

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390351 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.16(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
C07D 471/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.10.06

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 202021043852

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.08

Сате Дхананджай Г., Гавас

(33) IN

Днянешвар В., Йеллол Горахнат С.

(86) PCT/IB2021/059150

(IN)

(87) WO 2022/074572 2022.04.14

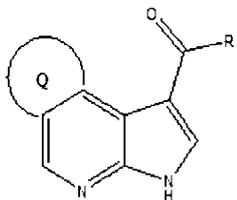
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

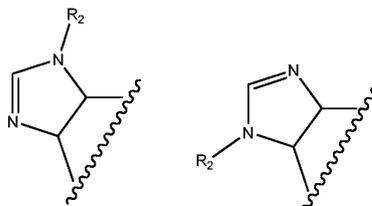
Нилова М.И. (RU)

ЮНИКЕМ ЛАБОРАТОРИЗ ЛТД (IN)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль; где Q представляет собой группу формулы Q1 или Q2;



Q1

Q2

~~~~~ (волнистая связь) представляет собой точки присоединения; где R<sub>1</sub> представляет собой -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу; R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу, и применение указанных соединений в качестве ингибиторов киназ, и композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению.

A1

202390351

202390351

A1

# ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к новому соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений согласно настоящему изобретению, применению указанных соединений в качестве ингибиторов киназ и композициям, содержащим соединения согласно настоящему изобретению.

10

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеинкиназы (РТК) представляют собой ферменты, которые регулируют биологическую активность белков путем фосфорилирования определенных аминокислот с помощью АТФ в качестве источника фосфата, индуцируя тем самым конформационный переход из неактивной в активную форму белка. Они служат для регулирования активности почти всех клеточных процессов и, следовательно, являются ключевыми регуляторами клеточной функции. Киназы имеют особое значение при передаче сигналов и координации сложных функций, таких как клеточный цикл. Иногда протеинкиназы классифицируют на основе субстратов, которые они фосфорилируют. Например, серин/треониновые протеинкиназы фосфорилируют аминокислотные остатки серина или треонина, тогда как тирозинкиназа фосфорилирует аминокислотные остатки тирозина.

Тирозинкиназы являются важными медиаторами процесса передачи сигнала, приводящего к клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции, метаболизму и запрограммированной гибели клеток. Они участвуют в нескольких стадиях неопластического развития и прогрессирования. Сигнальные пути тирозинкиназы обычно предотвращают дерегулирование пролиферации или способствуют чувствительности к апоптотическим стимулам. Янус-киназы (обозначаемые JAK) представляют собой тирозинкиназы, которые участвуют в передаче цитокиновых сигналов от мембранных рецепторов к переносчику сигнала и активатору факторов транскрипции (STAT). Цитокины играют ключевую роль в регулировании роста клеток и иммунного ответа. Многие цитокины функционируют путем связывания с рецепторами цитокинов типа I и типа II и их активации. Такие рецепторы, в свою

очередь, задействуют ферменты из семейства Янус-киназ (JAK) для передачи сигнала. В настоящее время у млекопитающих известны четыре члена семейства JAK: JAK1 (Янус-киназа 1), JAK2 (Янус-киназа 2), JAK3 (также известная как лейкоцит Янус-киназы; JAKL; L-JAK и Янус-киназа 3) и TYK-2 (также известная как протеин-тирозинкиназа 2). Мутация или аномальное функционирование JAK может привести к появлению сигнальных путей, которые генетически или эпигенетически изменены, что дает селекционное преимущество раковым клеткам. Такие нарушения могут также вызывать заболевания, возникающие в результате ненадлежащей активации иммунной и нервной систем, такие как воспалительные состояния, аутоиммунные заболевания, пролиферативные заболевания, отторжение при трансплантации, заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, врожденные дефекты хряща и/или заболевания, связанные с гиперсекрецией IL6.

Опосредованные киназой заболевания можно предотвратить или лечить путем ингибирования их активности. Ингибиторы JAK влияют на сигнальный путь JAK-STAT. Поэтому лекарственные средства, ингибирующие активность указанных Янус-киназ, блокируют цитокиновые сигналы, которые эффективны против иммунного ответа (Current Opinion in Pharmacology. 12 (4): 464–70).

В патенте США № RE41783 описаны некоторые пирролопиримидиновые соединения, которые являются ингибиторами JAK, более конкретно ингибиторами JAK3. Трициклические и триазолопиридиновые соединения, описанные в патентах США 8962629 и 8088764, соответственно, являются специфическими ингибиторами JAK1, тогда как азетидиновые производные, описанные в US8158616, представляют собой смешанные ингибиторы JAK1 и JAK2. Хотя было показано, что такие ингибиторы JAK проявляют удовлетворительную эффективность, требуется более эффективный и действенный способ лечения заболеваний, связанных с JAK. Все еще остается потребность в изучении и выявлении новых соединений, которые могут быть эффективными при лечении заболеваний, вызванных мутациями и нарушением функционирования Янус-киназы.

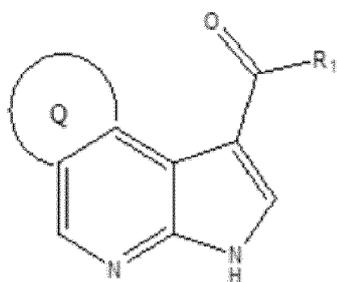
Таким образом, задача настоящего изобретения состоит в обеспечении альтернативы в виде новых соединений, эффективных в отношении предотвращения и/или лечения заболеваний, возникающих вследствие аномального функционирования JAK. Еще одной задачей является обеспечение способа получения указанных новых соединений, их фармацевтических составов и способа лечения заболеваний, возникающих вследствие дефектов JAK, с применением соединений согласно

настоящему изобретению. Другая задача настоящего изобретения заключается в обеспечении дешевых и доступных ингибиторов JAK. Еще одна задача настоящего изобретения состоит в обеспечении способа лечения или облегчения заболеваний, возникающих вследствие аномального функционирования JAK.

5

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

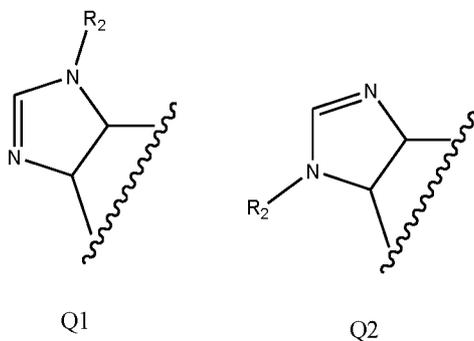
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



Формула (I)

10

или его фармацевтически приемлемой соли;  
где Q представляет собой группу формулы Q1 или Q2;



Q1

Q2

~~~~~ (волнистая связь) обозначает точки присоединения;

где R<sub>1</sub> представляет собой -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

15

R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено конкретное предпочтительное соединение формулы (I), выбранное из группы, состоящей из:

N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

20

N-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

1-метил-N-пропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

5 N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

10 N,3-диметил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

3-Метил-N-пропил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

15 3-метил-N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

N-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

N-этил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид; и

N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

20 или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено конкретное предпочтительное соединение формулы (I), представляющее собой гидрохлорид N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид.

25 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено конкретное предпочтительное соединение формулы (I), представляющее собой гидрохлорид N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей.

30 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или композиция, содержащая такое соединение или его соль, для применения при лечении или

предотвращении заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы, в частности, Янус-киназы.

В другом варианте реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, содержащей такое соединение или его соль, для получения лекарственного средства для применения при лечении или предотвращении заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы, в частности, Янус-киназы.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы, в частности, Янус-киназы, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом предложенный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или композиции, содержащей такое соединение или его соль.

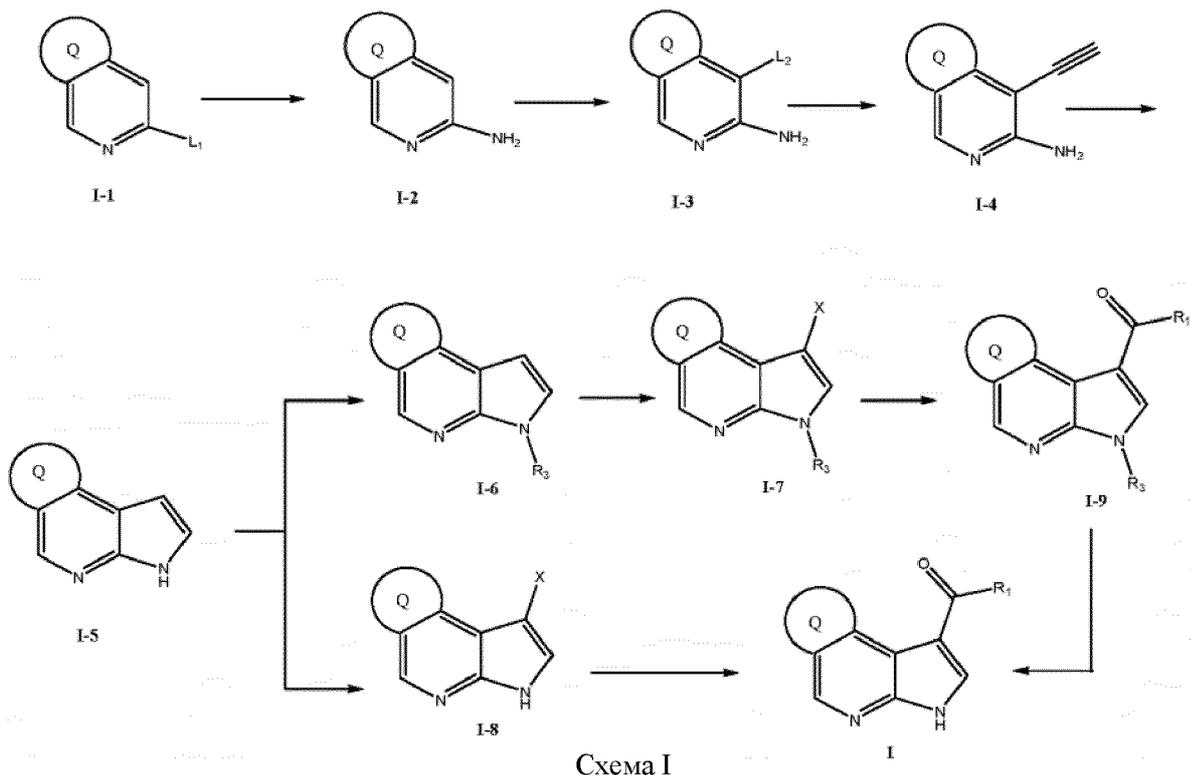
15

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Приведенные ниже схемы реакций иллюстрируют получение соединений согласно настоящему изобретению.

На схеме I показано получение соединения формулы (I), где Q, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> определены, как указано выше, и L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> представляют собой X или уходящие группы. X может представлять собой уходящую группу, которая либо является такой же группой, как группа L<sub>1</sub> или L<sub>2</sub>, либо отличается от группы L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>. X также может представлять собой группу, которую можно легко заменить на -COR<sup>1</sup> или превратить в -COR<sup>1</sup>.

25



### Схема I

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения уходящая группа  $L_1$ ,  $L_2$  или  $X$  представляет собой группу, которую можно легко заменить на требуемую группу или атом. Уходящая группа может быть выбрана из атомов галогена, алкокси и сульфоилокси групп. Примеры сульфоилокси групп включают, но не ограничиваются ими, алкилсульфоилокси группы (например, метилсульфоилокси (мезилатная группа) и трифторметилсульфоилокси (трифлатная группа)) и арилсульфоилокси группы (например, *p*-толуолсульфоилокси (тозилатная группа) и *p*-нитросульфоилокси (нозилатная группа)). Для целей настоящего изобретения  $L_2$  и  $X$  можно, в частности, выбрать из атомов галогена, таких как бром, хлор или йод, и трифлатной группы. Выбор  $X$  будет вполне укладываться в пределы понимания и знания специалиста в данной области техники.

В приведенных выше реакциях на схеме I соединение формулы I-1 превращают в соединение формулы I-2 путем реакции вытеснения соединения формулы I-1 с раствором аммиака в подходящем растворителе, таком как вода, ТГФ, 1,4-диоксан, диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО) или ацетонитрил (АСН) или их смесь(и), при температуре в диапазоне от 45 °С до 120 °С в течение от 0,5 до 20 часов с получением соединения формулы I-2.

Соединение формулы I-2 превращают в соединение формулы I-3 путем взаимодействия соединения формулы I-2 с агентом для трифлатирования, таким как трифторметансульфоновый ангидрид, или галогенирующим агентом в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, хлороформ или тетрагидрофуран, при температуре в диапазоне от -20° С до температуры рефлюкса в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 10 часов.

Галогенирующий агент согласно настоящему изобретению представляет собой реагент, являющийся источником галогена. Например, такой агент может представлять собой хлорирующий агент, такой как хлор, тионилхлорид, N-хлорсукцинимид, оксалилхлорид, или бромирующий агент, такой как бром, N-бромсукцинимид, тетрабромид углерода, или йодирующий агент, такой как йод, йодистоводородная кислота или N-йодсукцинимид. Галогенирующий агент может быть выбран в соответствии со знанием и пониманием специалиста в данной области техники.

