

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991793** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.20

(22) Дата подачи заявки
2018.01.26

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИРОЗИНАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Rho-КИНАЗЫ

(31) **17153785.5**

(32) **2017.01.30**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2018/052009**

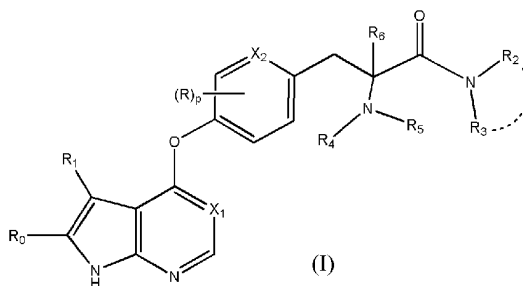
(87) **WO 2018/138293 2018.08.02**

(71) Заявитель:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Аччетта Алессандро, Ранкати Фабио,
Капелли Анна Мария, Кларк Дэвид
Эдвард, Тисселли Патриция, Эдвардс
Кристин, Шегийом Арно Жан
Франсуа Огюст, Бхалай Гурдип (IT)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), ингибирующим Rho-киназу, которые являются бициклическими производными дигидропиримидинкарбоксамида, к способам получения таких соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их терапевтическому применению. Так, соединения по изобретению могут быть использованы при лечении многих расстройств, связанных с механизмами ферментов ROCK, таких как легочные заболевания, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).



A1

201991793

201991793

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ТИРОЗИНАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RHO-КИНАЗЫ**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим Rho-киназу (далее – ингибиторы ROCK); в частности, изобретение относится к соединениям, которые являются производными тирозинамида, способам получения таких соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их терапевтическому применению.

Более конкретно, соединения по изобретению являются ингибиторами активности или функции изоформ ROCK-I и/или ROCK-II Rho-ассоциированной протеинкиназы, образующей биспираль (ROCK).

Таким образом, соединения по изобретению могут быть использованы при лечении многих расстройств, связанных с механизмами ферментов ROCK, таких как легочные заболевания, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Rho-ассоциированная протеинкиназа, образующая биспираль (ROCK), относится к семейству серин-треониновых киназ AGC (PKA/PKG/PKC). Были описаны две изоформы ROCK человека, ROCK-I (также называемая p160 ROCK или ROCK β) и ROCK-II (ROCK α) представляют собой белки размером приблизительно 160 кДа, содержащие N-концевой Ser/Thr-киназный домен, за которым следует биспиральная структура, домен гомологии к плекстрину и область, богатая цистеином на C-конце (Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446–456).

И ROCK-II, и ROCK-I экспрессируются во многих тканях человека и грызунов, включая сердце, поджелудочную железу, легкое, печень, скелетные мышцы, почки и мозг (Riento and Ridley, 2003). ROCK была идентифицирована как эффекторная

молекула RhoA, и она участвует в различных клеточных функциях, включая организацию актина, клеточную адгезию, клеточную миграцию и цитокинез (Riento and Ridley, 2003; Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. J. Med. 2016; 59(6):2269-300). Она также участвует в регуляции сокращения гладких мышц посредством фосфорилирования таких эффекторов, как фосфатаза легких цепей миозина (MLC). Действительно, ROCK играет важную роль в передаче сигнала, инициируемой несколькими агентами, регулирующими сокращение клеток гладких мышц в кровеносных сосудах и/или дыхательных путях, включая серотонин, ангиотензин II, эндотелин I, фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF) и уротензин II (Li Q, Xu Y, Li X, Guo Y, Liu G. Inhibition of Rho-kinase ameliorates myocardial remodeling and fibrosis in pressure overload and myocardial infarction: role of TGF- β 1-TAK1. Toxicol Lett. 2012; 211(2):91-7; Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. J Cardiovasc Pharmacol. 2013; 62(4):341-54). На сегодняшний день для клинического применения в Японии и/или в Китае были одобрены только два ингибитора ROCK: фасудил (Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugiyama H, Seto M, Takakura K. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008; 48(6):241-7) был одобрен в 1995 году для лечения спазма сосудов головного мозга, и рипасудил (Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Fukushima A, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. Acta Ophthalmol. 2016; 94(1):e26-34) был одобрен в 2014 году для лечения глаукомы.

ROCK опосредует вазоконстрикцию и эндотелиальную дисфункцию, два ключевых компонента некоторых сердечно-

сосудистых заболеваний, в том числе, гипертонической болезни сердца, болезни коронарной артерии, атеросклероза, рестеноза, феномена Рейно, инсульта и глаукомы (Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol.* 2015 Nov 20;6:276). В частности, фармакологические данные клинических испытаний показывают, что ингибиторы ROCK снижают внутриглазное давление и демонстрируют благоприятные эффекты у пациентов с глаукомой (Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 37:1-12). У пациентов с легочной гипертензией активность ROCK значительно выше как в тканях легких, так и в циркулирующих нейтрофилах по сравнению с контрольной группой (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2013;137(3):352-64). Была установлена значительная корреляция между активностью ROCK нейтрофилов и тяжестью и продолжительностью легочной гипертензии (Duong-Quy et al., 2013). ROCK также может способствовать развитию фиброза сердца, гипертрофии и последующей сердечной недостаточности. Недавние экспериментальные исследования с использованием ингибиторов ROCK, таких как фасудил, показали преимущества ингибирования ROCK при ремоделировании сердца (Li et al., 2012). У мышей, у которых отсутствует каждая изоформа ROCK, также наблюдается снижение фиброза миокарда в различных патологических моделях ремоделирования сердца (Shimizu T1, Liao JK. Rho Kinases and Cardiac Remodeling. *Circ J.* 2016; 80(7):1491-8).

ROCK также является многообещающей мишенью при лечении сосудистых заболеваний головного мозга. Действительно, доклинические исследования показывают, что ингибирование Rho-киназы может уменьшить образование/рост/разрыв как внутричерепных аневризм, так и кавернозных мальформаций головного мозга (Bond LM, Sellers JR, McKerracher L. Rho kinase as a target for cerebral vascular disorders. *Future Med Chem.* 2015;7(8):1039-53).

Передача сигналов RhoA-ROCK важна в поддержании вялого состояния полового члена, и фармакологическое ингибирование передачи сигналов ROCK потенцирует расслабление гладких мышц NO-независимым образом, что позволяет предположить, что ROCK является новой терапевтической мишенью для лечения эректильной дисфункции (Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Understanding and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol*. 2014;11(11):622-8).

Активность ROCK является важным сигнальным механизмом взаимодействия лейкоцитов с тромбоцитами и эндотелием, экстравазации лейкоцитов и отека. Гиперактивация Rho-киназы в эндотелиальных клетках вызывает утечку путем разрушения межклеточных соединений, способствующих рекрутированию воспалительных клеток. В совокупности эти данные указывают на роль ROCK в патологических состояниях, связанных с острым и хроническим воспалением, а также аутоиммунными заболеваниями. В частности, появляется вклад пути ROCK в аутоиммунитет и аутоиммунные заболевания (Zanin-Zhorov A, Flynn R, Waksal SD, Blazar BR. Isoform-specific targeting of ROCK proteins in immune cells. *Small GTPases*. 2016; 7(3):173-177). Это подтверждается демонстрацией роли передачи сигналов ROCK в развитии и функционировании Т-клеток, включая адгезию, хемотаксические ответы и антиген-зависимую активацию, а также полезный эффект ингибирования ROCK на экспериментальных моделях ревматоидного артрита и волчанки (LoGrasso, P.; Feng, Y. Rho kinase inhibitors and their application to inflammatory disorders. *Curr. Top. Med. Chem*. 2009; 9, 704-723; Yoshimi, E.; Kumakura, F.; Hatori, C.; Hamachi, E.; Iwashita, A.; Ishii, N.; Terasawa, T.; Shimizu, Y.; Takeshita, N. Antinociceptive effects of AS1892802, a novel rho kinase inhibitor, in rat models of inflammatory and noninflammatory arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010, 334, 955-963; Stirzaker RA, Biswas PS, Gupta S, Song L, Bhagat G, Pernis AB. Administration of fasudil, a ROCK inhibitor, attenuates disease in lupus-prone NZB/W F1 female mice. *Lupus*. 2012

May;21(6):656-61). Ингибирующее действие фасудила на миграцию Т-клеток может расширить его клиническое применение в качестве новой терапии рассеянного склероза (Yu JZ, Ding J, Ma CG, Sun CH, Sun YF, Lu CZ, Xiao BG. Therapeutic potential of experimental autoimmune encephalomyelitis by Fasudil, a Rho kinase inhibitor. *J Neurosci Res.* 2010; 88(8):1664-72). Накопленные данные также свидетельствуют о том, что ROCK играет ключевую роль в регулировании трех основных факторов патогенеза воспалительного заболевания кишечника (ВЗК): нарушения кишечного барьера, воздействие просветного содержимого на слизистые иммунные клетки и аномальный иммунный ответ (Huang Y, Xiao S, and Jiang Q. Role of Rho kinase signal pathway in inflammatory bowel disease *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(3): 3089-3097). Клиническое применение ингибиторов ROCK при псориазе также находится под пристальным вниманием (Yiu ZZ, Warren RB. Novel Oral Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17(3):191-200).

Есть несколько свидетельств того, что РОК играют роль в патологии диабета. Действительно, мыши ROCK1 KO проявляют резистентность к инсулину и могут иметь значительное увеличение секреции инсулина, индуцированной глюкозой, что приводит к гиперинсулинемии (Lee D. H., Shi J., Jeoung N. H., Kim M. S., Zabolotny J. M., Lee S. W., et al. Targeted disruption of ROCK1 causes insulin resistance in vivo. *J. Biol. Chem.* 2009; 284, 11776-11780). Кроме того, исследования на моделях диабета типа 1 и типа 2 показали не зависящее от артериального давления нефропротективное действие ROCKi при диабетической болезни почек (Komers R. Rho kinase inhibition in diabetic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):551-9).

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что ROCK участвует во многих путях, которые способствуют возникновению патологий, связанных с несколькими острыми и хроническими заболеваниями легких, включая астму, ХОБЛ, бронхоэктазию и РДВС/СОПЛ. Учитывая биологический эффект ROCK, селективные ингибиторы представляются перспективными для

лечения ряда патологических механизмов при респираторных заболеваниях, таких как гиперреактивность гладких мышц, бронхоконстрикция, воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей, нейромодуляция и обострения вследствие вирусной инфекции дыхательных путей (Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2007 Oct;1(1):25-33). Действительно, ингибитор Rho-киназы Y-27632 вызывает бронходилатацию и уменьшает миграцию легочных эозинофилов и гиперреактивность дыхательных путей (Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006, 6, 339-348). Активация легочной ROCK была продемонстрирована у людей с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и на животных моделях этого заболевания. Ингибиторы ROCK могут предотвращать фиброз в этих моделях и, что более важно, индуцировать регресс уже установленного фиброза, что указывает на то, что ингибиторы ROCK являются потенциальными мощными фармакологическими агентами для остановки прогрессирования фиброза легких (Jiang, C.; Huang, H.; Liu, J.; Wang, Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 8293-8307).

Собранные данные подтверждают концепцию, что ROCK играет важную роль в развитии и прогрессировании опухоли посредством регуляции многих ключевых клеточных функций, связанных со злокачественным новообразованием, в том числе онкогенности, роста опухолей, метастазирования, ангиогенеза, апоптоза/выживаемости опухолевых клеток и хеморезистентности (Wei L, Surma M, Shi S, Lambert-Cheatham N, Shi J. Novel Insights into the Roles of Rho Kinase in Cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016; 64(4):259-78). Таким образом, ингибиторы ROCK указываются также в качестве потенциальных

мощных фармакологических агентов при злокачественном новообразовании.

Введение перорального ингибитора ROCK эффективно улучшает клинические проявления на экспериментальных моделях болезни трансплантат против хозяина (GVHD). (Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20(8):1104-11; Blood. 2016;127(17):2144-54). Дальнейшие результаты указывают на то, что Rho-киназы являются рациональными терапевтическими мишенями для борьбы с накоплением тау при прогрессирующем надъядерном параличе (PSP) и кортикобазальной дегенерации (CBD). (Gentry et al., J Neurosci. 2016; 36(4):1316-23).

При различных нарушениях центральной нервной системы наблюдается аномальная активация пути Rho/ROCK. ROCK активируется при повреждении головного и спинного мозга взрослого человека, и ингибирование ROCK приводит к ускоренной регенерации и улучшенному функциональному восстановлению после повреждения спинного мозга (Kubo T, Hata K, Yamaguchi A, Yamashita T. Rho-ROCK inhibitors as emerging strategies to promote nerve regeneration. Curr Pharm Des. 2007;13(24):2493-9). Ингибирование пути Rho/ROCK также оказалось эффективным на животных моделях инсульта, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний, болезни Альцгеймера и невропатической боли (рассмотрено Mueller, B. K.; Mack, H.; Teusch, N. Rho kinase, a promising drug target for neurological disorders. Nat. Rev. Drug Discovery 2005,4, 387-398).

В качестве ингибиторов Rho-киназы в литературе были описаны различные соединения. Смотри, например, WO 2004/039796; WO2006/009889; WO2010/032875; WO2009/079008; WO2014/118133.

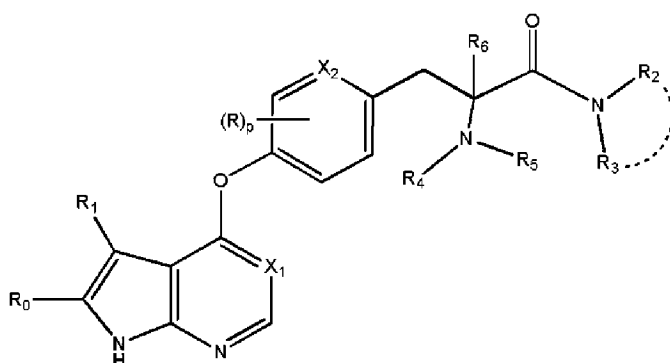
Существует потенциал для разработки новых и фармакологически улучшенных ингибиторов ROCK во многих областях терапии, таких как сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, эректильная дисфункция, фиброзные заболевания, резистентность к инсулину, почечная

недостаточность, нарушения центральной нервной системы, аутоиммунные заболевания и онкология.

