое производное гидразина представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой, или его стереоизомер, геометрический изомер, рацемат и фармацевтически приемлемую соль:



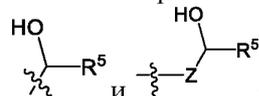
при этом кольцо А представляет собой



R^1 представляет собой водород;

R_{10} представляет собой ацетонитрильную группу;

R^2 выбран из водорода, незамещенного C_{1-6} алкила, amino, метансульфонамидной группы,

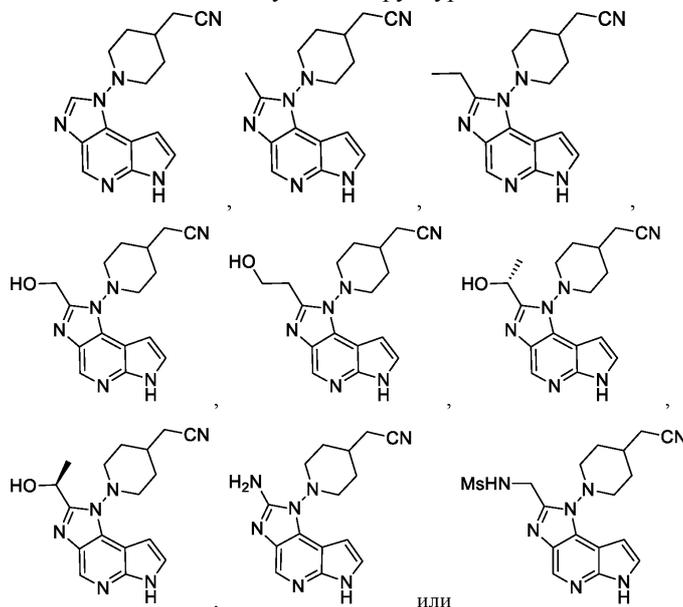


и Z представляет собой метилен и R^5 выбран из водорода и незамещенного C_{1-6} алкила; и

R_{20} представляет собой водород.

2. Цианозамещенное циклическое производное гидразина по п.1, причем R^5 выбран из водорода и метила.

3. Цианозамещенное циклическое производное гидразина по п.1, где циклическое производное гидразина представляет собой соединение со следующей структурой:



4. Способ получения цианозамещенного циклического производного гидразина по любому из пп.1-3, причем в способе предусмотрены следующие технологические стадии:

S1 - применение соединения II-1 в качестве исходного материала и нитрозилирование его NH-группы с образованием нитрозопродукта II-2;

S2 - превращение нитрозопродукта II-2 в соединение II-3 посредством реакции восстановления;

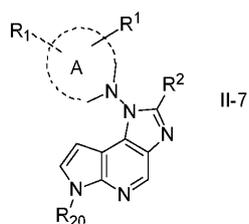
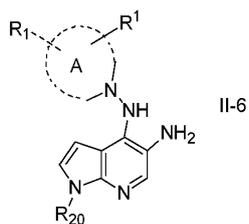
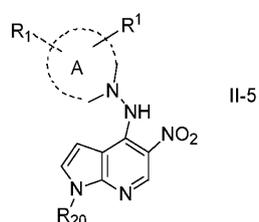
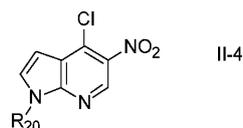
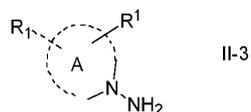
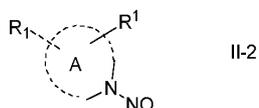
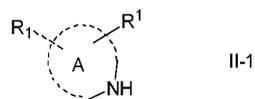
S3 - введение соединения II-3 в реакцию с соединением II-4 в щелочной среде с получением соединения II-5;

S4 - восстановление нитрогруппы в соединении II-5 до аминогруппы посредством гидрирования с получением соединения II-6;

S5 - введение соединения II-6 в реакцию замыкания цикла с получением соединения II-7;

S6 - удаление защиты из соединения II-7 с получением цианозамещенного циклического производного гидразина;

при этом структуры от соединения II-1 до соединения II-7 определены следующим образом:



5. Фармацевтическая композиция, содержащая цианозамещенное циклическое производное гидразина по любому из пп.1-3 и по меньшей мере одно вещество из фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей, активирующих веществ и наполнителей;

при этом количество цианозамещенного циклического производного гидразина составляет от 0,01 до 99,9% полной массы фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, причем фармацевтическая композиция содержит дополнительные терапевтические средства, и при этом дополнительные терапевтические средства выбраны из противовоспалительных средств, иммуномодуляторов или иммунодепрессивных средств, нейротропных факторов, активных веществ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, активных веществ для лечения диабета и активных веществ для лечения аутоиммунных заболеваний.

7. Применение соединения по любому из пп.1-3 или фармацевтической композиции по п.5 или 6 в получении медикамента для лечения или профилактики заболевания, опосредованного активностью JAK1 и JAK2 и/или для ингибирования активности протеинкиназы.

8. Применение по п.7, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание или пролиферативное заболевание пациента.