Соединение формулы I-4 получают с помощью реакции Соногаширы с соединением формулы I-3 и производным ацетилена с применением подходящего катализатора. Условия реакции для реакции Соногаширы различаются в зависимости от исходного материала, растворителя и катализатора на основе переходного металла. Условия реакции не ограничены, в частности, если только они представляют собой условия, аналогичные рассматриваемым реакциям, при этом можно использовать способы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Примеры предпочтительных растворителей включают ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-пирролидон, N,N-диметилформамид и диметилсульфоксид, дихлорметан или их смесь. Температура реакции должна представлять собой температуру, достаточную для завершения реакции сочетания, и предпочтительно составляет от комнатной температуры до 100 °С. Реакцию согласно настоящему изобретению можно проводить в атмосфере инертного газа, а также в атмосфере газообразного азота или аргона. В предпочтительных условиях реакции такую реакцию завершают через от 1 до 24 часов. Катализатор на основе переходного металла предпочтительно представляет собой комплекс палладия. Примеры комплексов палладия включают, но не ограничиваются ими, ацетат палладия(II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0). Кроме того, для обеспечения удовлетворительных результатов в рассматриваемую реакцию можно добавлять фосфорсодержащий хелатирующий агент, такой как

трифенилфосфин, три-о-толилфосфин или три-трет-бутилфосфин. Кроме того, реакцию можно ускорить путем применения галогенида металла или соли четвертичного аммония или других подобных солей, предпочтительно йодида меди(I), хлорида лития, фторида тетрабутиламмония или оксида серебра(I). Предпочтительные результаты также можно получить в присутствии основания; применяемое основание не ограничено, в частности, при условии, что его используют в реакции сочетания, аналогичной рассматриваемой реакции. Примеры таких оснований включают, но не ограничиваются ими, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиперидин и пиридин.

10 Соединение формулы I-4 может легко подвергаться 5-эндо-диг-циклизации в присутствии основания или катализатора на основе переходного металла в присутствии подходящего растворителя, такого как спиртовые растворители или ТГФ или DMA (диметилацетамид), с получением соединения формулы I-5. Например, основание можно выбрать из трет-бутоксидка калия, гидрида лития, алюмогидрида лития и н-бутиллития, и катализатор на основе переходного металла можно выбрать из катализатора на основе палладия и меди.

Соединение формулы I-5 необязательно можно защитить путем его обработки с помощью защитной группы с получением соединения формулы I-6.

20 Например, соединение формулы I-5 превращают в соответствующее соединение формулы I-6, где R<sub>3</sub> представляет собой бензолсульфонил или бензил, путем обработки соединения формулы I-5 с помощью бензолсульфонилхлорида, бензилхлорида или бензилбромидка в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбонат калия, и полярного апротонного растворителя, такого как диметилформамид или тетрагидрофуран. Реакционную смесь перемешивают при температуре от примерно 0 °C до примерно 70 °C, предпочтительно примерно 30 °C, в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 3 часов, предпочтительно примерно 2 часа.

30 R<sub>3</sub> представляет собой защитную группу, такую как бензолсульфонил, замещенный бензолсульфонил, метилсульфонил, бензил или карбаматные защитные группы, такие как Boc (*tert*-бутилоксикарбонил) и CBz (карбоксобензил), или другие группы, такие как бензоил, изо-бутаноил, ацетил, феноксиацетил, 4-(трет-бутил)бензоил, 4-(трет-бутил)феноксиацетил, 4-(метокси)бензоил, 2-(4-нитрофенил)этилоксикарбонил, 2-(2,4-динитрофенил)этилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, дифенилкарбамоил или формамидиновые группы. Особенно предпочтительными являются бензоил, изобутаноил, 4-(трет-бутил)бензоил,

2-(4-нитрофенил)этилоксикарбонил, 2-(2,4-динитрофенил)этилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 4-(метокси)-бензоил или пара-(трет-бутил)феноксиацетил, пара-нитрофенил-2-этилоксикарбонильная группа или 2-N-ацетил с 6-0-дифенилкарбамоильной группой.

5 Соединения формулы I-5 и I-6 можно превратить в соединение формулы I-8 и I-7, соответственно, способом, аналогичным способу, описанному для получения соединения формулы I-3.

10 Соединения формулы I-8 можно превратить в соединения формулы (I) способом, известным специалисту в данной области техники. Такой способ может включать превращение X формулы I-8 непосредственно в амидную группу или *путем* образования сложного эфира, ангидрида, альдегида, кетона, цианида, кислоты или любой такой группы, которую можно превратить в амидную группу, что вполне укладывается в пределы понимания и знания специалиста в данной области техники.

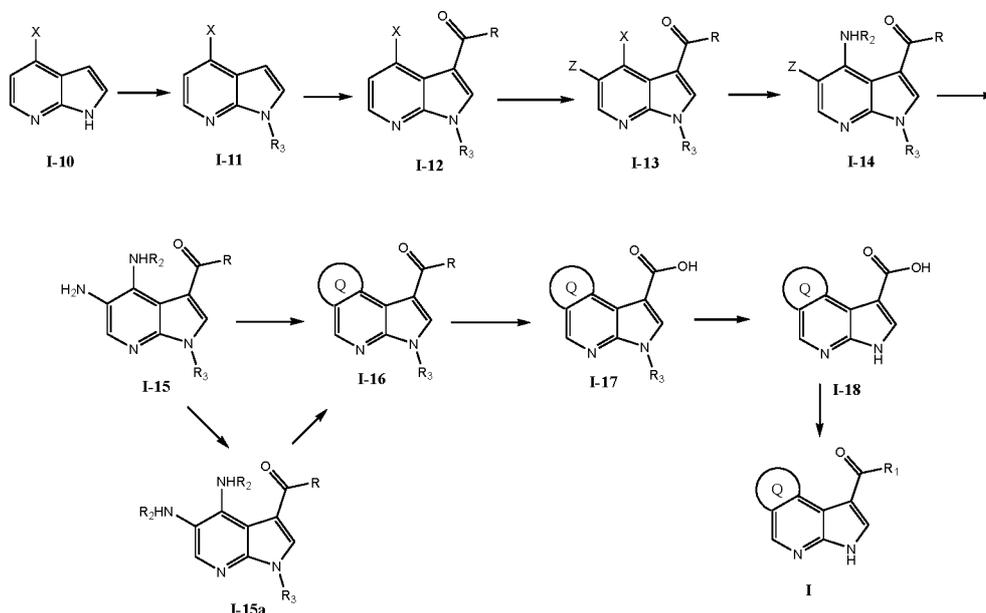
15 Например, при превращении X в сложноэфирную группу и последовательном превращении в амид, соединения формулы I-8 можно обработать этерифицирующим агентом в присутствии основания в полярном апротонном растворителе, таком как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФА, ДМСО и ACN, при температуре от -75 °C до 100 °C в течение от 0,5 до 20 часов, что приводит к образованию производного сложного эфира. Реакция производного сложного эфира с триалкилалюминием (например, триметилалюминием) 20 и необходимыми производными амина или раствором аммиака в присутствии растворителей, таких как толуол, хлороформ, метанол, этанол, ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФА, ДМСО и ACN, при температуре от -10 °C до 100 °C в течение от 0,5 часа до 20 часов позволяет получить амид, имеющий формулу I.

25 Соединение формулы I-7 можно превратить в соединение формулы I-9 путем применения аналогичного способа, который можно использовать для превращения соединения формулы I-8 в соединение формулы I.

30 Соединение формулы I-9 можно превратить в соединение формулы I путем расщепления защитной группы R<sub>3</sub>. Защитные группы в соединении формулы I-9 можно расщепить с помощью агентов для снятия защиты, как понятно специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы I. Примерами агентов для снятия защиты для защитной аминогруппы являются кислоты, такие как трифторуксусная кислота, трихлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, или основания, такие как щелочи или щелочные основания. Например, для соединения формулы I-9, где R<sub>3</sub> представляет собой бензолсульфонил, снятие защиты

осуществляют путем обработки I-9 щелочным основанием, таким как гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, в спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол, или смешанных растворителях, таких как спирт/тетрагидрофуран или спирт/вода. Реакцию проводят при комнатной температуре или температуре рефлюкса в течение периода времени от примерно 15 минут до примерно 1 часа, предпочтительно 30 минут. Когда R<sub>3</sub> представляет собой бензил, снятие защиты осуществляют либо путем обработки I-9 с помощью натрия в аммиаке при температуре примерно -78 ° C в течение периода времени от примерно 15 минут до примерно 1 часа, либо с применением водорода и катализатора, такого как гидроксид палладия на углеводе, Pd/C, никель Ренея, никель Ренея в комбинации с NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> или водородом. Другими подходящими агентами для снятия защиты являются кислоты Льюиса, такие как, например, эфират трехфтористого бора или бромид цинка в дихлорметане/изопропанол, водный раствор HCl, водный раствор HBr, HBr в уксусной кислоте, серная кислота.

На схеме II также проиллюстрировано получение соединения формулы (I), где Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и X определены, как указано выше. R представляет собой алкокси (-OR) или CX<sub>3</sub>, Z представляет собой NO<sub>2</sub>.



**Схема II**

В приведенных выше реакциях на схеме II соединение формулы I-10 можно превратить в соответствующее соединение формулы I-11 путем обработки соединения формулы I-10 с помощью защитной группы R<sub>3</sub>, такой как бензолсульфонилхлорид, бензилхлорид или бензилбромид, в присутствии основания, такого как гидрид натрия,

карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид калия или карбонат цезия, или алкиллития, такого как н-бутиллитий, вторичный бутиллитий, третичный бутиллитий или диизопропиламид лития. Соответственно, указанную реакцию можно проводить в растворителе, таком как диметилформамид, диметилацетамид, тетрагидрофуран, гексаметилфосфорамида, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, ацетонитрил, вода, дихлорметан, толуол, ДМСО или их смесь(и). Реакционную смесь перемешивают при температуре от примерно 0 °С до примерно 70 °С, предпочтительно примерно 10 °С, в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 10 часов, предпочтительно примерно 4 часа.

10 R<sub>3</sub> представляет собой защитную группу, определенную выше.

Соединения формулы I-11 можно превратить в соединение формулы I-12 путем взаимодействия соединения формулы I-11 с ацилирующим агентом, таким как трифторуксусный ангидрид, трихлорацетилхлорид, галогенангидриды, ангидриды кислот, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, хлороформ, н-метилпирролидон, толуол, тетрагидрофуран, диметилформамид, диметилсульфоксид, диметилацетамид, 1,4-диоксан, растворители, содержащие хлорированные алкильные или арильные группы, такие как дихлорметан или хлорбензол, дихлорбензол или дихлорэтан, или их смесь(и), при температуре от -20 °С до температуры рефлюкса в течение периода времени от примерно 1 часа до 15 часов, предпочтительно при температуре от 65 до 75 °С в течение от 4 до 5 часов.

Соединение формулы I-12 можно превратить в соединение формулы I-13 путем обработки соединения формулы I-12 с помощью нитрирующих агентов, таких как нитрат алкиламмония, например, нитрат тетрабутиламмония или нитрат тетраметиламмония, и применения трифторуксусного ангидрида в растворителях, таких как дихлорметан, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран, хлорбензол, нитробензол, дихлорэтан, 1,4-диоксан, ацетонитрил, вода, диметилсульфоксид или их смесь(и), при температуре от -10 °С до 100 °С в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 30 часов, предпочтительно в течение 5 часов.

Соединение формулы I-13 можно превратить в соединение формулы I-14 путем взаимодействия с аммиаком или с первичными аминами, такими как метиламин, этиламин, изопропиламин, н-пропиламин, изобутиламин или н-бутиламин, в подходящих растворителях, таких как тетрагидрофуран, дихлорметан, 1,4-диоксан, толуол, диметилформамид, вода, спиртовые растворители, ДМСО, ацетонитрил или их

смесь(и), при температуре в диапазоне от  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  до температуры рефлюкса в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 25 часов, предпочтительно в течение от 8 до 10 часов.

5 Соединение формулы I-14 можно превратить в соединение формулы I-15 путем восстановления нитрогруппы с применением металлического катализатора, такого как палладий на углеводе, никель Ренея, никель Ренея в комбинации с  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  или водородом, хлорид железа/аммония, платина на углеводе, хлорид цинка/аммония, Fe/AcOH или дитионит натрия, в подходящих спиртовых растворителях, таких как метанол, этанол или вода, или циклических/ациклических простых эфирах, таких как 10 тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, или ацетонитриле и воде, или в смеси подходящих спиртовых растворителей, таких как метанол, этанол, или циклических/ациклических простых эфиров, таких как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, или ацетитрила и воды, при температуре от  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  до температуры рефлюкса, предпочтительно в течение 10 часов.

15 Соединение формулы I-15 необязательно превращают в соединение формулы I-15a путем обработки соединения формулы I-15 с помощью алкилирующих агентов или обработки с помощью альдегидов, кетонов с последующим восстановлением способами, известными специалистам в данной области техники.

20 Соединение формулы I-15 или I-15a можно превратить в соединение формулы I-16 посредством способов циклизации с применением таких реагентов, как триэтилортоформиат и кислотный катализатор, а именно пара-толуолсульфокислоты или диметилформамида или муравьиной кислоты и металлического катализатора, такого как ацетат цинка, с применением растворителей, таких как толуол, галобензол, такой как хлорбензол, 1,2-дихлорбензол, диметилформамид, диметилацетамид, 25 тетрагидрофуран, ацетонитрил, 1,4-диоксан, вода, уксусная кислота, муравьиная кислота, формамид или их смесь(и), при температуре в диапазоне от комнатной до температуры рефлюкса, предпочтительно при от  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , в течение периода от 1 до 10 часов, предпочтительно в течение 5 часов.