Ввиду ряда патологических реакций, которые опосредуются ферментами ROCK, существует постоянная потребность в ингибиторах таких ферментов, которые могут быть использованы при лечении многих расстройств. Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются ингибиторами изоформ ROCK-I и ROCK-II Rho-ассоциированной протеинкиназы, образующей биспираль (ROCK), которые обладают терапевтически желательными характеристиками, особенно перспективными при некоторых заболеваниях легких, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочную гипертензию (ЛГ) и, особенно, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где X₁, X₂, R, R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и p имеют значения, указанные далее в подробном описании изобретения, которые действуют в качестве ингибиторов ROCK, к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их либо отдельно, либо в сочетании с одним или несколькими активными ингредиентами в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению при изготовлении лекарственного средства.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания, характеризующегося aberrантной активностью фермента ROCK, и/или где желательно ингибирование активности, в частности, посредством селективного ингибирования, изоформ фермента ROCK по сравнению с другими киназами.

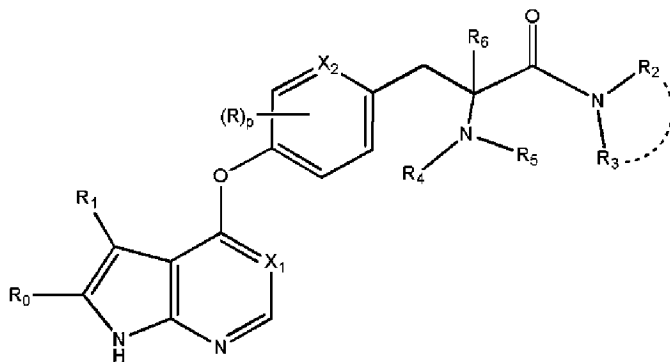
Кроме того, настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения заболевания, при котором желательно ингибирование фермента ROCK, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В частности, соединения по изобретению отдельно или в сочетании с другими активными ингредиентами могут быть введены для профилактики и/или лечения легочных заболеваний, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочную гипертензию (ЛГ) и, особенно, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к классу соединений, действующих в качестве ингибиторов Rho-киназы (ROCK). Указанный класс соединений ингибирует активность или функцию фермента ROCK и, более конкретно, они являются ингибиторами изоформ ROCK-I и ROCK-II Rho-ассоциированной протеинкиназы, образующей биспираль (ROCK).

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где

X_1 , и X_2 в каждом случае независимо представляют собой группу СН или атом азота.

r обозначает ноль или целое число от 1 до 3;

каждый R , когда присутствует, представляет собой галоген;

R_0 и R_1 независимо выбраны из группы, включающей

-H,

галоген,

$-NR_7R_8$,

$-CN$,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксисалкил,

(C_1-C_6) аминоалкил,

(C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_{10}) циклоалкил,

(C_2-C_6) алкенил,

(C_5-C_7) циклоалкенил,

(C_2-C_6) алкинил,

(C_2-C_6) гидроксисалкинил,

арил, гетероарил и (C_3-C_6) гетероциклоалкил,

где каждый из указанных арила, гетероарила и (C_3-C_6) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

-OH,

$-CN$,

$-NR_7R_8$,

$-CH_2NR_7R_8$,

(C_1-C_6) алкила,

(C_1-C_6) галогеналкила,

(C_1-C_6) гидроксисалкила,

(C_2-C_6) алкенила,

(C_2-C_6) алкинила,

(C_2-C_6) гидроксисалкинила;

R₂ и **R₃**, одинаковые или различные, выбраны из группы, включающей

-H,
 (C₁-C₆) алкил,
 (C₁-C₆) галогеналкил,
 (C₁-C₆) гидроксипалкил,
 (C₁-C₆) аминопалкил,
 (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил,
 (C₃-C₁₀) циклоалкил,
 (C₃-C₈) гетероциклоалкил,
 арил,
 гетероарил,
 арил (C₁-C₆) алкил,
 гетероарил (C₁-C₆) алкил,
 (C₃-C₈) циклоалкил (C₁-C₆) алкил,
 (C₃-C₈) гетероциклоалкил- (C₁-C₆) алкил,

Где каждый из указанных арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, (C₁-C₈) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₁₀) алкокси, арила, арил (C₁-C₆) алкила, карбамоила, (C₁-C₆) аминопалкила, (C₁-C₆) гидроксипалкила; или

R₂ и **R₃**, альтернативно, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно- или бициклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклический радикал, предпочтительно, 4-6-членный моноциклический радикал, где по меньшей мере еще один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале необязательно заменен на по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из N, S или O, и/или может иметь -оксо(=O) заместитель, и где указанный гетероциклический радикал дополнительно необязательно включает спиро дизамещение, образующее дополнительное 5-6-членное циклическое или гетероциклическое насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо;

где указанный гетероциклический радикал в свою очередь необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, включающей

галоген,
 гидроксил,
 $-\text{NR}_7\text{R}_8$,
 $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$,
 (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипалкил,
 (C_2-C_6) алкенил,
 (C_2-C_6) алкинил,
 (C_2-C_6) гидроксипалкинил,
 (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) алканойл,
 карбамоил,
 (C_3-C_6) циклоалкил-карбонил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил-карбонил,
 арил (C_1-C_6) алкил,
 арил алканойл,
 арилсульфонил,
 гетероарил (C_1-C_6) алкил,
 гетероарил-карбонил,
 гетероарилоксил,
 (C_3-C_6) циклоалкил,
 (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,
 арил и гетероарил,

где каждый из указанных циклоалкила, арила и гетероарила дополнительно замещен галогеном, (C_1-C_8) алкилом, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) аминалкилом, (C_1-C_6) аминалкокситом, карбамоилом, (C_1-C_6) алкил-сульфонилом;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо выбраны из группы, включающей

H,
 (C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипалкил,
 (C_1-C_6) аминопалкил,
 (C_1-C_6) алкоксил,
 (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_6) циклоалкил-карбонил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил-карбонил,
 арил, гетероарил и (C_3-C_6) гетероциклоалкил;

где любой из указанных (C_3-C_6) циклоалкила, арила, гетероарила и (C_3-C_6) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,
 -ОН,
 (C_1-C_6) алкила;

R_6 выбран из группы, включающей -Н, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил;

R_7 и R_8 в каждом случае независимо выбраны из группы, включающей

Н,
 (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипалкил,
 (C_1-C_6) аминопалкил,
 (C_1-C_6) алкоксил,
 (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,
 арил, гетероарил и (C_3-C_6) гетероциклоалкил;

где любой из указанных арила, гетероарила и (C_3-C_6) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,
 -ОН,
 (C_1-C_6) алкила; или

R_7 и R_8 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-6-членный гетероциклический радикал, где по меньшей мере еще один атом углерода в указанном гетероциклическом радикале может быть заменен по меньшей мере на одну группу, выбранную из N, S или O; и где указанный гетероциклический радикал может быть необязательно дополнительно замещен группой, выбранной из

H,
 -CN,
 галогена,
 -оксо,
 -NR₇R₈,
 (C₁-C₆) алкила,
 (C₁-C₆) галогеналкила,
 (C₁-C₆) гидроксипалкила,
 (C₁-C₆) аминопалкила,
 (C₁-C₆) алкоксила,
 (C₁-C₆) алкокси- (C₁-C₆) алкила,
 алканойла;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений формулы (I), в которых исходное соединение соответствующим образом модифицировано путем преобразования свободной кислотной или основной группы, если она присутствует, в соответствующую соль присоединения основания или кислоты, обычно рассматриваемыми как фармацевтически приемлемые.

Подходящие примеры указанных солей могут, таким образом, включать соли присоединения минеральных или органических кислот к радикалам оснований, таких как аминогруппы, а также соли присоединения минеральных или органических оснований к радикалам кислот, таким как карбоксильные группы.

Катионы неорганических оснований, которые можно подходящим образом использовать для получения солей по

изобретению, включают ионы щелочных или щелочноземельных металлов, такие как калия, натрия, кальция или магния.

Соли, полученные взаимодействием исходного соединения, действующего в качестве основания, с неорганической или органической кислотой с образованием соли, включают, например, соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты.

Термин «галоген» или «атомы галогена», как используется в настоящем документе, включает атом фтора, хлора, брома и йода, предпочтительно, хлора или фтора; что означает фтор, хлор, бром, йод в качестве заместителя.

Термин «(C₁-C₆) алкил» относится к линейным или разветвленным алкильным группам, в которых число составляющих их атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6. Конкретными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил и трет-бутил.

Выражение «(C₁-C₆) галогеналкил» относится к определенным выше «(C₁-C₆) алкильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одним или несколькими атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

Примеры указанных (C₁-C₆) галогеналкильных групп могут, таким образом, включать галогенированные, полигалогенированные и полностью галогенированные алкильные группы, в которых все атомы водорода заменены атомами галогена, например, трифторметильные или дифторметильные группы.

По аналогии, термины «(C₁-C₆) гидроксialкил» или «(C₁-C₆) аминоалкил» относятся к определенным выше «(C₁-C₆) алкильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими гидрокси (ОН) или аминогруппами, соответственно. Неограничивающими примерами являются, соответственно, гидроксиметил, аминометил и тому подобное.

В настоящем описании, если не указано иное, определение аминоксилы охватывает алкильные группы (то есть «(C₁-C₆) алкильные» группы), замещенные одной или несколькими аминогруппами (NR₇R₈). Так, примером аминоксилы является моноаминоксилыльная группа, такая как R₇R₈N-(C₁-C₆) алкил.

Что касается заместителей R₇ и R₈, определенных выше и ниже, в настоящем документе дополнительно поясняется, что, когда R₇ и R₈ взяты вместе с атомом азота, они связаны с образованием 4-6-членного гетероциклического радикала, где по меньшей мере еще один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале необязательно заменен по меньшей мере на один гетероатом (например, N, S или O) и/или может содержать -оксо (=O) заместители. Понятно, что указанный гетероциклический радикал может быть необязательно дополнительно замещен в любых доступных точках кольца, а именно: на атоме углерода или любом гетероатоме, доступном для замещения. Замещение на атоме углерода включает спиро-дизамещение, а также замещение на двух соседних атомах углерода, в обоих случаях, таким образом, образуется дополнительное 5-6-членное гетероциклическое кольцо. Так, примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил, пиперазин-4-ил-2-он, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил 2-он, 7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-метил-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил, 9-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил и (3aR, 6aS)-5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил, 8-метил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил, 5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил, 1,1-диоксидидиоморфолин-4-ил.

Термин «(C₃-C₁₀) циклоалкил», аналогично «(C₃-C₆) циклоалкилу», относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим указанное число атомов углерода в кольце. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и полициклические кольцевые системы, такие как адамантан.

Термин «(C₂-C₆) алкенил» относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или несколькими двойными связями, сопряженными или неконъюгированными, в цис- или транс-конфигурации, где число атомов находится в диапазоне от 2 до 6.

По аналогии, термин «(C₅-C₇) циклоалкенил» относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 5 до 7 кольцевых атомов углерода и одну или две двойные связи.

Термин «(C₂-C₆) алкинил» относится к прямым или разветвленным углеродным цепям с одной или несколькими тройными связями, где число атомов находится в диапазоне от 2 до 6.

Термин «(C₂-C₆) гидроксипалкинил» относится к определенным выше группам «(C₁-C₆) алкинил», в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими группами гидрокси (OH).

Термин «(C₂-C₆) аминопалкинил» относится к определенным выше группам «(C₁-C₆) алкинил», в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими группами (-NR₇R₈).

Выражение «арил» относится к моно-, би- или трициклическим углеродным кольцевым системам, которые имеют от 6 до 20, предпочтительно, от 6 до 15, кольцевых атомов, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Выражение «гетероарил» относится к моно-, би- или трициклическим кольцевым системам с 5-20, предпочтительно, 5-15, атомами кольца, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и в которых по меньшей мере один атом кольца является гетероатомом (например, N, S или O).

Примеры подходящих арильных или гетероарильных моноциклических кольцевых систем включают, например, фенильный, тиенильный, пирролильный, пиразолильный, имидазолильный, изоксазолильный, оксазолильный, изотиазолильный, тиазолильный, пиридиновый, пиримидиновый, пиразиниловый, триазиновый, фуриловый радикалы и тому подобное.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных бициклических кольцевых систем включают нафталинил, бифениленил, пуринил, птеридинил, пиразолопиримидинил, бензотриазолил, бензоимидазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензодиоксинил, дигидробензодиоксинил, инденил, дигидроинденил, дигидробензо[1,4]диоксинил, бензотиазол-2-ил, дигидробензодиоксепинил, бензооксазинил и тому подобное.

Примеры подходящих арильных или гетероарильных трициклических кольцевых систем включают флуоренильные радикалы, а также бензоконденсированные производные вышеупомянутых гетероарильных бициклических кольцевых систем.

Аналогичным образом выражения «арилен» и «гетероарилен» относятся к двухвалентным группам, таким как фенилен, бифенилен и тиенилен. Такие группы также обычно называют группами «арендиил» или «гетероарендиил». Например, о-фенилен также называют бензол-1,2-диилом. Тиенилен альтернативно называется тиюфендиил.

Производное выражение «(C₃-C₆)гетероциклоалкил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим (C₃-C₆)циклоалкильным группам, в которых по меньшей мере один атом углерода кольца заменен на по меньшей мере один гетероатом (например, N, S или O) или может нести заместитель -оксо (=O). Указанный гетероциклоалкил (то есть гетероциклический радикал или группа) может быть дополнительно необязательно замещен в доступных точках кольца, а именно на атоме углерода или на гетероатоме, доступном для замещения. Замещение на атоме углерода включает спиро-дизамещение, а также замещение на двух соседних атомах углерода, в обоих случаях, таким образом, образуется дополнительное 5-6-членное гетероциклическое кольцо. Примерами (C₃-C₆)гетероциклоалкила являются пирролидинильный, имидазолидинильный, тиазолидинильный, пиперазинильный, пиперидинильный, морфолинийный, тиоморфолинийный, дигидро- или тетрагидропиридинильный, тетрагидропиранильный, пиранильный, 2Н- или 4Н-пиранильный, дигидро- или тетрагидрофуранильный, дигидроизоксазолильный,

пирролидин-2-он-ильный, дигидропирролильный радикалы и тому подобное.

Конкретными примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-метил-2-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил, пиперазин-4-ил-2-он, 4-метилпиперазин-1-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил-2-он, 7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-метил-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил, 9-метил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил и (3aR, 6aS)-5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил.

Термин «арил (C_1-C_6) алкил» относится к арильному кольцу, связанному с линейными или разветвленными алкильными группами, где число составляющих их атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6, например, фенилметил (то есть бензил), фенилэтил или фенилпропил.

Аналогично, термин «гетероарил (C_1-C_6)» относится к кольцу, связанному с линейными или разветвленными алкильными группами, где число составляющих их атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6, например фуранилметил.

Термин «алканоил» относится к $HC(O)-$ или к алкилкарбонильным группам (например, (C_1-C_6) алкил $C(O)-$, где группа «алкил» имеет значение, определенное выше. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бутаноил.

Аналогично « (C_1-C_6) алкилсульфонил» относится к « (C_1-C_6) алкил $1-S(O)_2$ », где алкил имеет значение, определенное выше. Примером (C_1-C_6) алкилсульфонила является метилсульфонил.

Термин «карбамоил» относится к производным аминокарбонильных групп $-C(O)NR_7R_8$, где R_7 и R_8 имеют значения, определенные выше в определении аминоалкильных групп, включая замещенные (предпочтительно, замещенный аминоалкил) и спирозамещенные производные. Примерами таких карбамоильных групп являются аминокарбонил, пиперазин-1-карбонил, морфолин-N-карбонил, морфолин-N-карбонил и N-(2-(диметиламино)этил) аминокарбонил, N-(2-(диметиламино)этил)-N-метиламинокарбонил, N-(3-(диметиламино)пропил)-N-метиламинокарбонил, 4-метилпиперазин-1-карбонил, 4-

(диметиламино) пиперидин-1-карбонил, N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил) аминокарбонил, (2-морфолиноэтил) аминокарбонил, N-метил-N-(2-морфолиноэтил) аминокарбонил, N-(2-(пиперидин-1-ил)этил) аминокарбонил, N-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил) аминокарбонил, N-(1-метилпиперидин-4-илметил) аминокарбонил, N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил) аминокарбонил, N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил) аминокарбонил, 5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил.

Термин «гидроксикарбонил» относится к концевой группе НОС(О) -.

Термин «(C₁-C₁₀) алкокси» или «(C₁-C₁₀) алкоксил», аналогично «(C₁-C₆) алкокси» или «(C₁-C₆) алкоксил» и т. д., относится к прямому или разветвленному углеводороду с указанным количеством атомов углерода, присоединенных к остальной части молекулы через кислородный мостик. Аналогично, «(C₁-C₆) алкилтио» относится к вышеуказанному углеводороду, присоединенному через серный мостик.

Производное выражение «(C₁-C₆) галогеналкокси» или «(C₁-C₆) галогеналкоксил» относится к указанному выше определенному галогеналкилу, присоединенному через кислородный мостик. Примером (C₁-C₆) галогеналкокси является трифторметокси.

По аналогии, производные выражения «(C₃-C₆) гетероциклоалкилоксил» и «(C₃-C₆) гетероциклоалкил (C₁-C₆) алкоксил» относятся к гетероциклоалкильным группам, присоединенным через кислородный мостик, и связанным гетероциклоалкил-алкоксильным группам, соответственно. Примерами таких (C₃-C₆) гетероциклоалкилоксильных и (C₃-C₆) гетероциклоалкильных (C₁-C₆) алкоксильных групп являются, соответственно, (пиперидин-4-ил) окси, 1-метилпиперидин-4-ил окси, 2-(пиперидин-4-ил) этоксил, 2-(1-метилпиперидин-4-ил) этокси и 2-(4-морфолино) этокси.

Производные выражения «арилоксил» и «арил (C₁-C₆) алкоксил», аналогично «гетероарилоксил» и «гетероарил (C₁-C₆) алкоксил» относятся к арильным или гетероарильным группам, присоединенным через кислородный мостик, и к цепочке арил-

алкоксил или гетероарил-алкокси групп. Примерами таких соединений являются фенилокси, бензилокси и пиридинилокси, соответственно.

Аналогичным образом производные выражения «(C₃-C₆) гетероциклоалкил-(C₁-C₆) алкил» и «(C₃-C₆) циклоалкил-(C₁-C₆) алкил» относятся к определенным выше гетероциклоалкильным и циклоалкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через алкильную группу с указанным числом атомов углерода. Примерами являются пиперидин-4-илметил, циклогексилэтил.

Производное выражение «(C₁-C₆) алкокси-(C₁-C₆) алкил» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к остальной части молекулы через алкильную группу с указанным числом атомов углерода. Примером является метоксиметил.

Производное выражение «(C₁-C₆) алкоксикарбонил» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к остальной части молекулы через карбонильную группу. Примером является этоксикарбонил.

Следующее производное выражение типа «(C₁-C₆) алкоксикарбониламино» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к остальной части молекулы через карбонильную группу, за которой следует аминогруппа (-NR₇-). Примером (C₁-C₆) алкоксикарбониламино является трет-бутоксикарбониламино-.

Таким образом, «(C₁-C₆) алкоксикарбонил (C₃-C₆) гетероциклоалкил (C₁-C₆) алкил» относится к алкоксикарбонильным гетероциклоалкильным заместителям, связанными в указанном порядке и присоединенными к остальной части молекулы через алкильную группу с указанным числом атомов углерода. Примером является (трет-бутилпиперидин-1-карбоксилат)-4-илметил.

Производное выражение «(C₁-C₆) аминоалкоксил» относится к (C₁-C₆) аминоалкильным группам, определенным выше, присоединенным через кислородный мостик, например, (2-(диметиламино)этокси).

Выражение «(C₁-C₆) гидроксипроксиалкоксил» относится к гидроксипроксиальным группам, определенным выше, присоединенным к остальной части молекулы через кислородный мостик, например, гидроксипроксиэтокси.

Производное выражение «(C₁-C₆) аминоалкилкарбамоил» относится к «карбамоильной» группе, определенной выше, замещенной (C₁-C₆) аминоалкильной группой (то есть -C(O)NR₇R₈, где, например, R₈ представляет собой (C₁-C₆) аминоалкил). Примером является 2-(диметиламино)этилкарбамоил.

Термин «арилалканойл» относится к арилC(O) или арилалкилкарбонильной группе [например, арил(C₁-C₆)алкилC(O)-], где арил и алкил имеют вышеуказанное значение. Примеры представлены бензойным, ацетилфенильным, фенилпропанойным или фенилбутанойным радикалами. Аналогично, «арилсульфонил» относится к группе арилS(O)₂, где арил имеет значение, определенное выше. Примером является фенилсульфонил.

Далее, аналогично, соединенные в цепочку заместители получают свое определение из составляющих фрагментов, как в приведенных выше определениях, таких как «(C₃-C₆) циклоалкилкарбонил», «(C₃-C₆) гетероциклоалкилкарбонил», «гетероарилкарбонил»; ссылаясь на определенные выше фрагменты, присоединенные к остальной части молекулы через карбонильную группу. Примерами таких групп являются циклопропанкарбонил, пирролидин-3-карбонил, (пиридин-3-ил)карбонил.

Выражение «насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический пяти- или шестичленный циклоалкан-диил, арилен-диил или гетероцикл-диил» относится к соответствующему дизамещенному циклоалкану или гетероциклу или ароматическому остатку с пятью или шестью элементами, включая 1,2-, 1,3- или 1,4-бензол-диил; 2,3-, 3,4-, 4,5- или 5,6-пиридин-диил; 3,4-, 4,5- или 5,6-пиримидин-диил; 2,3-пиримидин-диил; 2,3-, 3,4- или 4,5-тиофен-диил/фуран-диил/пиррол-диил; 4,5-имидазол-диил/оксазол-диил/тиазол-диил; 3,4- или 4,5-пиразол-диил/изоксазол-диил/изотиазол-диил, их насыщенные или частично ненасыщенные аналоги и тому подобное.

Также включены другие не вицинальные дизамещенные остатки (дирадикалы), такие как 4,6-пиримидин-диил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, выражение «кольцевая система» относится к моно- или бициклическим или полициклическим кольцевым системам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными, такими как арил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_3-C_6) гетероциклоалкил или гетероарил.

Как используется в настоящем документе, термины «группа», «радикал» или «фрагмент» или «заместитель» являются синонимами и предназначены для обозначения функциональных групп или фрагментов молекул, присоединяемых к связи или другим фрагментам или молекулам. Таким образом, в качестве примера, «гетероциклический радикал» в настоящем документе относится к моно- или бициклическому насыщенному или частично насыщенному гетероциклическому фрагменту (группе, радикалу), предпочтительно, 4-6-членному моноциклическому радикалу, где по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале необязательно заменен по меньшей мере на один дополнительный гетероатомом, независимо выбранный из N, S или O, и/или может нести заместитель -оксо ($=O$), где указанный гетероциклический радикал необязательно дополнительно включает спиро-дизамещение, а также замещение по двум соседним или вицинальным атомам, образуя дополнительное 5-6-членное циклическое или гетероциклическое, насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо. Конкретными примерами указанных гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил, пиперазин-4-ил-2-он, 4-метилпиперазин-1-ил-2-он, 7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил, 9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил и (3aR, 6aS)-5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил и тому подобное.

Тире («-»), которое не находится между двумя буквами или символами, предназначено для обозначения точки присоединения заместителя. При графическом изображении точка присоединения на циклической функциональной группе обозначена точкой («•»),

локализованной на одном из доступных атомов кольца, где функциональная группа присоединяется к связи или другому фрагменту молекул.

Как используется в настоящем документе, фрагмент оксо представлен как (O) в качестве альтернативы другому общеизвестному изображению, например, (=O). Таким образом, с точки зрения общей формулы, карбонильная группа в настоящем документе предпочтительно изображена как -C(O)- в качестве альтернативы другим общим изображениям, таким как -CO-, -(CO)- или -C(=O)-. Обычно группа в скобках представляет собой боковую группу, не включенную в цепочку, и скобки используются, когда это считается удобным, для устранения возможности различного толкования линейных химических формул; например, сульфонильная группа -SO₂- также может быть представлена как -S(O)₂- для устранения возможности различного толкования, например, относительно сульфинильной группы -S(O)O-.

Когда числовой индекс используется, например, в выражении «r обозначает ноль или целое число от 1 до 3», выражение (значение) «r обозначает ноль» означает, что заместитель R отсутствует, то есть на кольце нет заместителя R.

Когда в соединениях формулы I имеются основные амино или четвертичные аммониевые группы, могут присутствовать физиологически приемлемые анионы, выбранные из хлорида, бромида, йодида, трифторацетата, формиата, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата, п-толуолсульфоната, памоата и нафталиндисульфоната. Аналогичным образом, при наличии кислотных групп, таких как группы COOH, также могут присутствовать соответствующие физиологические катионные соли, например, включая ионы щелочных или щелочноземельных металлов.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что соединения формулы (I), когда они содержат один или несколько стереогенных центров, могут существовать в виде оптических стереоизомеров.

Когда соединения по изобретению имеют по меньшей мере один стереогенный центр, они могут, соответственно, существовать в виде энантиомеров. Когда соединения по изобретению обладают двумя или более стереогенными центрами, они могут, кроме того, существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что все такие отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любой пропорции включены в объем настоящего изобретения. Абсолютная конфигурация (R) или (S) для углеродсодержащего стереогенного центра задается на основе правил номенклатуры Кан-Ингольда-Прелога на основе приоритетов групп.

Атропоизомеры образуются в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер стерического напряжения для вращения достаточно высок, чтобы обеспечить выделение конформеров (Bringmann G et al, *Angew. Chemie Int. Ed.* 44 (34), 5384-5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Оки определил атропоизомеры как конформеры, которые при определенной температуре взаимопревращаются с периодом полупревращения более 1000 секунд (Oki M, *Topics in Stereochemistry* 14, 1-82, 1983).

Атропоизомеры отличаются от других хиральных соединений тем, что во многих случаях они могут быть термически уравновешены, тогда как при других формах хиральности изомеризация обычно возможна только химически.

Разделение атропоизомеров возможно методами хирального разделения, такими как селективная кристаллизация. В атропо-энантиоселективном или атропоселективном синтезе один атропоизомер образуется за счет другого. Атропоселективный синтез может быть осуществлен с использованием хиральных вспомогательных веществ, таких как катализатор Кори Бакши Шибата (CBS), асимметричный катализатор, полученный из пролина, или с помощью подходов, основанных на термодинамическом равновесии, когда реакция изомеризации благоприятствует одному атропоизомеру по сравнению с другим.

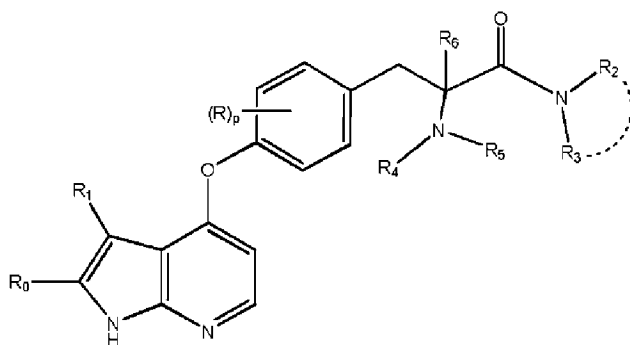
Рацемические формы соединений формулы (I), а также отдельные атропоизомеры (по существу, не содержащие своего

соответствующего энантиомера) и смеси обогащенных стереоизомерами атропоизомеров включены в объем настоящего изобретения.

Изобретение также касается соответствующих дейтерированных производных соединений формулы (I).