30 Соединение формулы I-16 можно превратить в соединение формулы I-17 путем гидролиза с применением гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид лития, или его водного раствора или любых других реагентов, как понятно специалисту в данной области техники, в подходящих спиртовых растворителях, таких как метанол или этанол или вода, или в смеси подходящих

спиртовых растворителей, таких как метанол, этанол, пропанол, бутанол, изобутанол, или циклических/ациклических простых эфирах, таких как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, или ацетонитриле и воде, с получением соединения формулы I-17 при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры рефлюкса, предпочтительно при температуре 80 °С, в течение периода времени от 30 минут до 10 часов.

Соединение формулы I-17 можно превратить в соединение формулы I-18 путем расщепления защитной группы R<sub>3</sub>. Защитные группы в соединении формулы I-17 можно расщепить с помощью агентов для снятия защиты, как понятно специалисту в данной области техники, с получением соединения формулы I. Примеры агентов для снятия защиты для защитной аминогруппы представляют собой кислоты, такие как трифторуксусная кислота, трихлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, или основания, такие как щелочи или щелочные основания. Например, для соединения формулы I-17, где R<sub>3</sub> представляет собой бензолсульфонил, снятие защиты осуществляют путем обработки I-17 щелочным основанием, таким как гидроксид натрия или гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, в спиртовом растворителе, таком как метанол или этанол, или смешанных растворителях, таких как спирт/тетрагидрофуран или спирт/вода, MDC (метилендихлорид), ТГФ, толуоле, CAN (хлоракрилонитрил), воде или их смеси(ях). Реакцию проводят при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры рефлюкса в течение периода времени от примерно 15 минут до примерно 1 часа, предпочтительно 30 минут. Когда R<sub>3</sub> представляет собой бензил, снятие защиты осуществляют либо путем обработки I-17 натрием в аммиаке при температуре примерно -78° С в течение периода времени от примерно 15 минут до примерно 10 часов, либо с применением водорода и катализатора, такого как гидроксид палладия на углероде, Pd/C, в простых эфирных растворителях, таких как тетрагидрофуран, и спирте, таком как трет-бутанол, MDC, ТГФ, толуоле, CAN, воде или их смеси(ях). Другие подходящие агенты для снятия защиты представляют собой кислоты Льюиса, такие как, например, эфират трехфтористого бора или бромид цинка в дихлорметане/изопропанол, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Соединение формулы I-18 можно превратить в соединение формулы I путем взаимодействия производного кислоты (формула I-18) с хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид, используя смесь растворителей, таких как диметилформамид, диметилацетамид, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран,

бензол, толуол, галобензол, а именно 1,2-дихлорбензол, или ацетонитрил, при температуре в диапазоне от 0 °С до температуры рефлюкса, предпочтительно при температуре от 70 до 80 °С, в течение периода времени от 0,5 до 15 часов, предпочтительно в течение 5,0 часов, с получением производного хлорангидрида кислоты. Такое производное хлорангидрида кислоты можно превратить в требуемое амидное соединение формулы –I путем взаимодействия с аммиаком или подходящим первичным, вторичным амином, таким как метиламин, этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, изобутиламин, н-бутиламин, циклопропиламин, циклопентиламин, циклогексиламин. Амин может представлять собой любые первичные или вторичные алкиламины, например, предполагается, что «С<sub>1-10</sub> алкил» включает С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub> и С<sub>10</sub> алкильные группы, в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид или их смесь(и), при температуре в диапазоне от 0 °С до температуры рефлюкса, предпочтительно при комнатной температуре, в течение периода времени от 0,5 часов до 10 часов, предпочтительно в течение 5,0 часов.

Соединение формулы I-18 можно превратить в соединение формулы I путем обработки соединения формулы I-18 аммиаком или подходящим первичным, вторичным амином, таким как метиламин, этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, изобутиламин, н-бутиламин, циклопропиламин, циклопентиламин, циклогексиламин, с применением таких связывающих агентов, как PyBOP, EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), HCl, DCC (дициклогексилкарбодиимид), HoBt (гидроксibenзотриазол), или связывающих агентов, известных специалисту в данной области техники. Амин может представлять собой первичные или вторичные алкилалкиламины, например, предполагается, что «С<sub>1-10</sub> алкил» включает С<sub>1</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5</sub>, С<sub>6</sub>, С<sub>7</sub>, С<sub>8</sub>, С<sub>9</sub> и С<sub>10</sub> алкильные группы, в растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, 1,4-диоксан, диметилформамид, диметилацетамид или их смесь(и), при температуре в диапазоне от 0 °С до температуры рефлюкса, предпочтительно при комнатной температуре, в течение периода времени от 0,5 часов до 15 часов, предпочтительно в течение 10,0 часов.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли можно получить с выделением или без выделения промежуточных соединений.

Выделение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей и его промежуточных соединений можно осуществлять с помощью любого способа,

известного в данной области техники, такого как охлаждение, фильтрация, центрифугирование, промывка, сушка и их комбинация.

Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные требуемые свойства фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, производство и т.д.), соединения согласно настоящему изобретению можно доставлять в форме пролекарства. Таким образом, подразумевается, что настоящее изобретение включает пролекарства заявленных в настоящем документе соединений, способы их доставки и содержащие их композиции. «Пролекарства» служат для включения любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают *in vivo* исходное активное лекарственное средство согласно настоящему изобретению при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Пролекарства согласно настоящему изобретению получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в предложенном соединении, таким образом, чтобы происходило расщепление указанных модификаций либо при обычном манипулировании, либо *in vivo*, с получением исходного соединения.

В контексте настоящего документа подразумевают, что термин «алкил» включает разветвленные и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы и циклоалкильную группу, содержащие указанное количество атомов углерода. Например, предполагается, что «C<sub>1-10</sub> алкил» включает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> алкильные группы. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 6, в частности, от 1 до 4 атомов углерода. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Указанный алкил может дополнительно содержать в качестве заместителя алкил, галоген, амиды, сложные эфиры, кислоты, цианид, амины.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, в том числе моноциклическим кольцевым системам. Предполагается, что C<sub>3-13</sub> циклоалкил включает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<sub>7</sub> циклоалкильные группы. Предпочтительные циклоалкильные группы содержат от 3 до 8, в частности, от 3 до 6 атомов углерода. Типичные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

В контексте настоящего документа термин «защитная группа» относится к лабильному химическому фрагменту, который, как известно в данной области техники, защищает реакционноспособные группы, в том числе, без ограничения, гидроксильные,

амино и тиоловые группы, от нежелательных реакций во время процедур синтеза. Защитные группы обычно используют селективно и/или независимо друг от друга для защиты определенных участков во время реакций на других реакционноспособных участках и затем могут быть удалены, оставляя при этом незащищенную группу в  
5 исходном виде или доступной для дальнейших реакций. Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, общепринятые защитные группы могут быть необходимы для предотвращения протекания нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты,  
10 хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и ссылках, приведенных в указанном документе.

Соединения формулы (I) могут существовать в виде свободной формы (с/без  
15 ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя также являются полезными и другие соли, например, при выделении или очистке соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более  
20 асимметричных центров. Если не указано иное, в настоящее изобретение включены все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений согласно настоящему изобретению. В предложенных соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п.,  
25 при этом в настоящем изобретении рассматриваются все такие стабильные изомеры. Геометрические цис- и транс-изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Настоящее изобретение относится к применению всех оптических изомеров и стереоизомеров соединений согласно настоящему изобретению и их смесей,  
30 а также ко всем фармацевтическим композициям и способам лечения, в которых могут их использовать или которые могут их содержать. Рассматриваемые соединения можно выделять в виде оптически активных или рацемических форм. В данной области техники хорошо известно, как получать оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных

материалов. Подразумеваются все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма.

5 Соединения согласно настоящему изобретению включают все конформационные изомеры (например, цис- и транс-изомеры). Соединения согласно настоящему изобретению имеют асимметричные центры и, следовательно, существуют в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Настоящее изобретение относится к применению всех оптических изомеров и стереоизомеров соединений согласно настоящему изобретению и их смесей, а также ко всем фармацевтическим композициям и способам лечения, в которых могут их использовать или которые могут их содержать. В этом отношении настоящее изобретение включает как E, так и Z конфигурации. Соединения формулы I также могут существовать в виде таутомеров. Настоящее изобретение относится к применению всех таких таутомеров и их смесей. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено только одной проиллюстрированной таутомерной формой.

20 В настоящем документе фразу «фармацевтически приемлемый» используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных и не вызывают чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

25 В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей.

30 Соединения формулы I могут образовывать соли с щелочными металлами, такими как натрий, калий и литий, с щелочноземельными металлами, такими как кальций и магний, с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин, трибутиламин, пиридин, и аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Указанные соли можно получать способами, известными специалистам в данной области техники.

Соединения формулы I могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные

нетоксичные соли или четвертичные соли аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная кислота, бораты и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая кислота и т.п.

Кроме того, можно получить цвиттерионы («внутренние соли»).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, поскольку соединения согласно настоящему изобретению содержат более одного основного участка, они обладают способностью образовывать соли с более чем одной молекулой кислоты. Настоящее изобретение включает моно-, двух- или трехосновные соли соединений согласно настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, с применением обычных химических способов. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия форм свободной кислоты или основания указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси; в общем случае, предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки. Соли можно получить в присутствии или в отсутствие растворителей.

«Стабильное соединение», «стабильный изомер(ы)» и «стабильная структура» означают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с приемлемой степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент.

Такие термины, как «примерно», «в целом», «по существу» и т.п., следует понимать как модифицирующие термин или значение таким образом, чтобы оно не

являлось абсолютным. Перечисленные термины будут определяться обстоятельствами и терминами, которые они модифицируют, поскольку указанные термины понятны специалистам в данной области техники. Это включает по меньшей мере степень ожидаемой экспериментальной погрешности, ошибку, обусловленную методом, и погрешность прибора для данного метода, применяемого для измерения определенного значения.

Согласно одному из вариантов реализации соединения, предложенные в настоящем изобретении, их стереоизомер, таутомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль можно получить в подходящей форме композиции для фармацевтического применения.

Термины «состав», «композиция», «фармацевтический состав» и «фармацевтическая композиция» используются взаимозаменяемо и относятся к препаратам, которые находятся в такой форме, которая обеспечивает эффективную биологическую активность активных ингредиентов, и, следовательно, могут быть введены субъекту для терапевтического применения, при этом указанный субъект предпочтительно является человеком. В контексте настоящего документа термин «активные ингредиенты» относится к соединениям согласно настоящему изобретению.

Как понятно специалисту в данной области техники, подходящую форму композиции можно определить по способу введения указанной композиции. Соответственно, подходящая форма композиции может включать, но не ограничивается ими, инъекцию для внутривенного (посредством болюса или инфузии), внутриаартериального, внутривентриального, подкожного (посредством болюса или инфузии), желудочного, внутримышечного или субарахноидального способа введения; таблетку, капсулу, гель, пастилку для рассасывания или жидкость для перорального приема; раствор, суспензию или аэрозоль в качестве спреев для ингаляции; гель, спрей или крем для местного применения; трансмукозальную композицию для введения через слизистую оболочку полости рта, носа или прямой кишки; путем доставки в форме трансдермального пластыря, подкожного имплантата или в форме суппозитория. Соединения также можно получить в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы. В случае буккального введения указанные композиции могут находиться в форме таблеток или пастилок для рассасывания, полученных традиционным способом. Композиция может представлять собой везикулярную систему доставки лекарственного средства, такую как, но не

ограничиваясь ими, билосомы, липосомы, нисомы, трансферосомы, этосомы, сфингосомы, фармакосомы, многослойные везикулы, микросферы и т.п.

Согласно другому варианту реализации композиция, предложенная в настоящем изобретении, может содержать соединение формулы I и фармацевтически приемлемый наполнитель. В контексте настоящего документа термин «вспомогательное вещество» относится к неактивным или обычно инертным веществам, которые добавляют в состав, которые не влияют на терапевтическое действие активного ингредиента, но служат в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Вспомогательное вещество можно использовать для обеспечения требуемой консистенции, для улучшения стабильности и/или для регулирования осмоляльности композиции. Вспомогательные вещества можно выбрать из веществ, известных специалисту в данной области техники, для применения в форме композиций, которые зависят от способа введения. Примеры вспомогательных веществ включают разбавители, носители, связующие вещества, наполнители, смазывающие вещества, разрыхлители, смачивающие вещества, подходящие покрытия, стабилизаторы, стерилизованную воду, физиологический солевой раствор, подходящий пропеллент, масло какао, глицериды, суспендирующие агенты, эмульгаторы, консерванты, полимеры, солюбилизаторы, криопротекторы, лиопротекторы, объемообразующие агенты и/или фармацевтически приемлемые буферы или их смеси. Выбор вспомогательных веществ для получения композиции согласно настоящему изобретению вполне укладывается в пределы объема и понимания специалиста в данной области техники, при этом подходящие вспомогательные вещества перечислены в стандартных справочных материалах, таких как Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Pharmaceutical Press; 2009); Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. 1976). The Science and Practice of Pharmacy (Remington JP 2006) и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Allen L, Ansel HC 2013 Dec 23).