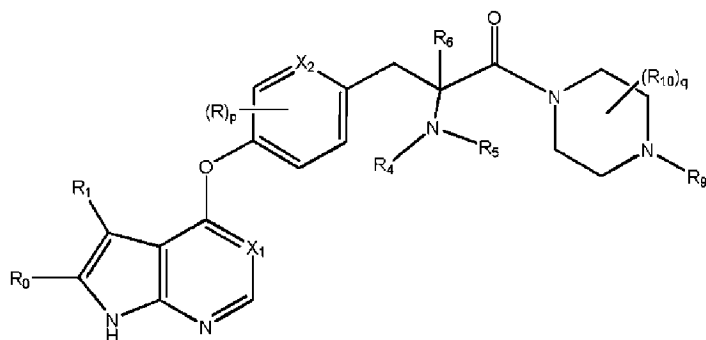
Следует понимать, что все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные выше и далее для соединений формулы I, могут быть объединены друг с другом и также применимы с соответствующими изменениями.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным выше, где каждый из X_1 и X_2 представляет собой CH; которые представлены формулой Ia:



Ia

Во втором предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным выше, где R_2 и R_3 , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно-циклический насыщенный гетероциклический радикал, являющийся пиперазиновым кольцом; которые представлены формулой Ib:



Ib,

где R_9 выбран из группы, включающей (C_1-C_6) алкил,

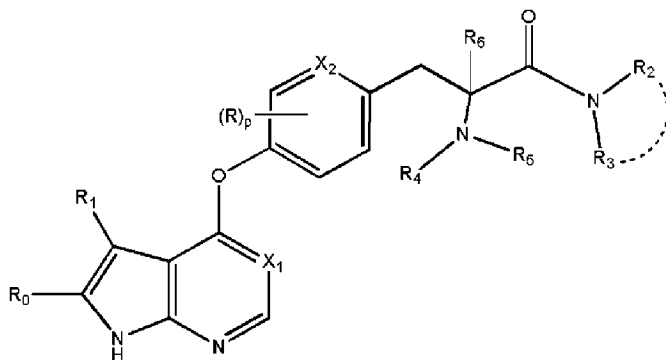
(C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) алканоил,
 карбамоил,
 (C_3-C_6) циклоалкил-карбонил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил-карбонил,
 арил (C_1-C_6) алкил,
 арил алканоил,
 арилсульфонил,
 гетероарил (C_1-C_6) алкил,
 гетероарил-карбонил,
 гетероарилоксил,
 (C_3-C_6) циклоалкил,
 (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,
 арил и гетероарил,

где каждый из указанных циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями галоген, (C_1-C_8) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) аминоалкил, (C_1-C_6) аминоалкоксил, карбамоил, (C_1-C_6) алкил-сульфонил;

и где указанное пиперазиновое кольцо необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями R_{10} , выбранными из группы, включающей (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил и арил;

все остальные переменные определены выше.

В третьем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным выше,



(I)

где

X_1 и X_2 , оба представляют собой группу CN ;

r обозначает ноль или целое число от 1 до 3,

каждый R , когда присутствует, представляет собой галоген;

R_0 представляет собой $-\text{H}$ и

R_1 независимо выбран из группы, включающей

$-\text{CN}$,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) гидроксиалкил,

R_2 представляет собой $-\text{H}$,

and R_3 выбран из группы, включающей

$(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил,

(C_3-C_8) гетероциклоалкил,

гетероарил (C_1-C_6) алкил;

каждый из указанных гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими (C_1-C_8) алкилами или (C_1-C_6) гидроксиалкилами;

R_4 и R_5 , оба представляют собой H ,

R_6 представляет собой $-\text{H}$;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Предпочтительной группой соединений в соответствии с изобретением являются соединения формулы (I),

где

X_1 и X_2 в каждом случае независимо представляют собой группу CN или атом азота;

r обозначает ноль или целое число от 1 до 3;

каждый R , когда присутствует, представляет собой фтор;

R_0 представляет собой $-\text{H}$ или (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил, и R_1 независимо выбран из группы, включающей

$-\text{H}$,

галоген, который представляет собой бром, хлор, йод, фтор,

$-\text{NR}_7\text{R}_8$,

$-\text{CN}$,

(C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипропила, который представляет собой
 гидроксиметил, гидроксипропил,
 (C_1-C_6) аминоалкил,
 (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил, который представляет собой
 метоксиметил,
 (C_3-C_{10}) циклоалкил, который представляет собой
 циклопропил,
 (C_2-C_6) алкенил,
 (C_5-C_7) циклоалкенил,
 (C_2-C_6) алкинил,
 (C_2-C_6) гидроксипропилил, который представляет собой
 гидроксипропилил,
 арил, который представляет собой фенил, гидроксифенил,
 гетероарил, который представляет собой изоксазол, N-
 метилимидазол, пиридин, тиазол, N-этилпиразол,
 тиофенил-карбонитрил, и
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил, который представляет собой
 дигидропиридин, дигидрофуран,
 R_2 представляет собой -H или (C_1-C_6) алкил, который
 представляет собой метил, и R_3 независимо выбран из группы,
 включающей
 (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипропила,
 (C_1-C_6) аминоалкил, который представляет собой
 диметиламиноэтил, диметиламинопропил,
 (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил, который представляет собой
 метоксипропил,
 (C_3-C_{10}) циклоалкил, который представляет собой
 циклогексил, гидроксиметилциклогексил,
 гидроксипропилциклогексил, циано-циклогексил, 4-аминокарбонил-
 циклогексан-4-ил, 4-диметиламинометил-циклогексан-4-ил,
 (C_3-C_8) гетероциклоалкил, который представляет собой N-
 метилпиперидин, (гидроксиметил)-N-метилпиперидин, N-

бензилпиперидинил, N-метилазетидин-3-ил, тетрагидропиранил, 4-гидроксиметил-тетрагидропиран-4-ил, хинуклидинил,

арил, который представляет собой фенил, трифторметилфенил, дигидроинденил,

гетероарил, который представляет собой тиазолил, пиридинил, хлорпиридинил, изохинолинил,

арил (C_1-C_6) алкил, который представляет собой бензил, о-, м-, п-гидроксиметилбензил, фенетил,

гетероарил (C_1-C_6) алкил, который представляет собой (пиридинил) этил, (тиофенил) метил, (N-фенил-пиразолил) этил,

(C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, который представляет собой циклогексилметил,

(C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил, который представляет собой (пиперидин-4-ил) метил, (N-бензилпиперидинил) метил, (N-метилпиперидин-4-ил) метил, N-метилазетидин-3-ил-метил, морфолинопропил; или

R_2 и R_3 , альтернативно, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно-циклическую группу, которая представляет собой пиперазин-N-ил, метилпиперазин-N-ил, фенил-N-метилпиперазин-N-ил, N-фенил-пиперазин-N-ил, триметилпиперазин-N-ил, 4-бензил-3,5-диметилпиперазин-N-ил, (гидроксиметил)-N-метилпиперазин-N-ил, ацетил (пиперазин-N-ил), фенилацетил (пиперазин-N-ил), бензоил (пиперазин-N-ил), 4-((диметиламино) метил) бензоил) пиперазин-1-ил, циклопропил (пиперазин-N-ил), циклопропилметил (пиперазин-N-ил), циклопропанкарбонил (пиперазин-N-ил), циклогексанкарбонил (пиперазин-N-ил), N-метилпиперидин-4-карбонил (пиперазин-N-ил), 4-(пиридин-3-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1H-тиазол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-диметиламинокарбонил (пиперазин-N-ил), (фенилсульфонил) пиперазин-N-ил, (пиридинил) пиперазин-N-ил, (пиридинилметил) пиперазин-N-ил, (метоксиэтил) пиперазин-N-ил, (бензил) пиперазин-N-ил, (метоксибензил) пиперазин-N-ил, (3-(диметиламинорпрокси) бензил) пиперазин-N-ил, (фторбензил) пиперазин-N-ил, (метилбензил) пиперазин-N-ил, N-

(((метиламинокарбонил) фенил) метил) пиперазин-N-ил, N-
 (((метиламинокарбонил) фуранил) метил) пиперазин-N-ил,
 (фенетил) пиперазин-N-ил, (пиримидинилметил) пиперазин-N-ил,
 (2 (метилтио) пиримидинилметил) пиперазин-N-ил,
 (((метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((N-
 метил-имидазол-5-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((1-метил-1H-
 имидазол-2-ил) метил) пиперазин-N-ил,
 ((метилтиазолил) метил) пиперазин-N-ил, ((пиразин-2-
 ил) метил) пиперазин-N-ил, ((1-метил-1H-пиразол-4-
 ил) метил) пиперазин-N-ил, бензо [d] [1, 3] диоксол-5-
 илметил) пиперазин-N-ил, (хиноксалин-2-илметил) пиперазин-N-ил,
 ((1, 2, 3-тиадиазол-4-ил) метил) пиперазин-N-ил, (пиридазин-4-
 илметил) пиперазин-N-ил,
 пирролидин-N-ил, фенилпирролидин-N-ил,
 (пиридинил) пирролидин-N-ил,
 пиперидин-N-ил, (диметиламино) пиперидин-N-ил, 4-
 ((диметиламино) метил) пиперидин-N-ил, бензилпиперидин-N-ил,
 бензилгидроксипиперидин-N-ил, пиридинилпиперидин-N-ил,
 пиридинилоксипиперидин-N-ил, (фенилсульфонил) пиперидин-N-ил,
 4-фенил-5, 6-дигидропиридин-1 (2H) -ил,
 фенилморфолин-N-ил,
 3- (диметиламино) азетидин-N-ил, 3- (диметиламино) метил-
 азетидин-N-ил,
 3- (диметиламино) пирролидин-N-ил, 3- (3-метил-1, 2, 4-
 оксадиазол-5-ил) пирролидин-N-ил, 3- (диметиламино) пиперидин-N-
 ил,
 или би-циклическую группу, которая представляет собой
 5, 6-дигидроимидазо [1, 5-а] пиразин-7 (8H) -ил, 3, 4-дигидро-2, 7-
 нафтиридин-2 (1H) -ил, 1H-пирроло [3, 4-с] пиридин-2 (3H) -ил,
 гексагидропиразио [2, 1-с] [1, 4] оксазин-8 (1H) -ил, 3, 4-
 дигидроизохинолин-2 (1H) -ил, 5-метил-2, 5-
 диазабицикло [2, 2, 1] гептан-2-ил, 5-бензил-2, 5-
 диазабицикло [2, 2, 1] гептан-2-ил, 7, 8-дигидропиридо [4, 3-
 d] пиримидин-6 (5H) -ил, 2, 6-диазаспиро [3, 3] гептан-2-ил, 6-
 метил-2, 6-диазаспиро [3, 3] гептан-2-ил, 7-метил-2, 7-
 диазаспиро [3, 5] нонан-2-ил, 2-метил-2, 9-диазаспиро [5, 5] ундекан-

9-ил, 9-метил-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил, октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил или 5-метил-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил;

R_4 выбран из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил, (C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_6) , который представляет собой циклогексилметил, и (C_3-C_6) циклоалкил-карбонил, который представляет собой циклогексилкарбонил или (пирролидин-3-ил) карбонил;

и R_5 независимо выбран из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил;

R_6 выбран из группы, включающей -H, и (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил;

и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами, либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте изобретение относится к применению соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройств, связанных с механизмами ферментов ROCK, особенно для лечения расстройств, таких как заболевания легких.

В частности, изобретение относится к соединениям формулы (I) для применения при профилактике и/или лечении легочных заболеваний, выбранных из группы, включающей астму, хроническую обструктивную болезнь легких ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), легочную гипертензию (ЛГ) и, в частности, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

Кроме того, изобретение относится к способу профилактики и/или лечения нарушений, связанных с механизмами ферментов ROCK, где указанный способ включает введение пациенту,

нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

В частности, изобретение относится к способам профилактики и/или лечения, где расстройство представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, ХОБЛ, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), легочную гипертензию (ЛГ) и, в частности, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ).

Согласно конкретным вариантам осуществления изобретение относится к соединениям, перечисленным в таблице ниже, и их фармацевтически приемлемым солям.

Прим. №	Химическое название
1	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
2	(S)-2-амино-1-(7,8-дигидропиrido[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
3	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропан-1-он
4	(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилморфолино)пропан-1-он
5	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
6	(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
7	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
8	(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он
9	(S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
10	(S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
11	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он

12	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
13	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
14	(S)-2-амино-1-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
15	(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
16	(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(гексагидропиперазино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пропан-1-он
17	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
18	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
19	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
20	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
21	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропан-1-он
22	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
23	(S)-4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-

	ил) окси) фенил) пропаноил) -N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид
24	(S)-2-амино-1-((1S,4S)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
25	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) пропан-1-он
26	(S)-2-амино-1-((3S,5R)-4-бензил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
27	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
28	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(4-(пиридин-3-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
29	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил) пропан-1-он
30	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил) пропан-1-он
31	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил) пропан-1-он
32	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-(гидроксиметил) циклогексил) пропанамид
33	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(4-(гидроксиметил) тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид
34	(S)-2-амино-N-(1-цианоциклогексил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид

35	(S)-1-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид
36	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)циклогексил)пропанамид
37	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
38	(S)-2-амино-N-(1-((диметиламино)метил)циклогексил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
39	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамид
40	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамид
41	(S)-2-амино-1-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
42	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пропанамид
43	(S)-2-амино-1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
44	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
45	(S)-2-амино-1-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
46	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((R)-

	хинуклидин-3-ил) пропанамид
47	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((1-метилазетидин-3-ил)метил)пропанамид
48	(S)-2-амино-1-(3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
49	(S)-2-амино-1-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
50	(S)-2-амино-1-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
51	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
52	2-амино-1-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
53	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенетилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
54	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
55	(R)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
56	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)пропанамид
57	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид

58	2-амино-1-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
59	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
60	2-амино-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
61	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тиофен-2-илметил)пропанамид
62	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)пропанамид
63	2-амино-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
64	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
65	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-ил)пропан-1-он
66	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он
67	2-амино-1-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1Н)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
68	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(3-метоксипропил)пропанамид
69	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-

	(пиридин-2-ил) этил) пропанамида
70	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(пиридин-3-ил) пропанамида
71	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(пиридин-4-ил) пропанамида
72	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метилбензил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
73	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метилбензил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
74	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-фторбензил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
75	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метоксибензил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
76	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенетилпропанамида
77	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(пиперидин-1-ил) пропан-1-он
78	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(изохинолин-5-ил) пропанамида
79	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(3-морфолинопропил) пропанамида
80	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-ил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он

81	2-амино-1-(5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
82	2-амино-N-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
83	2-амино-N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
84	Первый элюируемый рас-диастереоизомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-он
85	Второй элюируемый рас-диастереоизомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-он
86	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
87	(S)-2-амино-N-(3-метоксипропил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
88	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
89	(S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид
90	(S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
91	3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид
92	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)-N-

	метилпропанамид
93	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-бензил-N-метилпропанамид
94	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(6-хлорпиридин-3-ил)пропанамид
95	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(2-(диметиламино)этил)пропанамид
96	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(2-(диметиламино)этил)пропанамид
97	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-бензилпропанамид
98	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-бензилпропанамид
99	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
100	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
101	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид
102	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид
103	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
104	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид

105	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(тиазол-2-ил)пропанамид
106	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(тиазол-2-ил)пропанамид
107	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)пропанамид
108	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)пропанамид
109	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид
110	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид
111	(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
112	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
113	3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N,N-диметилпропанамид
114	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
115	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
116	(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
117	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
118	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он

119	(S)-2-амино-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
120	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
121	2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1-он
122	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
123	(S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
124	(S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
125	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамид
126	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
127	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он
128	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид
129	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
130	(S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-7Н-