Композицию согласно настоящему изобретению можно получить обычными способами, известными специалисту в данной области техники.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения заболеваний, которые можно лечить или предотвратить путем ингибирования Янус-киназ у субъекта. Такие нарушения могут включать, но не ограничиваются ими, пролиферативное заболевание, заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, или заболевания, связанные с анаболической

стимуляцией хондроцитов, аутоиммунные заболевания, врожденный дефект(ы) хряща, воспалительные состояния или отторжение при трансплантации.

5 Пролiferативное заболевание относится к состоянию, такому как рак, которое вызвано или приводит к несообразно высоким уровням деления клеток, несообразно  
низким уровням апоптоза или к тому и другому. Например, раковые заболевания, такие  
как лимфома, лейкоз, меланома, рак яичников, рак молочной железы, рак  
поджелудочной железы и рак легких, являются примерами пролиферативного  
заболевания. Некоторыми из примеров пролиферативного заболевания также являются  
10 дополнительные JAK2-активирующие мутации (полицитемия, эссенциальная  
тромбоцитемия и миелоидная метаплазия с миелофиброзом), псориаз, рестеноз,  
склеродермит или фиброз.

В контексте настоящего документа термин «заболевания, связанные с  
нарушением обновления хряща» или «заболевания, связанные с анаболической  
стимуляцией хондроцитов» включает такие состояния, как остеоартрит, псориатический  
15 артрит, ювенильный ревматоидный артрит, подагрический артрит, септический или  
инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия,  
альгодистрофия, Синдром Титце или реберный хондрит, фибромиалгия, остеохондрит,  
нейрогенный или нейропатический артрит, артропатия, эндемические формы артрита,  
такие как деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду;  
20 дегенерация в результате фибромиалгии, системной красной волчанки, склеродермии и  
анкилозирующего спондилита.

Термин «врожденный дефект(ы) хряща» включает такие состояния, как  
наследственный хондроллиз, хондродисплазии и псевдохондродисплазии, в частности,  
но без ограничения, микротию, анотию, метафизарную хондродисплазию и связанные  
25 расстройства.

Способ предотвращения или лечения согласно настоящему изобретению  
включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения  
формулы I, его стереоизомера, таутомера, пролекарства или фармацевтически  
приемлемой соли.

30 Субъект может представлять собой млекопитающее. В некоторых вариантах  
реализации субъект представляет собой человека. В частности, субъект может  
представлять собой человека, страдающего от заболевания, связанного с дефектами  
киназы, или стремящегося предотвратить развитие указанного заболевания.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения заболевания, опосредованного Янус-киназой.

5 Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы I, его стереоизомер, таутомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве ингибитора Янус-киназы.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложен способ предотвращения у субъекта появления или прогрессирования заболеваний, связанных с  
10 Янус-киназой, с помощью соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ излечения или уменьшения влияния заболеваний, вызванных дефектами Янус-киназы, у субъекта с помощью соединения формулы I или его фармацевтически приемлемых солей.

15 Лечение или предотвращение может включать введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, его стереоизомера, таутомера, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли как таковой или в фармацевтически приемлемой форме. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в дозе от 0,01 до 1000 мг/кг, от 0,1 до 100 мг/кг, от 0,5 до 100 мг/кг или от 1 до 50  
20 мг/кг. Специалист в данной области техники может определить количество соединения, необходимое для введения, в зависимости от состояния, подлежащего лечению, выбранного способа введения, фактического введенного соединения, возраста, массы и ответа отдельного пациента, тяжести симптомов у пациента и т.п.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему  
25 изобретению вводят субъекту энтерально, парентерально или местно. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить подходящим способом, включающем, но не ограниченным ими, инъекцию (в том числе внутривенную (посредством болюса или инфузии), внутриаартериальную, внутрибрюшинную, подкожную (посредством болюса или инфузии), внутрижелудочковую,  
30 внутримышечную или субарахноидальную), пероральный прием (например, с применением таблетки, геля, пастилки для рассасывания или жидкости), ингаляцию, местное применение, через слизистую оболочку (например, слизистую оболочку полости рта, носа или прямой кишки), путем доставки в форме спрея, таблетки, трансдермального пластыря, подкожного имплантата или в форме суппозитория.

*Бесклеточный анализ (анализ JAK-1, JAK-2, JAK-3)*

Соединение согласно настоящему изобретению растворяли в 300 мкл ДМСО с получением 50 мМ исходного раствора. Для проведения бесклеточного анализа полученный исходный раствор дополнительно разбавляли в ДМСО на SelectScreen®.

5 Влияние соединения согласно настоящему изобретению на активность киназ JAK оценивали с помощью биохимического анализа с применением очищенных киназ JAK 1, JAK 2, JAK 3. Для проведения анализа приготавливали киназный буфер с применением 50 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновая кислота) рН 6,5, 0,01% BRIJ-35 (полиоксиэтиленлауриловый эфир), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA  
10 (этиленгликольтетрауксусная кислота), 0,02% NaN<sub>3</sub>, и киназную смесь, состоящую из очищенных ферментов и конъюгированных с флуорофором субстратов в киназном буфере. Далее испытательные планшеты покрывали смесью для анализа, содержащей соединение в количестве 100 мкл 100X + 2,4 мкл киназного буфера; 5 мкл киназной смеси (10 мкл киназной реакции состояли из 21,2 нг JAK1 и 2 мкМ Tug 06 в киназном  
15 буфере); в качестве контроля использовали 2,5 мкл раствора АТФ и смесь для анализа без соединения согласно настоящему изобретению. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и после инкубирования в течение 1 часа добавляли 5 мкл реагента А для проявления при разведении 1:128. Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Флуоресценцию измеряли  
20 на флуоресцентном планшетном ридере.

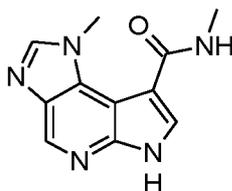
Соединения согласно настоящему изобретению при исследовании в концентрации от 0,001 мкМ до 10 мкМ демонстрировали ингибирование JAK-1 JAK-2 и JAK-3. Процентное ингибирование JAK-1, демонстрируемое соединениями согласно настоящему изобретению, составляло от 20% до 99%, в частности, при концентрациях  
25 от 0,1 до 10 мкМ. Процентное ингибирование JAK-2 был немного ниже по сравнению с JAK-1. В диапазоне концентраций от 0,1 мкМ до 10 мкМ предложенные соединения ингибировали JAK-2 на от 10 до 95%. Процентное ингибирование JAK-3 с помощью соединений согласно настоящему изобретению при концентрации от 0,1 мкМ до 10 мкМ составляло от 8% до 99%. Соединения, содержащие высшие алкильные группы,  
30 например, алкил с C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> атомами углерода на амидном азоте, демонстрировали более высокое процентное ингибирование даже при более низких диапазонах концентраций, например, от 0,001 мкМ до 0,03 мкМ. Например, соединения с пропильной или изопропильной группой на указанном атоме азоте ингибировали JAK-1 на от 5 до 25%

при концентрации от 0,001 мкМ до 0,03 мкМ и JAK-3 на 25% при концентрации 0,03 мкМ.

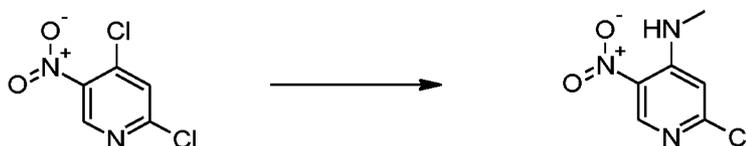
### Препараты и примеры

5            Следует понимать, что следующие примеры не ограничивают настоящее изобретение и служат только для иллюстрации способа практической реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что описанные химические реакции можно легко адаптировать для получения других соединений формулы I, при этом альтернативные способы получения соединений формулы I находятся в пределах объема настоящего изобретения. Например, синтез не  
10            приведенных в качестве примера соединений согласно настоящему изобретению можно успешно осуществить путем модификаций, очевидных специалистам в данной области техники, например, путем надлежащей защиты интерферирующих групп, путем применения других подходящих реагентов, известных в данной области техники, отличных от описанных реагентов, и/или путем проведения рутинных модификаций  
15            условий реакции. Альтернативно, другие реакции, описанные в настоящем документе или известные в данной области техники, будут признаны применимыми для получения других соединений согласно настоящему изобретению.

**Пример 1:** *N*,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид  
20



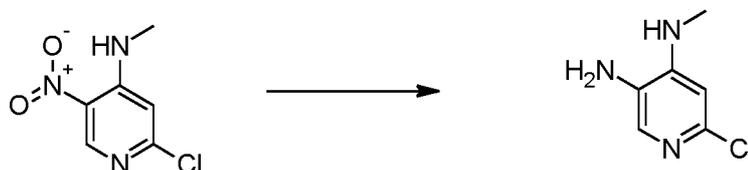
**Стадия А:** 2-хлор-*N*-метил-5-нитропиридин-4-амин



25            Раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (15 ммоль) в метиламине (2М раствор в толуоле, 15 мл) перемешивали при температуре от 40 до 50 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали посредством выпаривания в вакууме, затем с помощью фильтрации выделяли остаток и очищали путем промывки гексаном (3 × 30

мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. (Выход 68%)

**Стадия В:** 6-хлор-*N*-4-метилпиридин-3,4-диамин

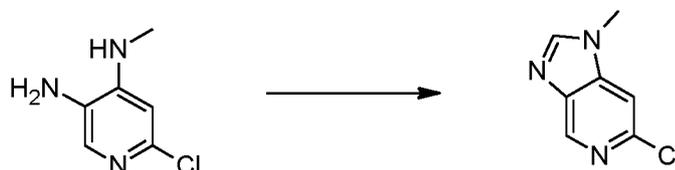


5 Суспензию 2-хлор-*N*-метил-5-нитропиридин-4-амина (15 ммоль) в 100 мл этанола обрабатывали с помощью Pd/C (10% Pd) и гидрировали в течение 12 часов при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита и полученный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. (Выход 72 %)

10 **Стадия В1:** 6-хлор-*N*-4-метилпиридин-3,4-диамин

К раствору 2-хлор-*N*-метил-5-нитропиридин-4-амина (25 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли никель Ренея (10% Pd) с последующим перемешиванием в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали полученный фильтрат при пониженном давлении с получением (80%) неочищенного 6-хлор-*N*-4-метилпиридин-3,4-диамина (выход 74%).

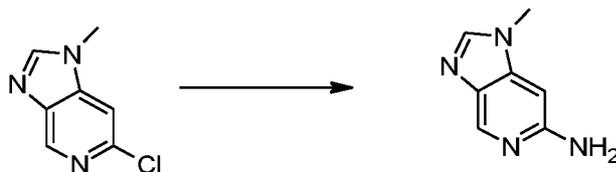
15 **Стадия С:** 6-хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин



20 Суспензию 2-хлор-*N*-метил-5-нитропиридин-4-амина (25 ммоль) в 100 мл этанола обрабатывали с помощью Pd/C (10% Pd) и гидрировали в течение 12 часов при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита и концентрировали полученный фильтрат под вакуумом с получением 6-хлор-*N*-4-метилпиридин-3,4-диамина. Полученное масло обрабатывали (50 ммоль) диэтоксиметилацетатом и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре и в течение одного часа при 90 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до

25 комнатной температуры, добавляли 50 мл дихлорметана и промывали органическую фазу водой (4 × 20 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до объема 10 мл и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. (Выход 70 %)

**Стадия D:** 1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-амин

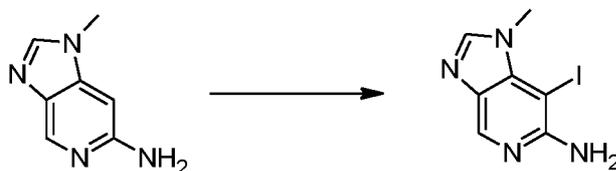


Соединение 6-хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин (6,5 г) и 20 мл 28% водного аммиака помещали в автоклав объемом 50 мл, после чего полученная смесь взаимодействовала в течение 24 часов при 100 °С и дополнительно в течение 5 часов при 125 °С (внутреннее давление: примерно 2 атм.). После завершения реакции продукт реакции оставляли охлаждаться с получением кристаллов. Затем полученные таким образом кристаллы промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (выход 74%).

**Стадия D1:** 1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-амин

10 К 6-хлор-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридину (6,5 ммоль) в толуоле в атмосфере азота добавляли рацемический BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил) (0,4 ммоль), Pd2(*dba*)3 (0,13 ммоль) и трет-бутоксид натрия (9,1 ммоль), добавляли бензофенон имин (7,81 ммоль), после чего полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь  
15 разбавляли простым эфиром, фильтровали через целит и промывали простым эфиром. Фильтрат концентрировали и полученный остаток переносили в метанол (90 мл) и обрабатывали гидроксиламином (19,5 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью  
20 колоночной хроматографии (95-100% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. (выход 84%).