	пирроло [2, 3-d] пиримидин-5-карбонитрил
131	(S)-3-(4-((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-циклогексил-2-(метиламино) пропанамид
132	2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
133	1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
134	(S)-2-амино-N-циклогексил-N-метил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
135	(S)-2-амино-N-бензил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
136	(R)-2-амино-N-бензил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
137	(S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-фенилпропанамид
138	(R)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-фенилпропанамид
139	(S)-2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
140	(R)-2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
141	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид

142	(R)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
143	(R)-3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)-N-метилпропанамид
144	(R)-3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-бензил-N-метилпропанамид
145	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенилпропанамид
146	(S)-3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
147	(S)-3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-амино-N-фенилпропанамид
148	(R)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
149	(R)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенилпропанамид
150	3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексил-2-метилпропанамид
151	3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
152	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-он
153	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-

	(пиридазин-4-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
154	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((2-(метилтио)пиримидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
155	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиразин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
156	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
157	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
158	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
159	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(хиноксалин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
160	(S)-2-амино-1-(4-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
161	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
162	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиримидин-5-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
163	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
164	(S)-1-(4-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он

165	(S)-3-((4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)-N-метилбензамид
166	(S)-5-((4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)-N-метилfuran-2-карбоксамид
167	(S)-2-амино-1-(4-бензоилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
168	(S)-2-амино-1-(4-(циклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
169	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
170	(S)-2-амино-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
171	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
172	(S)-2-амино-1-(4-(4-((диметиламино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
173	(S)-2-амино-1-(4-(3-((диметиламино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
174	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-никотиноилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
175	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-пирразол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
176	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-

	метил-1Н-имидазол-4-карбонил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
177	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(4-(тиазол-2-карбонил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он
178	N-(3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(диметиламино)-1-оксопропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид
179	N-(3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-оксо-1-(фениламино) пропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид
180	N-(3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(циклогексиламино)-1-оксопропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид
181	N-(3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-1-(2-(диметиламино) этил) амино)-1-оксопропан-2-ил) циклогексанкарбоксамид
182	3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-(диметиламино)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пропанамид
183	3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-циклогексил-2-(диметиламино) пропанамид
184	(S)-N-циклогексил-2-(диметиламино)-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
185	3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-((циклогексилметил) амино)-N-метилпропанамид
186	(S)-2-амино-3-(4-((3-бром-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси)-3-фторфенил)-N-циклогексилпропанамид
187	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-бром-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси)-3-фторфенил) пропан-1-он

188	(S)-2-амино-3-(4-(3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид
189	(S)-2-амино-3-(4-(3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
190	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
191	(S)-2-амино-3-(4-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид
192	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(пиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
193	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
194	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
195	(S)-5-(4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)фенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тиофен-2-карбонитрил
196	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
197	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
198	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(изоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
199	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он

	ил) окси) фенил) пропан-1-он
200	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
201	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(2,5-дигидроfuran-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
202	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
203	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-((3-циклопропил-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
204	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-фенил-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид
205	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид
206	(S)-2-амино-3-(4-((3-(4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил) этил) пропанамид
207	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
208	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид
209	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид
210	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид

211	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1-он
212	(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
213	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он
214	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(метоксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
215	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(метоксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
216	(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
217	(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-((3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид
218	(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид
219	(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид
220	(S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксипропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
221	(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-циклогексилпропанамид
222	(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-(1-

	метилпиперидин-4-ил) пропанамид
223	4-(4-((S)-2-амино-3-((1S,4S)-5-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
224	(S)-4-(4-(2-амино-3-оксо-3-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил
225	(S)-3-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
226	(S)-3-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
227	(S)-3-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
228	(S)-3-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-он
229	(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторфенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид
132A	Первый элюируемый отдельный энантиомер 2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
132B	Второй элюируемый отдельный энантиомер 2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он
8A	Первый элюируемый диастереоизомер (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он
8B	Второй элюируемый диастереоизомер (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он

	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (3- (3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) пирролидин-1-ил) пропан-1-он
91A	Первый элюируемый энантиомер 3- (4- ((1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N- (4- (трифторметил) фенил) пропанамид
91B	Второй элюируемый энантиомер 3- (4- ((1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N- (4- (трифторметил) фенил) пропанамид
57A	Первый элюируемый энантиомер 2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (2- (пиридин-4-ил) этил) пропанамид
57B	Второй элюируемый энантиомер 2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (2- (пиридин-4-ил) этил) пропанамид

Соединения по изобретению, включая все соединения, перечисленные выше, могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих методов и способов или с использованием слегка модифицированных способов, легко доступных специалистам в данной области техники. Хотя в настоящем документе может быть представлен или описан конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области понятно, что все варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения могут быть осуществлены с использованием способов, описанных в настоящем документе, или с использованием других известных способов, реагентов и исходных материалов. В тех случаях, когда указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (то есть температура реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и так далее), также могут быть использованы другие условия осуществления способа, если не указано иное. Хотя оптимальные условия реакции могут меняться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных методов оптимизации.

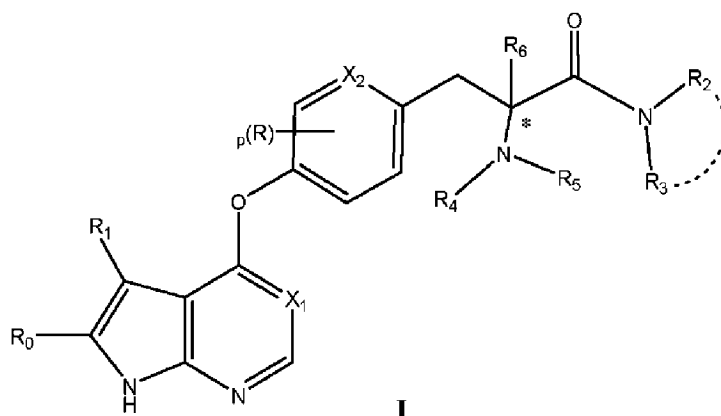
Таким образом, способы получения, описанные далее и представленные на следующих схемах, не должны рассматриваться как ограничивающие объем способов синтеза, доступных для получения соединений по изобретению.

В некоторых случаях необходима стадия, чтобы замаскировать или защитить чувствительные или реакционно активные фрагменты, можно использовать общеизвестные защитные группы (PG) в соответствии с общими принципами химии (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

Соединения формулы I, включая все соединения, перечисленные в настоящем документе выше, обычно можно получить в соответствии со способами, показанными на схемах ниже. Если конкретная деталь или стадия отличается от общих

схем, они были подробно описаны в конкретных примерах и/или в дополнительных схемах.

Соединения формулы **I** содержат по меньшей мере один стереогенный центр, отмеченный звездочкой * на рисунке ниже.



Энантимерно чистые соединения могут быть получены в соответствии с реакциями, описанными ниже, с помощью энантимерно чистых исходных веществ и промежуточных соединений. Получение энантимерно чистых соединений формулы **I** по углероду, несущем $-NR_4R_5$ (который отмечен звездочкой на рисунке выше), может быть осуществлено с помощью энантимерно чистых промежуточных соединений **IV** и **XII**, как показано на следующих схемах. Эти промежуточные продукты могут быть коммерчески доступны или могут быть легко получены специалистами в данной области из коммерческих источников.

В другом подходе энантимерно чистые соединения могут быть получены из соответствующих рацематов с помощью хиральной хроматографии. Всякий раз, когда в соединениях формулы **I** имеются два или более стереогенных центров, тогда структура характеризуется различными стереоизомерами. Стереохимически чистые соединения могут быть получены хиральным разделением диастереоизомерной смеси или ступенчатым хроматографическим разделением диастереоизомеров с последующим дальнейшим хиральным разделением на отдельные стереоизомеры.

Соединения формулы **I**, где R_5 представляет собой H, могут быть получены в соответствии со СХЕМОЙ 1, представленной ниже. На СХЕМЕ 1 показан по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения соединений по примерам 1-151 и 225-229.

Типичные защитные группы (PG_1) для защиты NH в 5-членном кольце бициклического промежуточного соединения **II** могут представлять собой 2-[(триметилсилил)этокси]метил (SEM), 4-толуолсульфонил (Ts) и п-метоксибензил (PMB), и никоим образом не ограничивают использование других защитных групп. Промежуточное соединение **III** можно получить из соответствующего промежуточного соединения **II** и подходящего реагента для введения PG_1 , например Ts-Cl (тозилхлорид), SEM-Cl ([2-(триметилсилил)этокси]метилхлорид) или PMB-Br (п-метоксибензилбромид). Реакция между указанными компонентами может проводиться в полярном органическом растворителе, таком как ДМФА или ДХМ, в присутствии сильного основания, такого как NaN, при комнатной температуре или ниже.

Группа карбоновой кислоты в промежуточном соединении **IV** может быть подходящим образом защищена в виде эфира с помощью PG_2 (например, в виде метилового эфира), и аминокгруппа защищена в виде карбамата с PG_3 (например, группой Boc). Эти трансформации могут быть достигнуты общеизвестными способами, начиная с незащищенных производных, подобных тирозину.

Промежуточное соединение **V** может быть получено из промежуточных соединений **III** и **IV** посредством O-арилирования, катализируемого палладием. Например, реакция может быть проведена путем взаимодействия арилгалогенидного промежуточного соединения **III** и фенольного производного **IV** в подходящем органическом растворителе, таком как толуол или ТГФ, в присутствии неорганического основания, такого как K_2CO_3 , с подходящей каталитической системой палладия, такой как $Pd_2dba_3/XPhos$ или другой источник палладия/лиганда на основе фосфина, при высокой температуре (около $100^\circ C$) в течение нескольких часов.

В другом подходе промежуточное соединение **V** может быть получено с помощью двухстадийного синтеза, начиная с промежуточного соединения **VIII**. Ipso-замещение нитрогруппы промежуточного соединения **VIII** фенолом промежуточного соединения **IV** с получением промежуточного соединения **VII** может

проводиться в высококипящем органическом растворителе, таком как ДМСО, при температуре равной или выше 100°C и в присутствии неорганического основания, такого как K₂CO₃. Промежуточное соединение **VII** может быть преобразовано в промежуточное соединение **V** удалением атома хлора гидрированием путем катализируемой гетерогенным палладием реакции **VII** в атмосфере водорода в присутствии Pd/C и органического основания, такого как TEA. Промежуточное соединение **VIII** может быть получено аналогично промежуточному соединению **III** из соответствующего незащищенного гетероцикла, как описано выше.

Удаление PG₂ (когда PG₂ представляет собой метил) у промежуточного соединения **V** с получением промежуточного соединения **VI**, хотя это не влияет на другие защитные группы (PG₁: SEM, Ts или PMB и PG₃: Boc), можно проводить гидролизом с использованием неорганического основания, такого как LiOH в смеси метанол/вода, обычно при комнатной температуре и в течение времени от 1 часа до ночи. В некоторых случаях для удобства синтеза гидролиз может проводиться при температуре, равной или превышающей 50°C, и может привести к одновременному отщеплению PG₁ с получением промежуточного соединения **VIa**. Промежуточное соединение **VIa** можно использовать аналогично промежуточному соединению **VIa**.

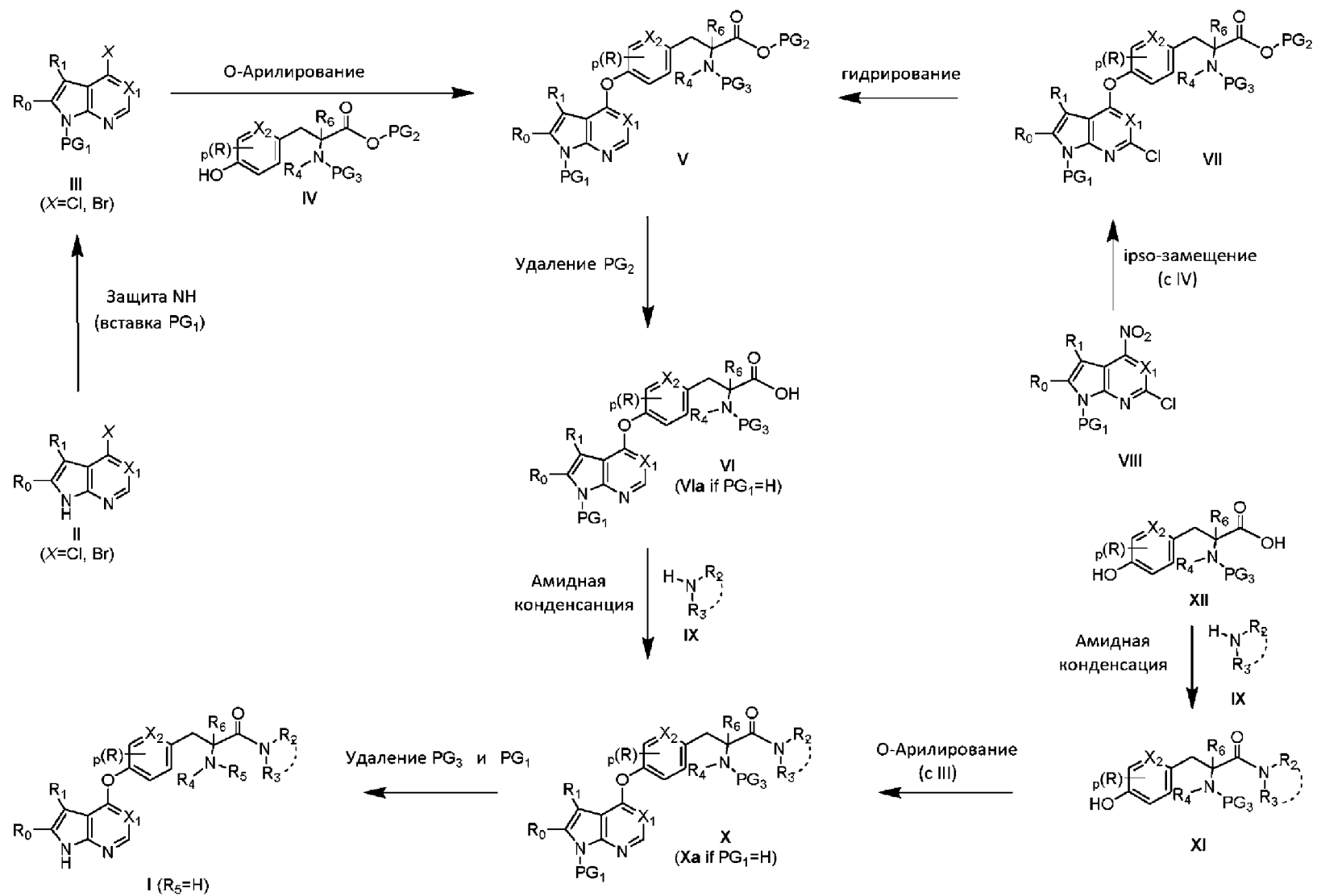
Реакцию между промежуточным соединением **VI** (или **VIa**) и промежуточным соединением **IX** с получением промежуточного соединения **X** (или **Xa**) можно проводить в подходящих условиях реакции амидного сочетания. Например, промежуточное соединение **VI** (или **VIa**) и **IX** могут взаимодействовать в присутствии активирующего агента, такого как COMU или HATU, с органическим основанием, таким как DIPEA или TEA, в подходящем органическом растворителе, таком как ДХМ или ДМФ, и при температуре обычно около комнатной в течение от нескольких часов до в течение ночи.