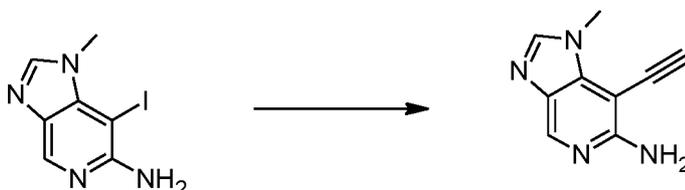
**Стадия E:** 7-йод-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-амин



В круглодонной колбе растворяли в MeCN (200 мл) 1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-амин (19,08 ммоль) и охлаждали до 0 °С. В оставшемся MeCN (50 мл)  
25 растворяли *N*-йодосукцинимид (20,03 ммоль) и по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 40 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение дополнительных 10 минут и гасили с применением 2 М гидросульфита натрия (125 мл). Перемешивание и температуру поддерживали в течение 50 минут. Полученную смесь переносили в разделительную воронку. Водную фазу экстрагировали с помощью MDC

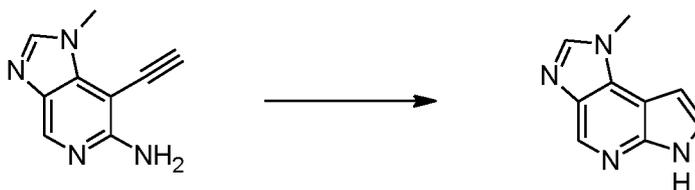
(3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии путем элюирования с применением 20-100% этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (72% выхода).

**Стадия F:** 7-этинил-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин



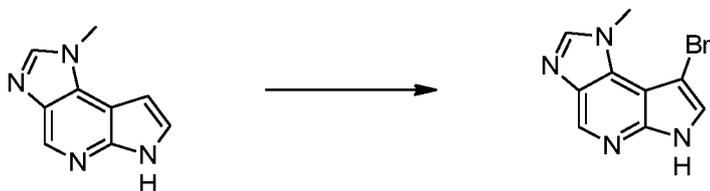
Триметилсилилацетилен (700 ммоль) в растворе ТГФ (150 мл) добавляли с помощью канюли к охлажденной (0-5 °С), дегазированной смеси 7-йод-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин (465 ммоль), бис(трифенилфосфин) дихлорпалладия(0) (23,2 ммоль), йодида меди(I) (27,9 ммоль) и триэтиламина (1,4 моль) в ТГФ (1,25 л). Смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С в течение 30 минут, а затем в течение еще 30 минут при температуре окружающей среды. Твердое вещество удаляли путем фильтрования и промывали осадок с применением ТГФ. Фильтрат разбавляли этилацетатом и экстрагировали с помощью 2 М соляной кислоты. Объединенный кислый экстракт промывали диэтиловым эфиром, а затем подщелачивали путем осторожного добавления карбоната калия, после чего экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенную органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Полученный остаток растворяли в растворе тетрагидрофурана (300 мл). В реакционную массу добавляли фторид тетрабутиламмония (20 ммоль в 1 М растворе тетрагидрофурана) и перемешивали в течение от 2 до 3 часов при комнатной температуре. Воду добавляли к реакционному раствору, который затем четыре раза экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=1:1, затем 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (72%).

**Стадия G:** 1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин



В реактор добавляли 150 г ДМФА, медленно добавляли 70 г трет-бутоксидкалия, реакционную смесь перемешивали до температуры от 60 до 70 °С и медленно добавляли 50 г 7-этинил-1-метил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амина. Регулировали температуру с тем, чтобы она не превышала 80 °С, и завершали реакцию путем инкубирования при температуре от 80 до 85 °С в течение 3 часов, контролируя завершение реакции посредством ТСХ (ПЭ/ДХМ = 1/1), охлаждали после завершения реакции, реакционную систему медленно добавляли к 400 г ледяной воды, охлаждали до 10 °С, перемешивали в течение 2 часов, отфильтровывали путем отсасывания с получением примерно 75 г твердой неочищенной влажной массы. Влажный продукт помещали в реакционный сосуд объемом 500 мл, добавляли 300 г этилацетата (ЭА), добавляли 5 г активированного угля и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 30 минут, а затем фильтровали путем отсасывания. Фильтрационный осадок промывали соответствующим количеством ЭА, после чего объединяли фильтрат и промывочную жидкость и выпаривали ЭА до примерно 250 г при пониженном давлении, охлаждали до температуры от 0 до 5 °С в течение 2 часов, фильтровали путем отсасывания, фильтрационный осадок промывали соответствующим количеством холодного ЭА, высушивали при 60 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта (80%).

**Стадия Н:** 8-бром-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин

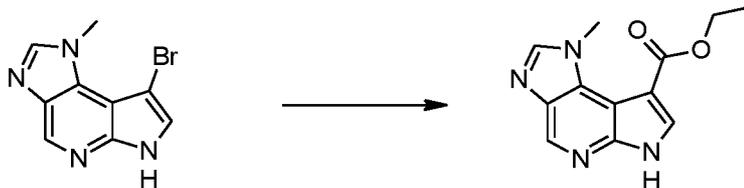


1-Метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (0,9 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре и добавляли к полученному раствору *N*-бромсукцинимид (1,08 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, затем гасили водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли полученный остаток этилацетатом (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали объединенные органические фазы водным 1N раствором бикарбоната натрия (10 мл) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (85%), которое далее использовали после очистки или без очистки.

25

30

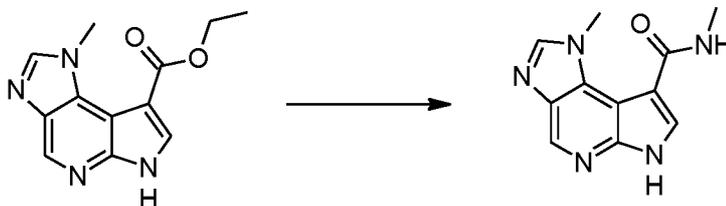
**Стадия I:** Этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо [4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилат



8-Бром-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (173 ммоль) добавляли в сухой тетрагидрофуран (500 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 487 ммоль) в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Добавляли в течение 30 минут этилхлорформиат (186 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Медленно повышали температуру до  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  и оставляли смесь перемешиваться в течение 12 часов при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом ( $3 \times 300$  мл). Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия (50 г), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси. Остаток очищали с помощью хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 1,26 (t, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 4,14 (q, 2 H), 7,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 12,84 (br s, 1H).

**Стадия J:** *N*,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид



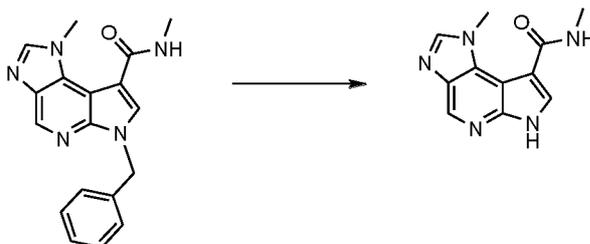
К раствору метиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от  $85$  до  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС,

который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, MDC:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,96 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 7,74 (s, 1 H), 8,16 (s, 1H), 8,64 (s,

5 1H).

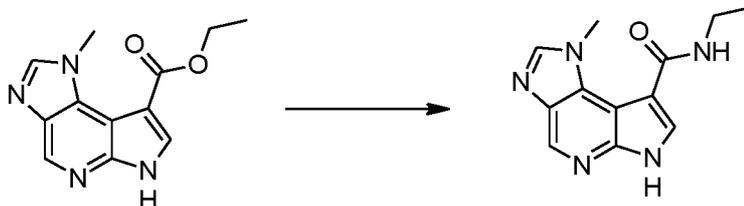
**Стадия J-1:** Альтернативный способ получения N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамида



В круглодонной колбе конденсировали газообразный аммиак до жидкого аммиака (10-50 об.) при температуре от -60 °С до -80 °С. В указанную реакционную массу порциями добавляли металлический натрий (25 ммоль). После перемешивания до полного растворения наблюдали окрашивание в темно-синий цвет. В реакционную массу загружали 6-бензил-N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамида (5 ммоль) при температуре от -60 °С до -80 °С, перемешивали реакционную смесь при температуре от -60 °С до -80 °С в течение дополнительных 60 минут. Реакционную смесь нагревали до -30 °С и медленно добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (25 об.) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,0 часа. Реакционную массу экстрагировали с помощью 5% метанола в MDC, после чего высушивали объединенные органические фазы над сульфатом магния. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии путем элюирования с применением 2-30% метанола/MDC с получением указанного в заголовке соединения (35% выхода).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 2,96 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 7,74 (s, 1 H), 8,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H).

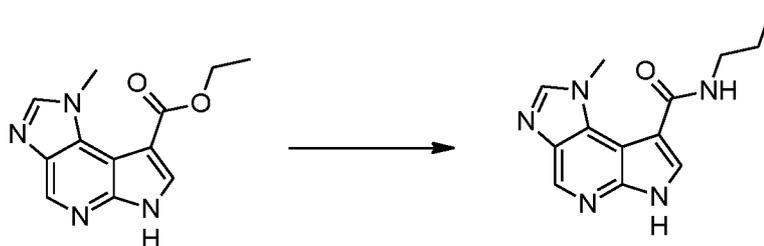
**Пример 2:** N-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамида



К раствору этиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,27 (t, 3 H), 3,44 (q, 2 H), 4,14 (s, 3H), 7,73 (s, 1 H), 8,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

**Пример 3:** 1-метил-*N*-пропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид



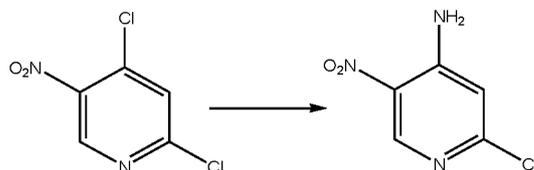
К раствору *n*-пропиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,03 (t, 3 H), 1,71-1,64 (m, 2 H), 3,37 (t, 2 H), 4,14 (s, 3H), 7,73 (s, 1 H), 8,12 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

**Пример 4:** *N*-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид

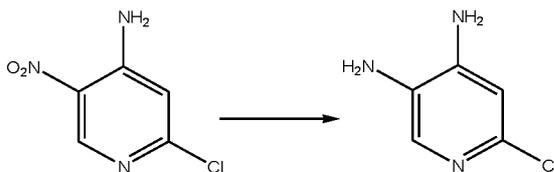


**Стадия А:** 2-хлор-5-нитропиридин-4-амин



5 Раствор 2,4-дихлор-5-нитропиридина (15 ммоль) в метанольном аммиаке (15 мл) перемешивали при температуре от 25 до 28 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали посредством выпаривания в вакууме, затем с помощью фильтрации выделяли остаток и очищали путем промывки гексаном (3 × 30 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. (Выход 86 %)

**Стадия В:** 6-хлорпиридин-3,4-диамин

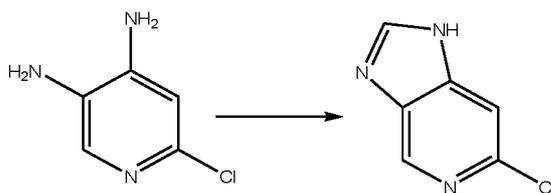


10 Суспензию 2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (15 ммоль) в 100 мл этанола обрабатывали с помощью Pd/C (10% Pd) и гидрировали в течение 12 часов при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита и полученный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали посредством  
15 препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. (Выход 72 %)

**Стадия В1:** 6-хлорпиридин-3,4-диамин

20 К раствору 2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (25 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли никель Ренея (10% Pd) с последующим перемешиванием в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали полученный фильтрат при пониженном давлении с получением (80%) неочищенного 6-хлорпиридин-3,4-диамина. (Выход 74 %)

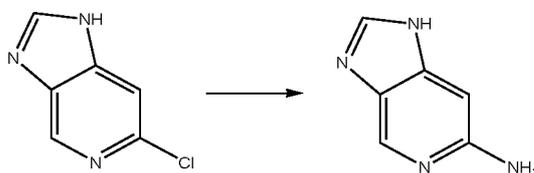
**Стадия С:** 6-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



Суспензию 6-хлорпиридин-3,4-диамина (25 ммоль) в 100 мл этанола обрабатывали с помощью Pd/C (10% Pd) и гидрировали в течение 12 часов при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита и концентрировали полученный фильтрат под вакуумом с получением (примера А-3).

5 Полученное масло обрабатывали (50 ммоль) диэтоксиметилацетатом и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре и в течение одного часа при 90 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, добавляли 50 мл дихлорметана и промывали органическую фазу водой (4 × 20 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до объема 10 мл и очищали посредством  
10 препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. (Выход 70 %)

**Стадия D:** 1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин

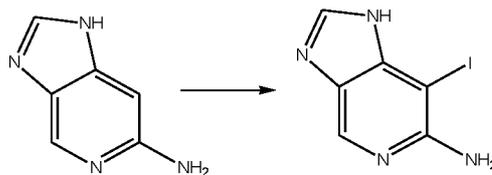


6,5 г соединения 6-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин и 20 мл 28% водного аммиака помещали в автоклав объемом 50 мл, после чего полученная смесь взаимодействовала в  
15 течение 24 часов при 100 °С и дополнительно в течение 5 часов при 125 °С (внутреннее давление: примерно 2 атм.). После завершения реакции продукт реакции оставляли охлаждаться с получением кристаллов. Затем полученные таким образом кристаллы промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (выход 74%).

20 **Стадия D1:** 1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин

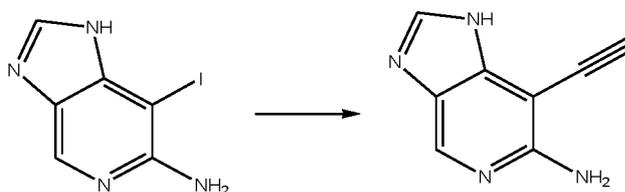
К 6-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридину (6,5 ммоль) в толуоле в атмосфере азота добавляли рацемический BINAP (0,4 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,13 ммоль) и трет-бутоксид натрия (9,1 ммоль), добавляли бензофенон имин (7,81 ммоль), после чего полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры.  
25 Реакционную смесь разбавляли простым эфиром, фильтровали через целит и промывали простым эфиром. Фильтрат концентрировали и полученный остаток переносили в метанол (90 мл) и обрабатывали гидроксиламином (19,5 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (95-100% этилацетат/гексан) с  
30 получением указанного в заголовке соединения. (выход 84%).

**Стадия E:** 7-йод-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин



В круглодонной колбе растворяли в MeCN (200 мл) 1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин (19,08 ммоль) и охлаждали до 0 °С. В оставшемся MeCN (50 мл) растворяли N-йодосукцинимид (20,03 ммоль) и по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 40 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение дополнительных 10 минут и гасили с применением 2 М гидросульфита натрия (125 мл). Перемешивание и температуру поддерживали в течение 50 минут. Полученную смесь переносили в разделительную воронку. Водную фазу экстрагировали с помощью MDC (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии путем элюирования с применением 20-100% этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (72% выхода).

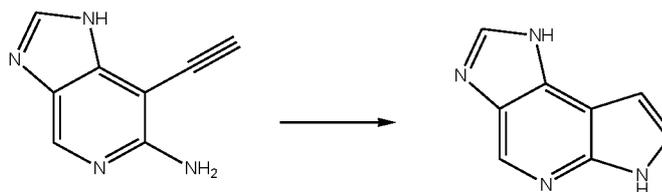
**Стадия F: 7-этинил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин**



Раствор триметилсилилацетилена (700 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли с помощью канюли к охлажденной (0-5 °С), дегазированной смеси 7-йод-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амин (465 ммоль), бис(трифенилфосфин) дихлорпалладия(0) (23,2 ммоль), йодида меди(I) (27,9 ммоль) и триэтиламина (1,4 моль) в ТГФ (1,25 л). Смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С в течение 30 минут, а затем в течение еще 30 минут при температуре окружающей среды. Твердое вещество удаляли путем фильтрования и промывали осадок с применением ТГФ. Фильтрат разбавляли этилацетатом и экстрагировали с помощью 2 М соляной кислоты. Объединенный кислый экстракт промывали диэтиловым эфиром, а затем подщелачивали путем осторожного добавления карбоната калия, после чего экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенную органическую фазу высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и упаривали. Полученный остаток растворяли в растворе тетрагидрофурана (300 мл). В реакционную массу добавляли фторид тетрабутиламмония (20 ммоль в 1 М растворе

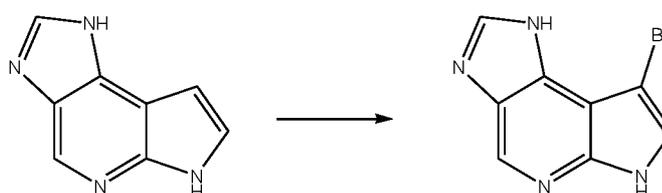
тетрагидрофурана) и перемешивали в течение от 2 до 3 часов при комнатной температуре. Воду добавляли к реакционному раствору, который затем четыре раза экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток  
5 очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гептан:этилацетат=1:1, затем 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (68%).

**Стадия G:** 1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин



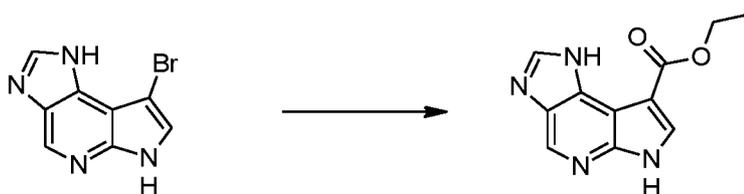
В реактор добавляли 150 г ДМФА, медленно добавляли 70 г трет-бутоксид  
10 калия, перемешивали до температуры от 60 до 70 °С и медленно добавляли 50 г 7-этинил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-амина. Регулировали температуру с тем, чтобы она не превышала 80 °С, и завершали реакцию путем инкубирования при температуре от 80 до 85 °С в течение 3 часов, контролируя завершение реакции посредством ТСХ (ПЭ/ДХМ = 1/1), охлаждали после завершения реакции, реакционную систему медленно  
15 добавляли к 400 г ледяной воды, охлаждали до 10 °С, перемешивали в течение 2 часов, отфильтровывали путем отсасывания с получением примерно 75 г твердой неочищенной влажной массы. Влажный продукт помещали в реакционный сосуд объемом 500 мл, добавляли 300 г этилацетата (ЭА), добавляли 5 г активированного угля и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 30 минут, а затем  
20 фильтровали путем отсасывания. Фильтрационный осадок промывали соответствующим количеством ЭА, после чего объединяли фильтрат и промывочную жидкость и выпаривали ЭА до примерно 250 г при пониженном давлении, охлаждали до температуры от 0 до 5 °С в течение 2 часов, фильтровали путем отсасывания, фильтрационный осадок промывали соответствующим количеством холодного ЭА,  
25 высушивали при 60 °С с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта (80%).

**Стадия H:** 8-бром-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин



1,6-Дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин (0,9 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре и добавляли к полученному раствору *N*-бромсукцинимид (1,08 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, затем гасили водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (10 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли полученный остаток этилацетатом (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали объединенные органические фазы водным 1*N* раствором бикарбоната натрия (10 мл) и соевым раствором (10 мл), затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением  
10 указанного в заголовке соединения (85%), которое далее использовали после очистки или без очистки.

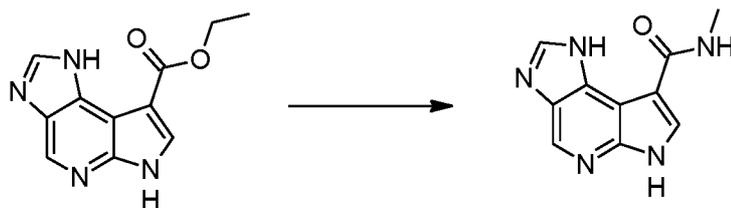
**Стадия I:** Этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксилат



15 8-Бром-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин (173 ммоль) добавляли в сухой тетрагидрофуран (500 мл) при -78 °С и добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 487 ммоль) в течение 2 часов. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при -78 °С. Добавляли в течение 30 минут этилхлорформиат (186 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при -60 °С. Медленно  
20 повышали температуру до 30 °С и оставляли смесь перемешиваться в течение 12 часов при 30 °С. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (150 мл) при 0 °С и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия (50  
25 г), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси. Остаток очищали с помощью хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,26 (t, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 4,14 (q, 2 H), 7,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 12,84 (br s, 1H).

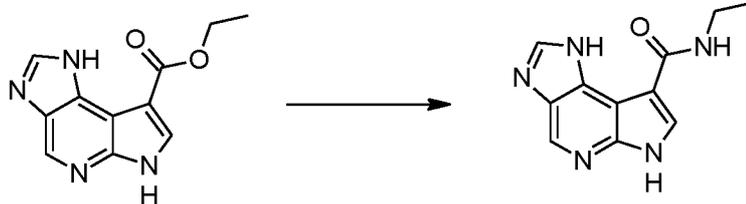
30 **Стадия J:** *N*,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид



К раствору метиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 3,04 (s, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

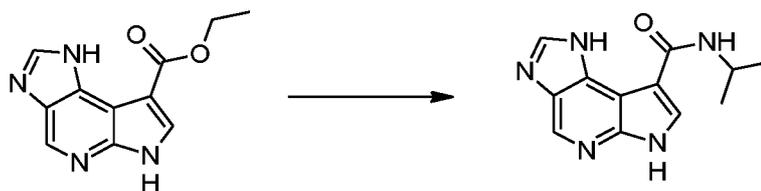
**Пример 5:** N-этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид



К раствору этиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMCOd<sub>6</sub>) δ: 1,19 (t, 3 H), 3,39 (q, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,29 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,78 (bs, 1H), 12,12 (bs, 1H).

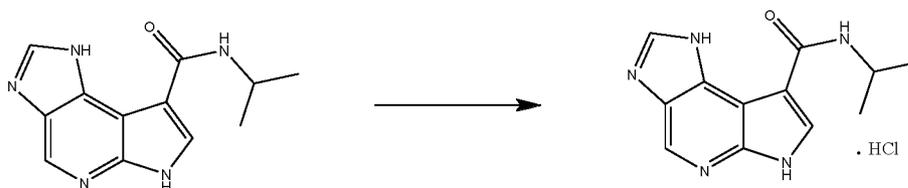
**Пример 6:** *N*-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид



К раствору изопропиламина (1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям  
5 раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и  
перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем  
добавляли раствор этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-  
карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при  
температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной  
10 температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который  
затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали.  
После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали  
указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 72%

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,25 (d, 6 H), 4,23 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,34 (s, 1H),  
15 8,57 (s, 1H).

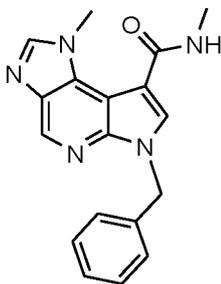
**Пример 7:** гидрохлорид *N*-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид



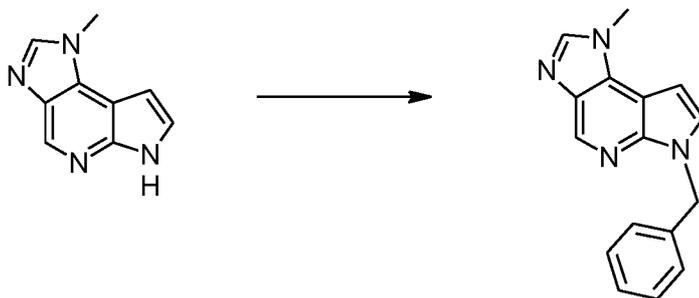
К раствору *N*-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-  
20 карбоксамид (10 ммоль) в 50 мл этанола добавляли этанольный раствор гидрохлорида.  
Реакционную смесь перемешивали в течение от 3 до 4 часов при температуре  
окружающей среды. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении.  
К остатку добавляли 10 мл этанола, перемешивали и концентрировали реакцию  
массу при пониженном давлении. Полученное твердое вещество высушивали под  
25 вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества от  
белого до почти белого цвета (выход = 95%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*D*<sub>6</sub>) δ: 1,25 (d, 6 H), 4,23 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,34 (s,  
1H), 8,57 (s, 1H), δ 8,7 (bs1H), 11,2 (br. S, 1H), 12,9 (br. S, 2H).

**Получение промежуточного соединения:** 6-бензил-N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид



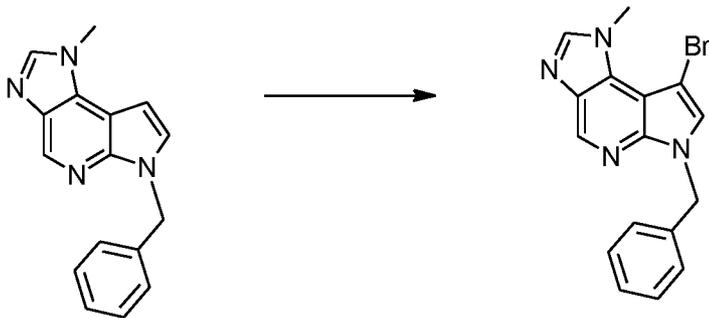
**Стадия А:** 6-бензил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин



5

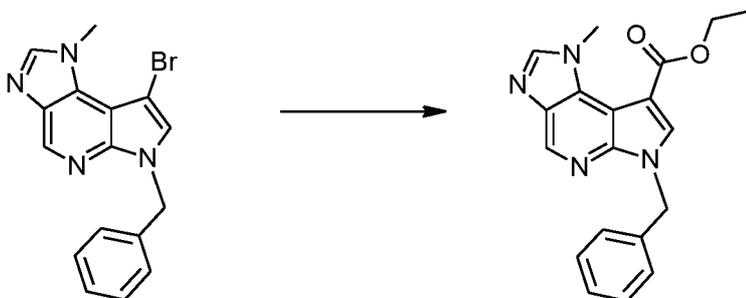
В круглодонную колбу помещали гидрид натрия (0,3 моль) в растворителе ДМФА (5 об.), в колбу медленно добавляли 1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (0,1 моль) при температуре от 5 до 15 °С, полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем медленно добавляли бензилбромид (0,12 моль) при температуре от 5 до 15 °С. Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение от 1 до 3 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную массу охлаждали, в реакционную массу при температуре от 5 до 15 °С добавляли метанол (1 об.) и перемешивали в течение 10 минут. В реакционную массу добавляли раствор хлорида аммония (25 об.) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (3×5 об.). Объединенные органические фазы промывали водой (3×5 об.) и соевым раствором (1 об.), затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (86%).