Альтернативно, промежуточное соединение **X** может быть получено из промежуточного соединения **XI** и промежуточного соединения **III** посредством O-арилирования, катализируемого

палладием, способом, аналогичным описанному выше для получения промежуточного соединения **V**. Промежуточное соединение **XI** может быть получено путем амидной конденсации промежуточного соединения **XII** с промежуточным соединением **IX** способом, аналогичным описанному выше для получения промежуточного соединения **X**.

Удаление PG₁ и PG₃ в промежуточном соединении **X** (или **Xa**, которое содержит только PG₃) с получением соединений формулы **I** (где R₅ представляет собой H) может быть достигнуто поэтапно или одновременно в соответствии с используемыми условиями отщепления (Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts). Например, кислотное расщепление с использованием смеси ТФУ в органическом растворителе, таком как ДХМ, может удалить обе защитные группы, как Вос, так и РМВ, тогда как для SEM может потребоваться дополнительная обработка в концентрированном растворе аммиака в метаноле или LiOH. Тозильная группа (Ts) может быть гидролизована в растворе неорганического основания, такого как LiOH, в воде/метаноле при температуре, равной или превышающей 50°C.

СХЕМА 1



В другом варианте осуществления соединения формулы **I** (где R_5 представляет собой H, и R_2 и R_3 взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуя пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное на втором атоме азота R_9) могут быть получены согласно СХЕМЕ 2, представляя, по меньшей мере, один неограничивающий путь синтеза для получения соединений по примерам 152-177.

Промежуточное соединение **Xb** обозначает соединение формулы **X**, где R_2R_3 взяты вместе с образованием пиперазинового кольца, в котором второй атом азота защищен подходящей защитной группой (обозначенной как PG_4), которая может быть ортогональна по отношению к PG_1 и PG_3 . Подходящая группа PG_4 может быть представлена карбоксибензилокси группой (Cbz). Промежуточное соединение **Xb** (PG_4 представляет собой Cbz) может быть преобразовано в промежуточное соединение **XIIIa** путем каталитического гидрирования в присутствии катализатора Pd/C в органическом растворителе, таком как MeOH или EtOH, и при температуре около комнатной.

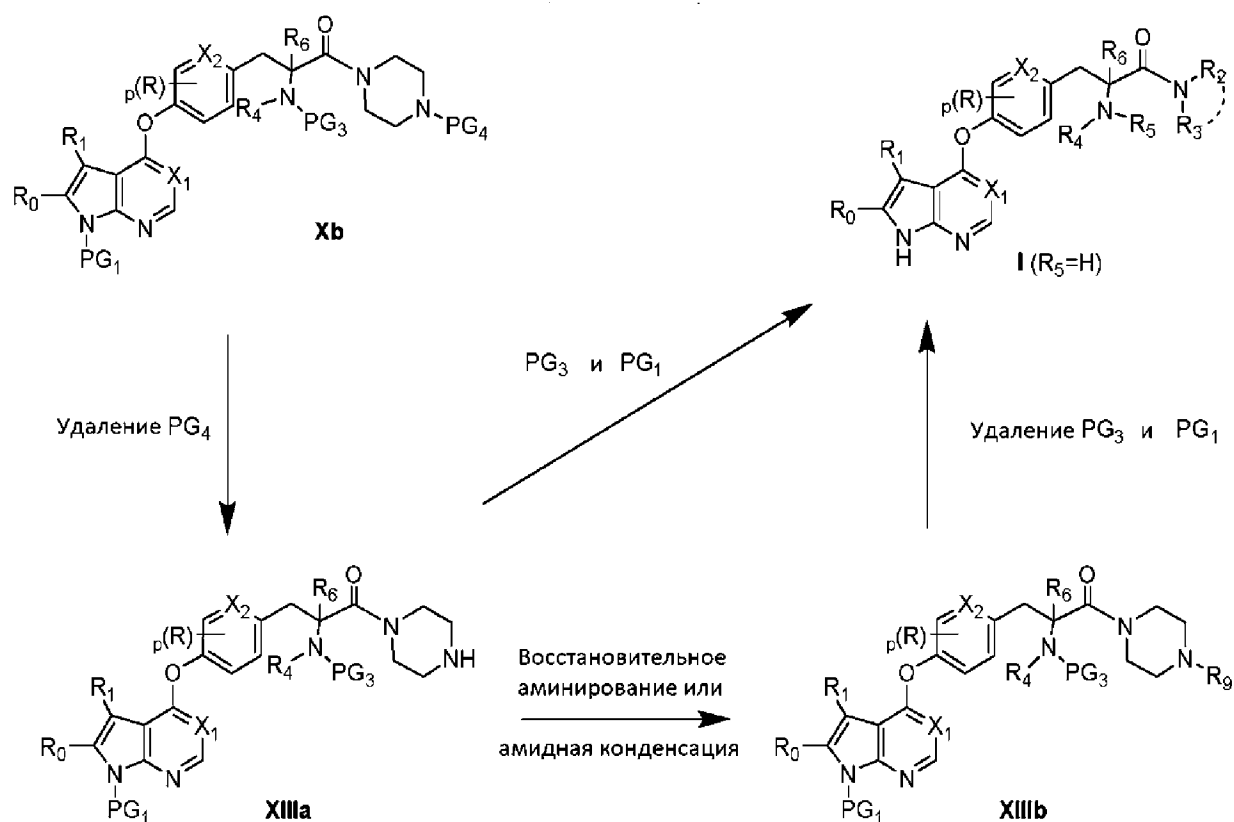
Соединения формулы **I** (где R_5 представляет собой H, и R_2R_3 взяты вместе с образованием пиперазинового кольца) могут быть получены из промежуточного соединения **XIIIa** путем удаления PG_3 и PG_1 , как показано для промежуточного соединения **X** на СХЕМЕ 1.

Промежуточное соединение **XIIIb** может быть получено из промежуточного соединения **XIIIa** путем введения группы R_9 (как указано выше) посредством амидной конденсации или восстановительного аминирования. Для амидной конденсации промежуточное соединение **XIIIa** и подходящая карбоновая кислота могут быть подвергнуты взаимодействию с использованием условий, аналогичных тем, которые уже указаны на СХЕМЕ 1 для конденсации промежуточных соединений **VI** и **IX**. Восстановительное аминирование может быть осуществлено путем взаимодействия промежуточного соединения **XIIIa** и подходящего альдегида с использованием восстановителя, такого как $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ или $NaBH_4$, и в подходящем органическом растворителе, таком как DCE, ДХМ, ТГФ или MeOH. Реакция

протекает плавно при комнатной температуре в течение пары часов. Перед добавлением восстановителя может быть удобным осуществить взаимодействие амина и альдегида, чтобы предварительно получить имин.

Соединения формулы **I** (где R_5 представляет собой H, и R_2 и R_3 взяты вместе с образованием пиперазинового кольца, как указано выше) могут быть получены из промежуточного соединения **XIIIb** путем удаления PG_1 и PG_3 с использованием тех же условий отщепления, которые уже указаны на СХЕМЕ 1 для промежуточного соединения **X**. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что заместитель R_9 в промежуточном соединении **XIIIb** перед удалением защитных групп PG_1 и PG_3 может быть дополнительно обработан для получения соединений формулы **I**. Например, если R_9 представляет собой 3-(метоксикарбонил)фенил) метильный или метоксикарбонилгетероарилметильный фрагмент (например, 5-(метоксикарбонил)-2-фуранилметил), он может быть легко преобразован в соответствующий амид путем двухстадийного способа, включающего гидролиз сложного метилового эфира и амидную конденсацию.

СХЕМА 2



В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы **I** могут быть получены в соответствии со СХЕМОЙ 3. На СХЕМЕ 3 представлен по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения соединений по примерам 178-185.

Промежуточное соединение **V** (где R_4 представляет собой H) может быть преобразовано в промежуточное соединение **XIV** путем удаления PG_3 . Например, когда PG_1 представляет собой Ts и PG_3 представляет собой Boc, селективное удаление PG_3 может быть достигнуто путем кислотного отщепления с использованием смеси ТФУ и органического растворителя, такого как ДХМ. Промежуточное соединение **XIV** затем может быть преобразовано в промежуточное соединение **XV** путем введения R_4 и/или R_5 амидной конденсацией или восстановительным аминированием. Амидная конденсация может быть осуществлена путем взаимодействия промежуточного соединения **XIV** и подходящей карбоновой кислоты с использованием условий, аналогичных тем, которые уже указаны на СХЕМЕ 1 для конденсации промежуточных соединений **VI** и **IX**. Восстановительное аминирование может быть осуществлено путем взаимодействия промежуточного соединения **XIV** и подходящего

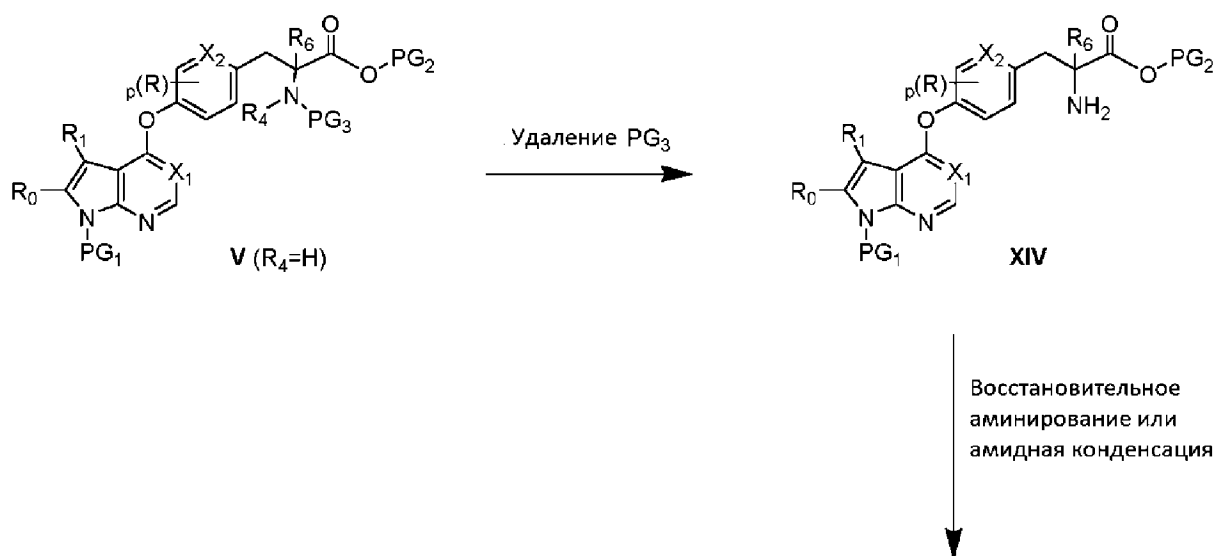
альдегида способом, подобным тому, который представлен для промежуточного соединения **XIIIa** на СХЕМЕ 2. Альтернативно, восстановительное аминирование промежуточного соединения **XIV** может быть осуществлено путем каталитического гидрирования образованного *in situ* имина в присутствии катализатора, такого как Pd/C, и в спиртовом растворителе, таком как MeOH или EtOH.

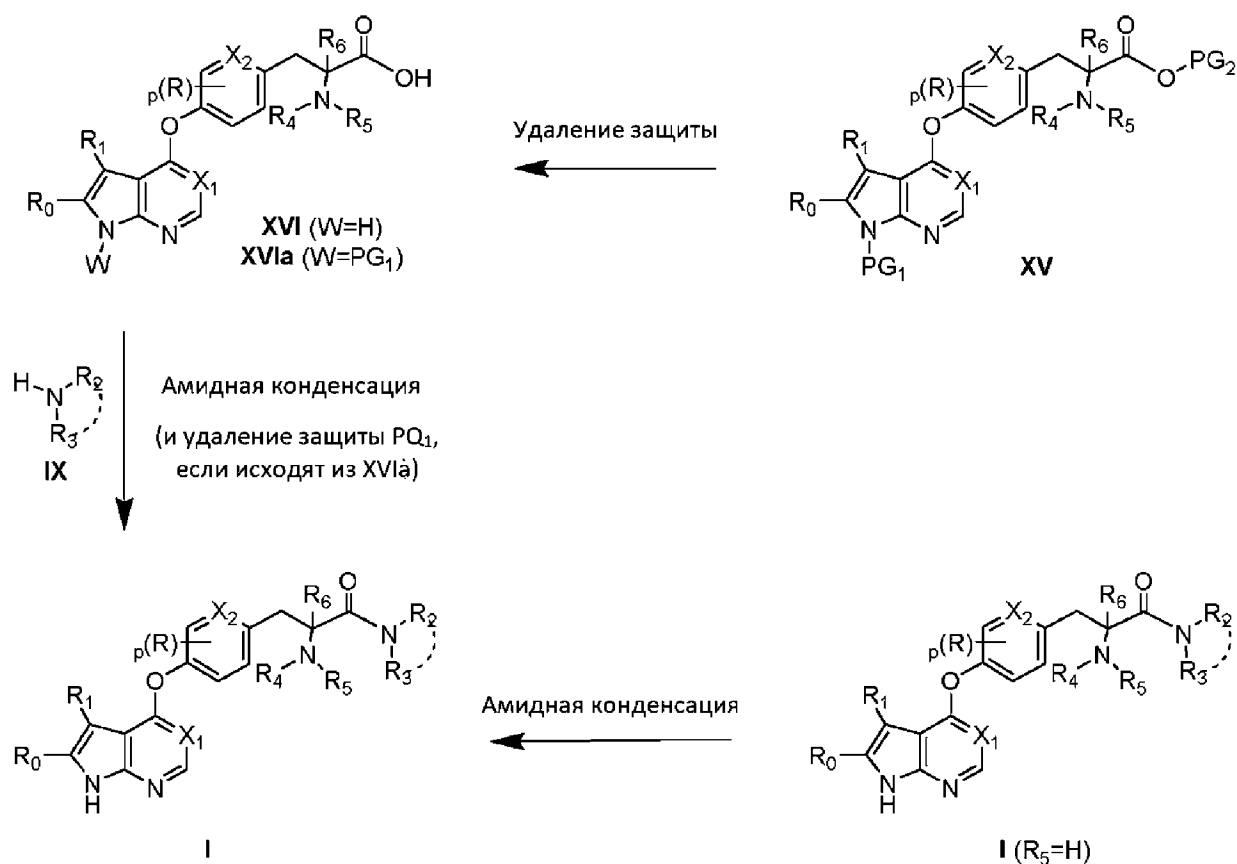
Промежуточное соединение **XV** может быть преобразовано в промежуточное соединение **XVI** или **XVIa** с использованием условий, аналогичных тем, которые уже описаны для удаления PG₂ и PG₁, или преобразовано в **XVIa** с использованием условий селективного снятия защиты только для удаления PG₂.