20 **Стадия В:** 6-бензил-8-бром-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин



6-Бензил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (1 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) при комнатной температуре и к полученному раствору добавляли N-бромсукцинимид (1,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 14 часов, затем гасили водным насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли полученный остаток этилацетатом (75 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали объединенные органические фазы водным 1N раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем высушивали 10 над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (87%), которое далее использовали после очистки или без очистки.

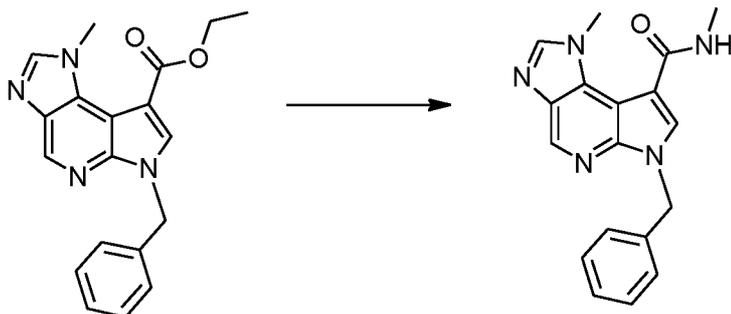
**Стадия С:** этил-6-бензил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилат



15 В сухой тетрагидрофуран (500 мл) добавляли 6-бензил-8-бром-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин (173 ммоль) при -78 °С и добавляли n-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане, 487 ммоль) в течение 2 часов. Затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при -78 °С. Добавляли в течение 30 минут 20 этилхлорформиат (186 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при -60 °С. Медленно повышали температуру до 30 °С и оставляли смесь перемешиваться в течение 12 часов при 30 °С. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида

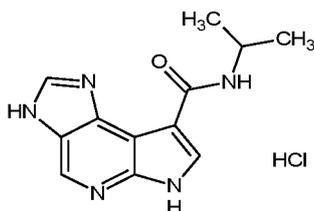
аммония (150 мл) при 0 °С и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия (50 г), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси. Остаток очищали с помощью хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (50%).

**Стадия D:** 6-бензил-N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид

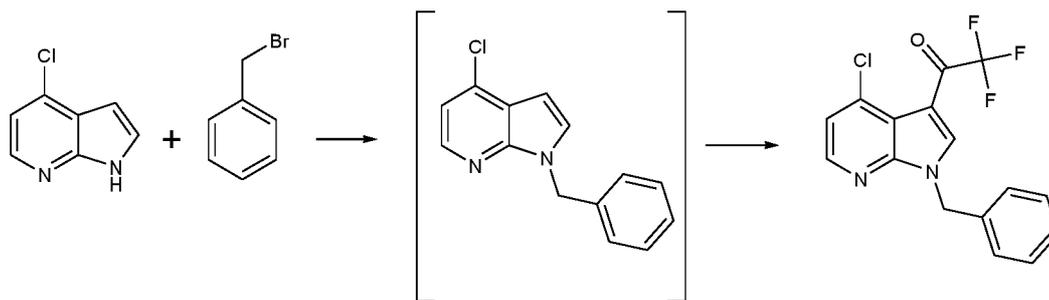


К раствору метиламина (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) в диоксане (7,5 мл) добавляли по каплям раствор триметилалюминия (2 М в толуоле, 1,2 ммоль) (экзотермическая реакция) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор этил-6-бензил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксилата (0,3 ммоль) в диоксане (4 мл). Далее полученную смесь нагревали при температуре от 85 до 95 °С в течение 3 часов и затем охлаждали до комнатной температуры, после чего выливали в воду и экстрагировали с помощью МДС, который затем промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (SiO<sub>2</sub>, МДС:MeOH=90:10) получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета. 70%

**Пример 8:** гидрохлорид *N*-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-карбоксамид



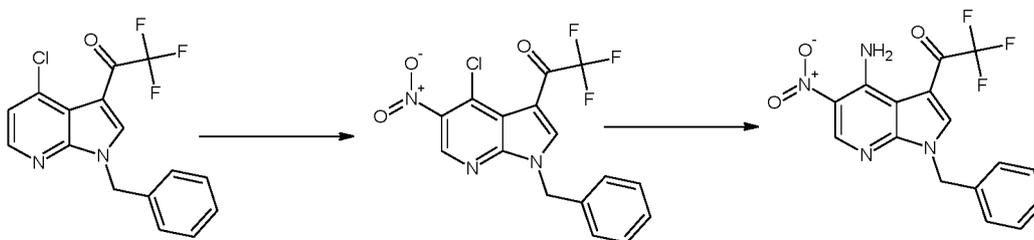
**Стадия A:** 1-(1-бензил-4-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанон



К суспензии гидроксида натрия (39,3 г, 1638,5 ммоль, 60%) в диметилацетамиде (500 мл) добавляли при перемешивании раствор 4-хлор-7-аза-индола (100 г, 655,4 ммоль) в диметилацетамиде (150 мл) при температуре от 0 до 5 °С, а затем добавляли  
 5 бензилбромид (134,5 г, 786,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4,0 часов и затем гасили с помощью 100 мл метанола с последующим добавлением насыщенного хлорида аммония (500 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении с получением 1-бензил-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (180 г) в виде жидкости от коричневого до желтого  
 10 цвета. Указанное соединение растворяли в диметилформамиде (700 мл) и затем добавляли трифторуксусный ангидрид (129,8 г, 618,0 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при температуре от 70 до 75 °С в течение 3,0 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры от 10 до 15 °С и добавляли ледяную воду (500 мл) с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната  
 15 натрия. Реакционную смесь фильтровали и очищали с применением изопропанола с получением 1-(1-бензил-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (125,0 г, 89,6%) в виде твердого вещества от бежевого до светло-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,03 (s, 1H), δ 8,38 (m, 1H), δ 7,46 (m, 1H), δ 7,34 (m, 5H), δ 5,66 (s, 2H)

20 **Стадия В: 1-(4-амино-1-бензил-5-нитро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанон**



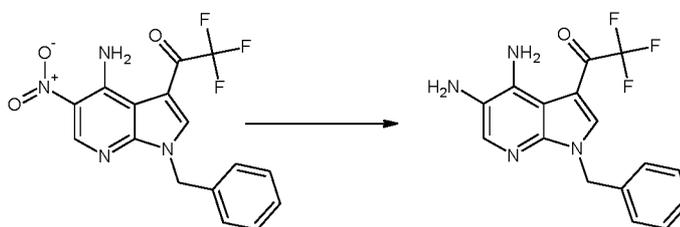
К раствору 1-(1-бензил-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (100 г, 295,2 ммоль) в дихлорметане (2500 мл) добавляли при  
 25 перемешивании порциями нитрат тетрабутиламмония (224,7 г, 738,0 ммоль) с

последующим добавлением по каплям трифторуксусного ангидрида (155 г, 738,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. Органическую фазу промывали водой и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1-бензил-4-хлор-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-  
5 *b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (100 г, 88,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

К раствору 1-(1-бензил-4-хлор-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (100 г, 260,6 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при перемешивании добавляли для продувки газообразный аммиак до завершения реакции согласно ТСХ.  
10 Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и фильтровали. Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 1-(4-амино-1-бензил-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (85 г, 89,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9,04 (s, 1H), δ 8,94 (m 1H), δ 8,73 (s, 1H), δ 7,30 (m, 6H), δ 5,57 (s, 2H)

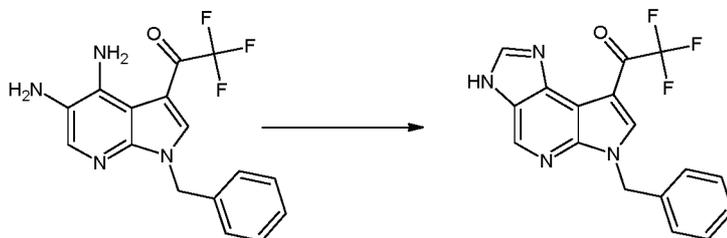
**Стадия С: 1-(4,5-диамино-1-бензил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанон**



20 К раствору 1-(4-амино-1-бензил-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (85 г, 233,3 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран (1500 мл, 1:0,5) добавляли при перемешивании никель Ренея (21,2 г, 25,0% масс./масс.) с последующим добавлением по каплям гидразингидрата (59,5 мл, 0,70 масс./об.) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,0 часа при комнатной температуре. После завершения  
25 реакционную смесь фильтровали через слой Нуфло и промывали метанолом (400 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт очищали с применением воды (500 мл), фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением 1-(4,5-диамино-1-бензил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (71,0 г 90,8%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,59 (d, 1H),  $\delta$  7,66 (s 1H),  $\delta$  7,33 (m, 4H),  $\delta$  7,26 (m, 1H),  $\delta$  6,56 (s, 2H),  $\delta$  5,45 (s, 2H),  $\delta$  4,47 (s, 2H)

**Стадия D: 1-(6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-2,2,2-трифторэтанон**

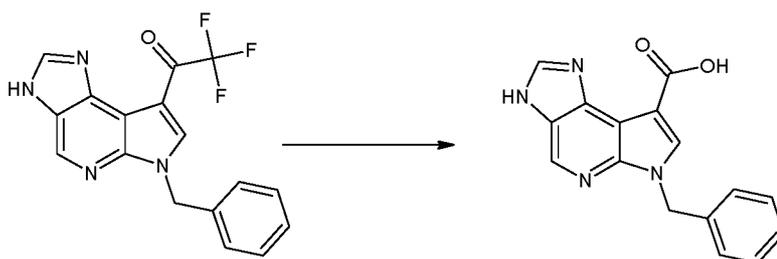


5

К суспензии 1-(4,5-диамино-1-бензил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанона (70 г, 209,4 ммоль) в толуоле (700 мл) добавляли при перемешивании триэтилортоформиат (96,7 мл, 418,8 ммоль) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (8,0 г, 41,88 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при температуре от 80 до 85  $^{\circ}\text{C}$  в течение 5,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (700 мл), перемешивали при комнатной температуре и фильтровали и высушивали с получением 1-(6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-2,2,2-трифторэтанона (65 г, 90,1%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,51 (bs, 1H),  $\delta$  8,89 (m 2H),  $\delta$  8,29 (t, 1H),  $\delta$  7,31 (m, 5H),  $\delta$  5,72 (s, 2H)

**Стадия E: 6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновая кислота**



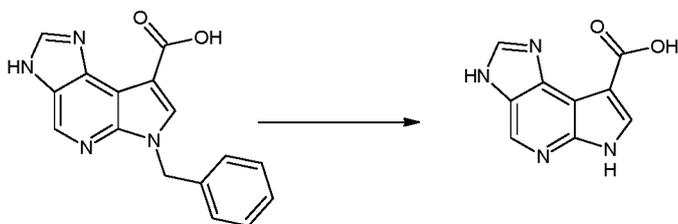
К раствору гидроксида натрия (151 г, 3775 ммоль) в воде (945 мл) добавляли 1-(6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-2,2,2-трифторэтанон (65 г, 188,8 ммоль) и нагревали реакционную массу при температуре от 80 до 85  $^{\circ}\text{C}$  в течение 5,0 часов. После завершения реакцию смесь разбавляли водой с последующим разбавлением HCl и фильтровали. Полученный влажный осадок высушивали под вакуумом с получением 6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-

25

d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты в виде твердого вещества от бежевого до светло-коричневого цвета (50 г, 90,5%)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,2 (s, 1H),  $\delta$  8,75 (s, 1H),  $\delta$  8,22 (s, 1H),  $\delta$  8,17 (s, 1H)  $\delta$  7,27 (m, 5H),  $\delta$  5,61 (s, 2H)

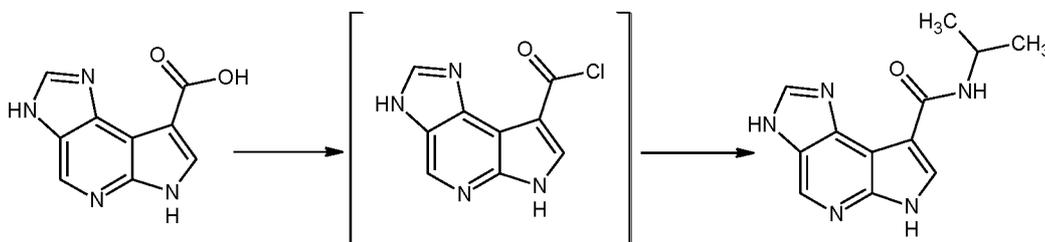
5        **Стадия F: 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновая кислота**



К раствору жидкого аммиака (750 мл) добавляли порциями металлический натрий (32,8 г, 1368,5 ммоль). К полученной реакционной смеси добавляли третичный бутанол (50 мл), тетрагидрофуран (500 мл), после чего добавляли 6-бензил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновую кислоту (50 г, 171,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре от -60 °С до -30 °С в течение 4,0 часов и гасили с применением метанола (50 мл) и воды (50 мл). Растворитель упаривали при понижающем давлении. Далее к остатку добавляли воду (100 мл) с последующим добавлением HCl и перемешивали. Реакционную смесь фильтровали и высушивали влажное твердое вещество при пониженном давлении с получением 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты (32 г, 91,4%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

20         $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,39 (bs, 1H),  $\delta$  12,07 (bs 1H),  $\delta$  8,66 (s, 1H),  $\delta$  8,14 (d, 1H),  $\delta$  7,94 (s, 1H)