Соединения формулы **I** могут быть получены амидной конденсацией промежуточного соединения **XVI** (или **XVIa**) и **IX** с использованием тех же условий, которые уже указаны на СХЕМЕ 1. Когда при амидной конденсации используется промежуточное соединение **XVIa**, необходимо будет удалить PG₁, как уже описано на СХЕМЕ 1.

Альтернативно, соединения формулы **I** (где R₄ представляет собой ацильный фрагмент, например гетероциклоалкилкарбонил или циклоалкилкарбонил) могут быть получены путем преобразования соответствующего соединения (где R₄=H) посредством амидной конденсации с подходящей карбоновой кислотой аналогично тому, как описано на СХЕМЕ 1.

СХЕМА 3





В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы **I** (где $R_5=\text{H}$, R_1 представляет собой галоген, $X=\text{Cl}$, Br , I или CN или, например, арил, гетероарил, гидроксипропил, циклоалкил и циклогетероалкил и, необязательно, замещенный), могут быть получены в соответствии со СХЕМОЙ 4, предусматривающей, по меньшей мере, один неограничивающий путь синтеза для получения соединений по примерам 186–206 и 217–224.

Промежуточное соединение **VII** (где R_1 представляет собой H) может быть преобразовано в промежуточное соединение **XVII** путем электрофильного галогенирования с соответствующим NXS (N -галогенсукцинимид, X : Cl , Br или I), проводимым в органическом растворителе, таком как MeCN и при температуре около комнатной в течение нескольких часов. Промежуточное соединение **XVII** может быть преобразовано путем двухстадийного синтеза в промежуточное соединение **XVIII**. Сначала удаляют PG_2 , а затем полученную промежуточную карбоновую кислоту конденсируют с амином **IX** в условиях амидной конденсации. Как удаление PG_2 , так и амидную конденсацию можно проводить с

использованием условий, аналогичных тем, которые уже были представлены на СХЕМЕ 1.

В другом подходе промежуточное соединение **XVIII** может быть получено из промежуточного соединения **X** (где R_1 представляет собой H) путем галогенирования, аналогично тому, как уже описано выше для преобразования **VII** в **XVII**.

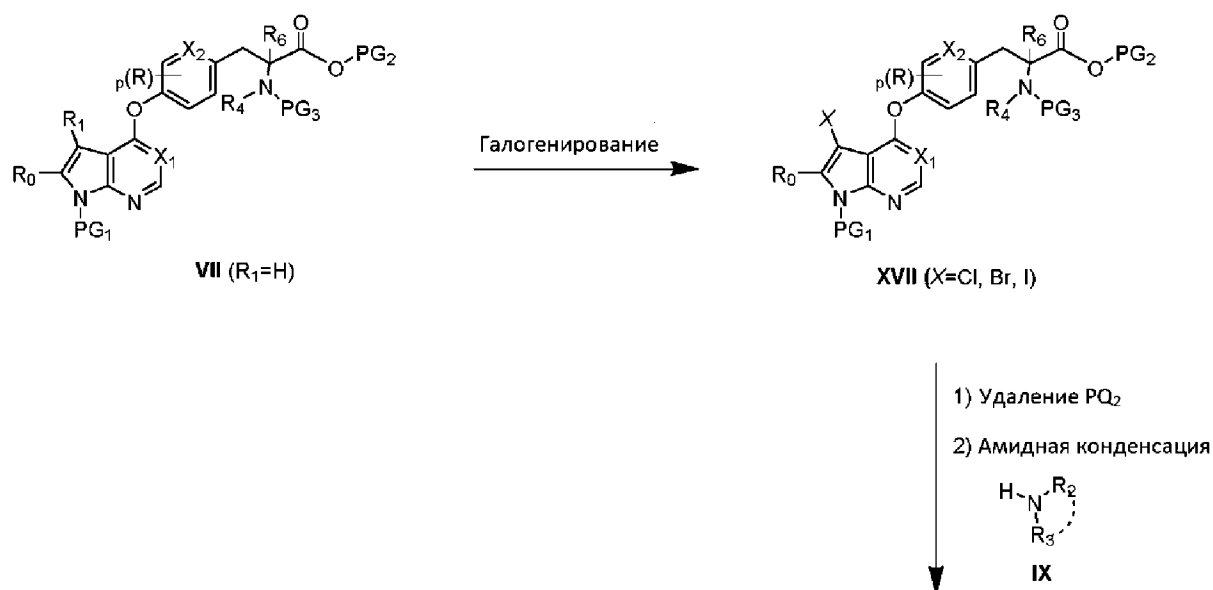
Преобразование промежуточного соединения **XVIII** в промежуточное соединение **Xc** (когда R_1 представляет собой CN) может быть осуществлено путем цианирования, катализируемого металлом. Например, промежуточное соединение **XVIII** может быть подвергнуто взаимодействию с цианидом цинка в присутствии катализатора Pd, такого как $Pd_2(dba)_3/1,1'$ -ферроцендиилбис (дифенилфосфин), в органическом растворителе, таком как ДМФА, и при температуре выше $100^\circ C$ в течение времени до ночи или дольше с получением промежуточного **Xc**.

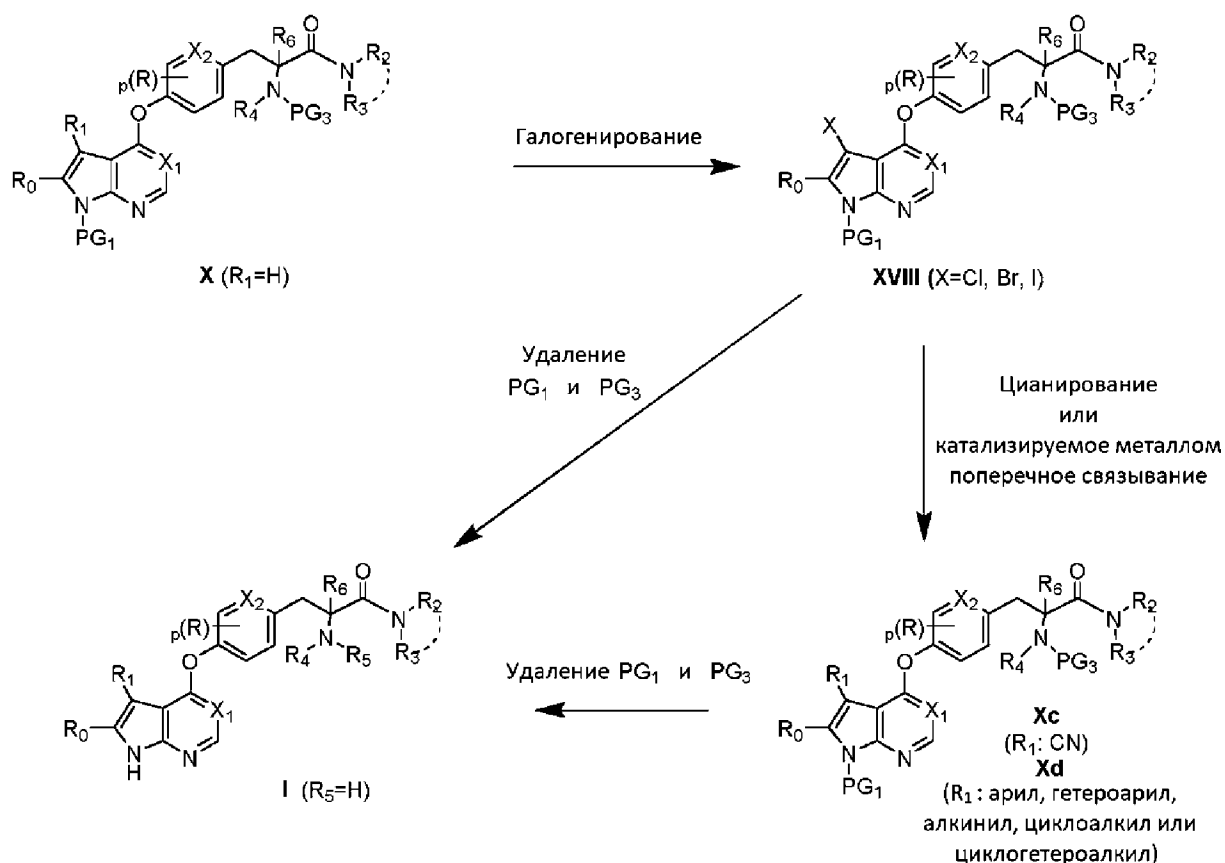
Промежуточное соединение **XVIII**, альтернативно, может быть преобразовано в промежуточное соединение **Xd** путем введения группы R_1 (арил, гетероарил, гидроксипалкинил, циклоалкил или циклогетероалкил) с помощью реакции перекрестного связывания, катализируемой палладием, такой как реакция Соногаширы, Сузуки или другие, описанные в ссылке ниже (Strategic application of named reactions in organic synthesis, L. Kurti, B. Czako, Ed. 2005). Например, реакция Соногаширы может быть осуществлена путем нагревания промежуточного соединения **XVIII** и подходящего первичного алкина в присутствии катализатора Pd, такого как аддукт $PdCl_2(dppf)_2 \cdot ДХМ$ или тетракистрифенилфосфинпалладий (0), в присутствии йодида меди (I) и основания, такого как триметиламин, в органическом растворителе, таком как ТГФ, при температуре около $90^\circ C$ или выше и в течение ночи или дольше. Реакцию Сузуки можно осуществить, например, нагреванием промежуточного соединения **XVIII** и подходящего производного бороновой кислоты или пинаколата в смеси вода/органический растворитель, такой как DME или ТГФ, в присутствии катализатора Pd, такого как аддукт $PdCl_2(dppf)_2 \cdot ДХМ$, с

неорганическим основанием, таким как щелочной карбонат, при температуре около 90°C или выше и в течение ночи или дольше.

Промежуточные соединения **XVIII**, **Xc** и **Xd** могут быть преобразованы в соединения формулы **I**, где, соответственно, R_1 представляет собой галоген (Cl, Br или I) или цианогруппу (CN), или арил, гетероарил, алкинил, циклоалкил или циклогетероалкил, с использованием методов, аналогичных тем, которые уже были указаны на СХЕМЕ 1 для удаления PG_1 и PG_3 .

СХЕМА 4





В другом варианте осуществления соединения формулы **I** (где R_1 представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$) могут быть получены согласно схеме 5. На СХЕМЕ 5 представлен по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения соединений по примерам 207-216 и 225-229.

Соединения формулы **I** (где R_1 представляет собой $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$) могут быть получены из промежуточного соединения **XXIa** и/или **XXIb** путем удаления PG_1 и PG_3 таким же образом, как описано для промежуточного соединения **X** (СХЕМА 1). В случае промежуточного соединения **XXIb**, которое имеет защитную группу PG_5 , указанная группа может быть отщеплена в тех же условиях, что и PG_1 и PG_3 .

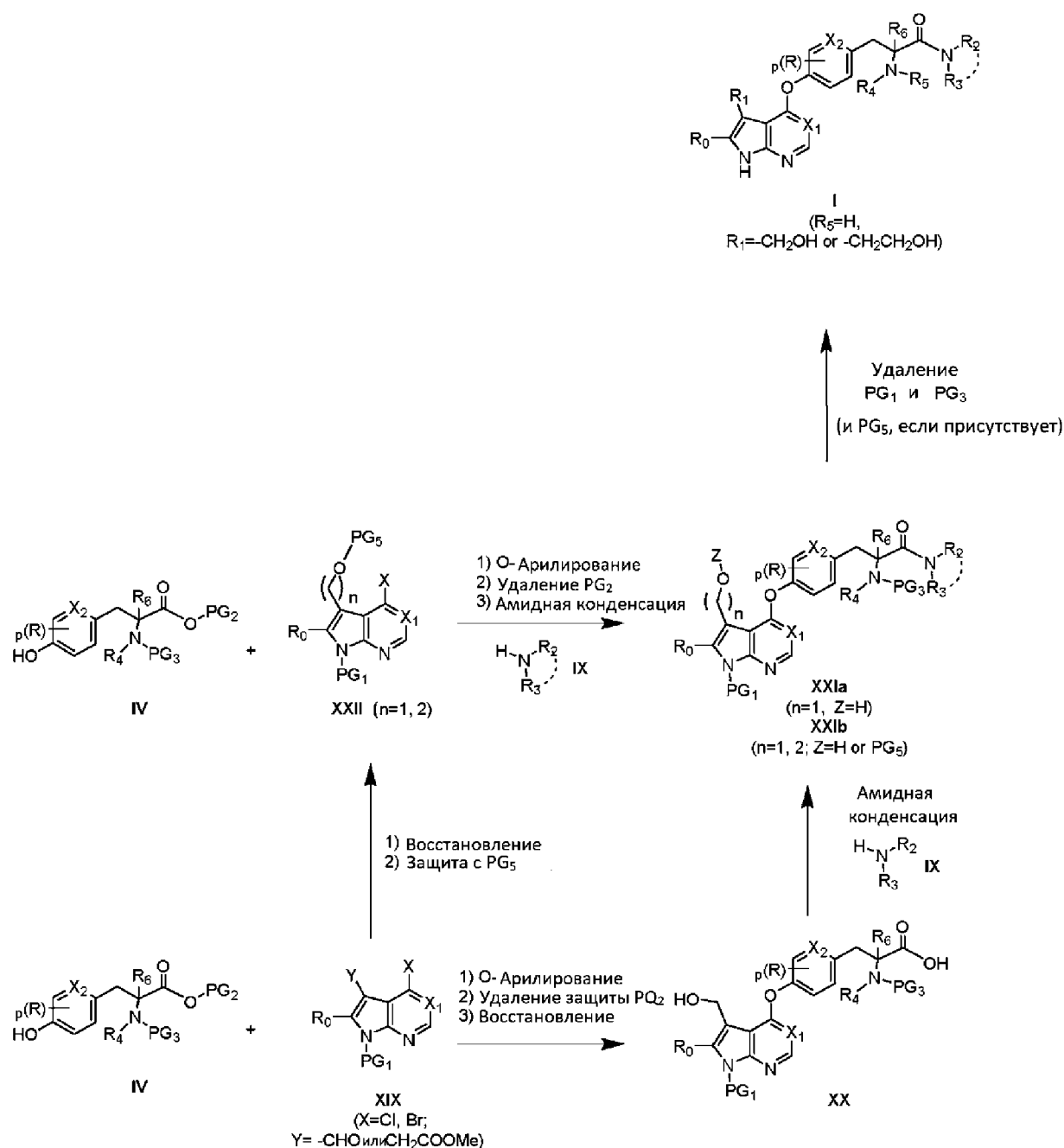
Промежуточное соединение **XXIa** может быть получено путем амидной конденсации промежуточных соединений **XX** и **IX** способом, аналогичным описанному для получения промежуточного соединения **X** (СХЕМА 1). Промежуточное соединение **XX** может быть получено, начиная с промежуточного соединения **IV** и промежуточного соединения **XIX** (где Y представляет собой CHO) с использованием O -арилирования, катализируемого палладием, с последующим

удалением PG_2 , как показано на СХЕМА 1. Полученное альдегидное промежуточное соединение может быть восстановлено, например, боргидридом натрия в смеси органических растворителей, таких как ДХМ/MeOH, при комнатной температуре в течение ночи или дольше, чтобы получить промежуточное соединение **XX**.