**Стадия G: N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



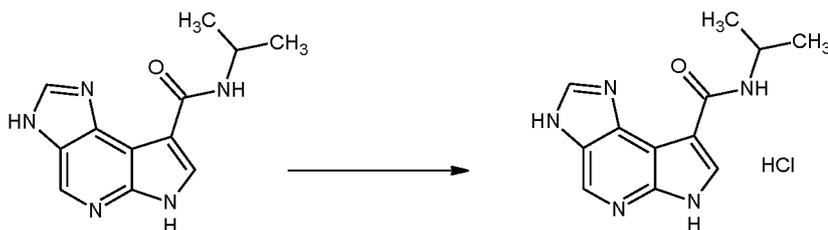
25        К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего нагревали реакционную смесь до температуры от 65 до 70 °С и

перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангидрида кислоты (30 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции. Указанный выше хлорангидрид кислоты (30 г) помещали в дихлорметан (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и добавляли изопропиламин (300 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид (29,0 г, 80,3%) в виде твердого вещества от бежевого до почти белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13,04 (bs, 1H), δ 12,19 (t, 1H), δ 10,03 (d, 1H), δ 8,59 (d, 2H), δ 8,07 (m, 1H), δ 4,19 (m, 1H), δ 1,22 (td, 6H)

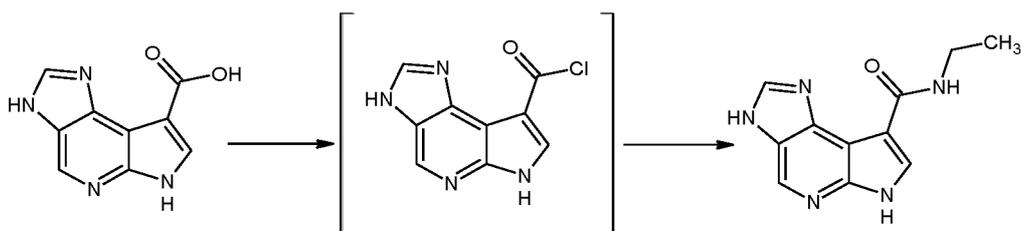
**Стадия Н: гидрохлорид N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



К раствору N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид (25,0 г, 102,8 ммоль) в изопропанол (175 мл) добавляли при температуре от 10 до 15 °С раствор HCl в изопропанол. Полученную реакцию смесь перемешивали при температуре от 50 до 55 °С в течение 2,0 часов. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (250 мл) и перемешивали в течение 1,0 часа при комнатной температуре, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гидрохлорида N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид (25 г, 87,0%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13,66 (bs, 1H), δ 12,87 (bs, 1H), δ 9,26 (s, 1H), δ 8,86 (s, 1H), δ 8,57 (d, 2H), δ 4,81 (bs 1H), δ 4,22 (qd, 1H), δ 1,25 (d, 6H)

**Пример 9: N-этил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



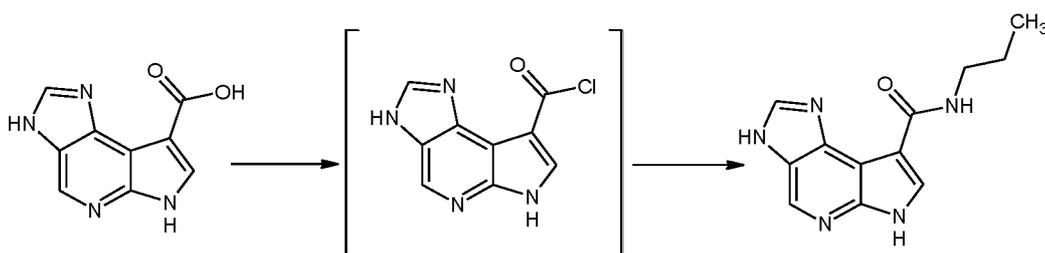
К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего нагревали реакционную смесь до температуры от 65 до 70 °С и перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангидрида кислоты (32 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции.

Указанный выше хлорангидрид кислоты (32 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и добавляли этиламинамин (300 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением N-этил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид (27,0 г, 79,4%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13,24 (bs, 1H), δ 12,4 (t, 1H), δ 10,2 (d, 1H), δ 8,62 (d, 2H), δ 8,23 (m, 2H), δ 3,2 (q, 2H), δ 1,22 (t, 3H)

#### Пример 10: N-пропил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид



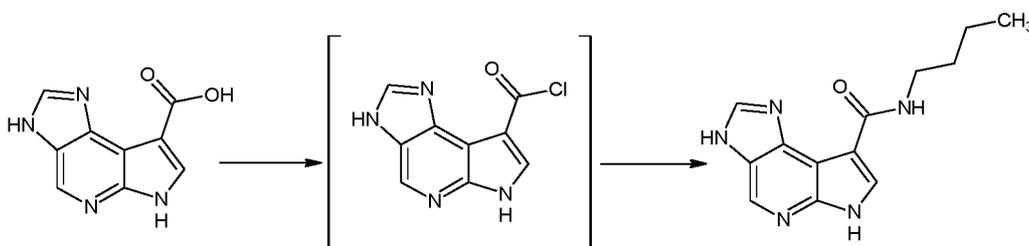
К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего нагревали реакционную смесь до температуры от 65 до 70 °С и перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангидрида кислоты (31 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции.

Указанный выше хлорангидрид кислоты (31 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и добавляли н-пропиламин (300 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением N-пропил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид (30,0 г, 83,3%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (t, 1H), δ 10,24 (d, 1H), δ 8,24 (d, 2H), δ 8,15 (m, 2H), δ 3,22 (t, 2H), δ 1,6 (m, 2H) δ 1,2 (t, 3H)

**Пример 11: N-бутил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



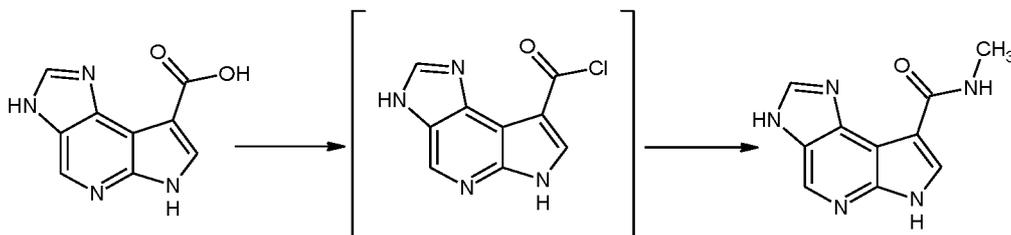
К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего нагревали реакционную смесь до температуры от 65 до 70 °С и перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангидрида кислоты (33 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции.

Указанный выше хлорангидрид кислоты (33 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и добавляли н-бутиламин (300 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 32,0 г (83,8%) N-бутил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид в виде твердого вещества бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,12 (t, 1H), δ 10,4 (d, 1H), δ 8,25 (d, 2H), δ 8,3 (m, 2H), δ 3,2 (t, 2H), δ 1,6 (m, 4H), δ 1,2 (t, 2H)

**Пример 12: N-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой  
5 кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего реакционную смесь нагревали до температуры от 65 до 70 °С и перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангирида кислоты (28 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции.

10 Указанный выше хлорангидрид кислоты (28 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и добавляли гидрохлорид метиламина (51,0 г 757,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

15 Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением N-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамида (25,0 г 78,4%) в виде твердого бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,2 (t, 1H), δ 10,2 (d, 1H), δ 8,3 (d, 2H), δ 8,4 (m, 2H), δ 3,3 (s, 3H)

20 **Пример 13: 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид**



К раствору 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоновой  
25 кислоты (30,0 г, 148,4 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли тионилхлорид (300 мл), после чего реакционную смесь нагревали до температуры от 65 до 70 °С и перемешивали в течение 4,0 часов. После завершения реакции реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением хлорангидрида кислоты (25 г), который использовали как таковой для дальнейшей реакции.

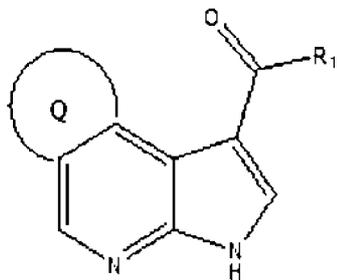
5 Указанный выше хлорангидрид кислоты (28 г) растворяли в дихлорметане (300 мл), охлаждали до температуры от 5 до 10 °С и продували газообразным аммиаком до завершения реакции согласно ТСХ. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5,0 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду (150 мл) и фильтровали.

10 Полученное влажное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамиды (22,0 г, 73,7%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 13,3 (bs, 1H), δ 12,2 (bs, 1H), δ 10,2 (d, 1H), δ 8,3 (d, 1H), δ 8,4 (m, 1H), δ 7,3 (bs, 2H).

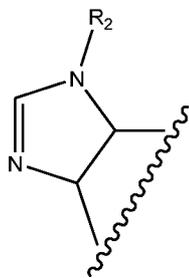
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

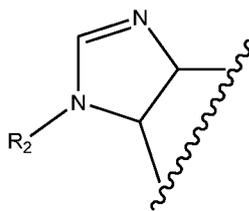


Формула (I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль;  
где Q представляет собой группу формулы Q1 или Q2;



Q1



Q2

~~~~~ (волнистая связь) обозначает точки присоединения;

R<sub>1</sub> представляет собой -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

10 R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу.

2. Соединение по п. 1, в котором Q представляет собой Q1, и R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу.

15

3. Соединение по п. 1, в котором Q представляет собой Q2, и R<sub>2</sub> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильную группу.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, в котором R<sub>1</sub> представляет собой -NHR<sup>a</sup>.

20

5. Соединение по любому из п.п. 1-3, в котором  $R_1$  представляет собой -  
NHR<sup>b</sup>.
6. Соединение по любому из п.п. 1-5, в котором  $R_2$  представляет собой метил.
- 5
7. Соединение по любому из п.п. 1-5, в котором  $R_2$  представляет собой  
водород.
8. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой метил,  
10  $R^b$  представляет собой водород и  $R_2$  представляет собой метил.
9. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой этил,  
 $R^b$  представляет собой водород и  $R_2$  представляет собой метил.
- 15
10. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой  
пропил,  $R^b$  представляет собой водород и  $R_2$  представляет собой метил.
11. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой  
изопропил,  $R^b$  представляет собой водород и  $R_2$  представляет собой метил.
- 20
12. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой метил,  
 $R^b$  и  $R_2$  представляют собой водород.
13. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой этил,  
25  $R^b$  и  $R_2$  представляют собой водород.
14. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой  
пропил,  $R^b$  и  $R_2$  представляют собой водород.

15. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором  $R^a$  представляет собой изопропил,  $R^b$  и  $R_2$  представляют собой водород.

16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 5 N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
1-метил-N-пропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 10 1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-
- 15 карбоксамид;  
N,3-диметил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 20 3-метил-N-пропил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
3-метил-N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид; и
- 25 N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- 30 N,1-диметил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-1-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;

- 1-метил-N-пропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 1-метил-N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 5 N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 10 N,3-диметил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 3-метил-N-пропил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 3-метил-N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;
- 15 N-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид;  
N-этил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид; и  
N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид.
- 20
18. Гидрохлорид N-(пропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид.
19. Гидрохлорид N-(пропан-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-карбоксамид.
- 25
20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19.
- 30 21. Фармацевтическая композиция по п. 20, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель.

22. Соединение по любому из п.п. 1-19 или композиция по п. 20 или п. 21 для применения в терапии.

5 23. Соединение по любому из п.п. 1-19 или композиция по п. 20 или п. 21 для применения для лечения или предотвращения заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы.

10 24. Соединение для применения или композиция для применения по п. 23, отличающиеся тем, что указанная киназа представляет собой Янус-киназу.

15 25. Соединение для применения или композиция для применения по п. 24, отличающиеся тем, что указанное заболевание или состояние, вызванное аномальным функционированием Янус-киназы, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, заболевания, связанного с нарушением обновления хряща, заболевания, связанного с анаболической стимуляцией хондроцитов, аутоиммунного заболевания, врожденного дефекта(ов) хряща, воспалительного состояния и отторжения при трансплантации.

20 26. Применение соединения по любому из п.п. 1-19 или композиции по п. 20 или п. 21 для получения лекарственного средства для применения при лечении или предотвращении заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы.

25 27. Применение по п. 26, где указанная киназа представляет собой Янус-киназу.

30 28. Применение по п. 27, где заболевание или состояние, вызванное аномальным функционированием Янус-киназы, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, заболевания, связанного с нарушением обновления хряща, заболевания, связанного с анаболической стимуляцией хондроцитов,

аутоиммунного заболевания, врожденного дефекта(ов) хряща, воспалительного состояния и отторжения при трансплантации.

5 29. Способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, вызванного аномальным функционированием киназы, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-19 или композиции по п. 20 или п. 21.

10 30. Способ по п. 29, в котором указанная киназа представляет собой Янус-киназу.

15 31. Способ по п. 30, в котором указанное заболевание или состояние, вызванное аномальным функционированием Янус-киназы, выбрано из группы, состоящей из пролиферативного заболевания, заболевания, связанного с нарушением обновления хряща, заболевания, связанного с анаболической стимуляцией хондроцитов, аутоиммунного заболевания, врожденного дефекта(ов) хряща, воспалительного состояния и отторжения при трансплантации.