Промежуточное соединение **XXIb** может быть получено из промежуточных соединений **IV** и **XXII**, следуя той же синтетической последовательности, которая описана для преобразования **III** и **IV** в **X** (СХЕМА 1), включая О-ариллирование **XXII** с **IV**, и с последующим удалением защиты PG_2 и амидной конденсации с **IX**. Промежуточное соединение **XXII** может быть получено из промежуточного соединения **XIX** путем двухэтапного синтеза. Восстановление карбонильной части, включенной в **Y**, может быть осуществлено так же, как описано в этой схеме для промежуточного соединения **XX**. Полученное спиртовое промежуточное соединение может быть защищено PG_5 (например, TBDMS) для получения промежуточного соединения **XXII** с использованием общеизвестных способов.

Промежуточное соединение **XIX** может быть получено аналогично промежуточному соединению **III** (СХЕМА 1).

СХЕМА 5



Соединения по изобретению являются ингибиторами активности киназы, в частности, активности Rho-киназы. Вообще говоря, соединения, которые являются ингибиторами ROCK, могут быть использованы при лечении многих расстройств, связанных с механизмами ферментов ROCK.

В одном варианте осуществления расстройства, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают глаукому, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) и легочные заболевания, выбранные из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициальной болезни

легких, такой как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

В другом варианте осуществления расстройство, которое можно лечить соединением по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и интерстициальной болезни легких, такой как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

В дополнительном варианте осуществления расстройство выбрано из идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Способы лечения по изобретению включают введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту. Как используется в настоящем документе, термин «безопасное и эффективное количество» в отношении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или другого фармацевтически активного агента означает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента, но достаточно низкое, чтобы избежать серьезных побочных эффектов, тем не менее, могут быть определены специалистом в данной области. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены один раз или в соответствии с режимом дозирования, где несколько доз вводят с различными интервалами времени в течение данного периода времени. Типичные суточные дозы могут варьироваться в зависимости от конкретного выбранного пути введения.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям соединений формулы (I) в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, например, такими, которые описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений по изобретению и их фармацевтических композиций может быть осуществлено в соответствии с

потребностями пациента, например, перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интрастернально и инфузией), путем ингаляции, ректально, вагинально, местно, локально, трансдермально и глазным введением.

Для введения соединений по изобретению могут быть использованы различные твердые пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, капли, гранулы, пастилки и сыпучие порошки. Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными наполнителями, включая суспендирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие вещества, разрыхлители, консерванты, красители, ароматизаторы, смазки и тому подобное. Капсулы, таблетки и гели пролонгированного действия также являются удобными.

Различные жидкие пероральные лекарственные формы также могут быть использованы для введения соединений по изобретению, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут также содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода, и подходящие известные наполнители, такие как консерванты, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Другие препараты также являются возможными.

Суппозитории для ректального введения соединений по изобретению могут быть приготовлены путем смешивания соединения с подходящим наполнителем, таким как масло какао, салицилаты и полиэтиленгликоли.

Составы для вагинального введения могут быть в виде крема, геля, пасты, пены или распыляемого состава,

содержащего, помимо активного ингредиента, подходящие носители, также известные.

Для местного применения фармацевтическая композиция может быть в форме кремов, мазей, линиментов, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, подходящих для введения в кожу, глаза, уши или нос. Местное введение может также включать трансдермальное введение с помощью таких средств, как трансдермальные пластыри.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения по изобретению предпочтительно вводят путем ингаляции.

Ингаляционные препараты включают вдыхаемые порошки, содержащие пропеллент дозирующие аэрозоли или ингаляционные составы, не содержащие пропеллент.

Для введения в виде сухого порошка могут быть использованы одно- или многодозовые ингаляторы, известные из уровня техники. В этом случае порошок может быть помещен в желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или в резервуар.

К порошкообразным соединениям по изобретению может быть добавлен разбавитель или носитель, обычно нетоксичный и химически инертный по отношению к соединениям по изобретению, например лактоза, или любая другая добавка, подходящая для улучшения вдыхаемой фракции.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-вытеснитель, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения по изобретению либо в растворе, либо в дисперсной форме. Композиции, приводимые в действие пропеллентом, могут также содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы и, необязательно, другие наполнители.

Ингаляционные составы, не содержащие пропеллент, содержащие соединения по изобретению, могут быть в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и они могут доставляться струйными или ультразвуковыми распылителями, известными из уровня техники, или ингаляторами мягкого тумана, такие как Респимат®.

Соединения по изобретению можно вводить в виде единственного активного агента или в комбинации (то есть в виде совместных терапевтических агентов, вводимых в комбинации с фиксированными дозами, или в виде комбинированной терапии отдельно составленных активных ингредиентов) с другими фармацевтическими активными ингредиентами, выбранными из следующих: органические нитраты и доноры NO; вдыхаемый NO; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC); аналог простациклина PGI₂ и агонист рецепторов простациклина; соединения, которые ингибируют деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), такие как ингибиторы фосфодиэстераз (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, особенно ингибиторы ФДЭ 5; ингибиторы нейтрофильной эластазы человека; соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы тирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы; антитромботические агенты, например ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты или профибринолитические вещества; активные вещества для снижения кровяного давления, например, антагонисты кальция, антагонисты ангиотензина II, ингибиторы АПФ, антагонисты эндотелина, ингибиторы ренина, ингибиторы альдостерон-синтазы, блокаторы альфа-рецепторов, блокаторы бета-рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ингибитор нейтральной эндопептидазы; осмотические агенты; блокаторы ENaC; противовоспалительные средства, включая кортикостероиды и антагонисты хемокиновых рецепторов; бронходилататоры, например бета 2 агонисты и мускариновые антагонисты; антигистаминные препараты; противокашлевые препараты; антибиотики, такие как макролид и лекарственная субстанция ДНКазы и селективные агенты расщепления, такие как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I (pчДНКазы); агенты, которые ингибируют фосфорилирование Smad2 и Smad3 ALK5 и/или ALK4; ингибиторы триптофангидроилазы 1 (TPH1) и ингибиторы мультикиназ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению дозируют в комбинации с

фосфодиэстеразой V, такой как силденафил, варденафил и тадалафил; органическими нитратами и донорами NO (например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, моносинитрат изосорбида, динитрат изосорбида, молсидомин или SIN-1 и вдыхаемый NO); синтетическим аналогом простаглицлина PGI₂, таким как илопрост, трепростинил, эпопростенол и берапрост; агонистом рецепторов простаглицлина, таким как селексипаг и соединения, описанные в WO 2012/007539; стимулятором растворимой гуанилатциклазы (sGC), таким как риоцигуат, и тирозинкиназы, таким как иматиниб, сорафениб, нилотиниб и антагонист эндотелина (например, мацитентан, бозентан, ситаксентан и амбризентан).

Дозы соединений по изобретению зависят от множества факторов, включая конкретное заболевание, подлежащее лечению, тяжесть симптомов, способ введения, частоту интервала дозирования, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль соединения.

Преимущественно, соединения формулы (I) можно вводить, например, в дозе от 0,001 до 1000 мг/день, предпочтительно, от 0,1 до 500 мг/день.

Когда соединения формулы (I) вводят путем ингаляции, их предпочтительно вводят в дозе, составляющей от 0,001 до 500 мг/день, предпочтительно, от 0,1 до 100 мг/день.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, подходящее для введения путем ингаляции, представляет собой, например, вдыхаемые порошки, пропеллентсодержащие дозирующие аэрозоли или ингаляционные составы, не содержащие пропеллент.

Изобретение также относится к устройству, содержащему фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, где устройство может представлять собой ингалятор сухого порошка, состоящий из одной или нескольких доз, ингалятор с отмеренной дозой и ингалятор мягкого тумана.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более подробно.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРИМЕРЫ

Общие экспериментальные детали

Реакции проводились не в инертной атмосфере, если не указано иное, и все растворители и коммерческие реагенты использовались в том виде, в котором они были приобретены.

Очистка хроматографией относится к очистке с использованием системы очистки CombiFlash® Companion или системы очистки Biotage SP1. Когда продукты очищались с использованием картриджа Isolute® SPE Si II, «картридж Isolute SPE Si» относился к предварительно упакованной полипропиленовой колонке, содержащей несвязанный активированный кремнезем с нерегулярными частицами со средним размером 50 мкм и номинальной пористостью 60Å. Фракции, содержащие требуемый продукт (идентифицированный с помощью анализа ТСХ и/или ЖХМС), объединяли и концентрировали в вакууме. Когда использовался картридж SCX-2, «картридж SCX-2» относился к предварительно упакованной полипропиленовой колонке Isolute®, содержащей не катионный сорбент с сильной катионообменной реакцией, функционализированный пропилсульфоновой кислотой. Когда для очистки (очистки с помощью MDAP) использовали ВЭЖХ, фракции, содержащие требуемый продукт (идентифицированный с помощью анализа ТСХ и/или ЖХМС), объединяли и растворитель удаляли с помощью испарителя Biotage EV10. Альтернативно, объединенную фракцию продукта лиофилизировали.

Спектры ЯМР были получены на спектрометре Varian Unity Inova 400 с 5-миллиметровым датчиком обратного детектирования с тройным резонансом, работающим на частоте 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с 5-миллиметровым датчиком обратного детектирования с тройным резонансом, работающем на частоте 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DPX 300 со стандартным 5-миллиметровым двухчастотным датчиком, работающим на частоте 300 МГц, или на спектрометре Bruker Fourier 300 с 5-мм двойным датчиком, работающим на частоте 300 МГц. Сдвиги приведены в м.д. относительно тетраметилсилана.

Химические названия соединений в примерах и промежуточных продуктов были получены с помощью Structure To Name Enterprise 12.0 CambridgeSoft (Perkin Elmer).

Растворы общеизвестных неорганических солей, используемые при обработке, представляют собой водные растворы. Насыщенный солевой раствор относится к насыщенному водному раствору NaCl. Если не указано иное.

Метод ЖХ-МС 1

Масс-спектрометр Waters Micromass ZQ2000 с колонкой с обращенной фазой C18 (100×2,1 мм Acquity ВЕН с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 40°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион).

Метод ЖХ-МС 2

Масс-спектрометр Waters Micromass ZQ2000 с колонкой с обращенной фазой C18 (100×2,1 мм Acquity ВЕН с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 40°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5

8,00 0,4 95 5

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион) .

Метод ЖХ-МС 3

Микро-масс-спектрометр Quattro с колонкой с обращенной фазой C18 (100×2,1 мм Acquity VEN с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 40°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион) .

Метод ЖХ-МС 4

Микро-масс-спектрометр QDa с колонкой с обращенной фазой C18 (50×2,1 мм Acquity CSH с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 40°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион) .

Метод ЖХ-МС 5

Микро-масс-спектрометр QDa с колонкой с обращенной фазой C18 (50×2,1 мм Asquity VEN с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 40°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион).

Метод ЖХ-МС 6

Микро-масс-спектрометр QDa с колонкой с обращенной фазой C18 (50×2,1 мм Asquity VEN с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 50°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион).

Метод ЖХ-МС 7

Waters Platform LC с колонкой с обращенной фазой C18 (30×4,6 мм Phenomenex Luna с размером частиц 3 мкм), элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	2	95	5
0,50	2	95	5
4,50	2	5	95
5,50	2	5	95
6,00	2	95	5

Детекция-МС, ELS, УФ (100 мкл, разделенные на МС с встроенным УФ-детектором)

МС метод ионизации электрораспылением (положительный/отрицательный ион).

Метод ЖХ-МС 8

Микро-масс-спектрометр QDa с колонкой с обращенной фазой C18 (50×2,1 мм Acquity VEN с размером частиц 1,7 мкм), поддерживаемой при 50°C, элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением (положительный/отрицательный ион).

Метод ЖХ-МС 9

Масс-спектрометр QZ с колонкой с обращенной фазой C18 (30×4,6 мм Phenomenex Luna с размером частиц 3 мкм), элюирование А: вода+0,1% муравьиная кислота; В: MeCN+0,1% муравьиная кислота.

Градиент:

Градиент-время	поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	2	95	05
0,3	2	95	05

4,3	2	05	95
5,3	2	05	95
5,8	2	95	05
6,0	2	95	05

Детекция-МС, УФ PDA

МС метод ионизации электрораспылением
(положительный/отрицательный ион).

Метод MDAP (кислотный)

Система очистки Agilent Technologies 1260 Infinity с колонкой XSELECT CSH Prep C18 (19×250 мм, 5 мкм OBD), поддерживаемая при комнатной температуре

Подвижная фаза А: 0,1% водная муравьиная кислота

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Скорость потока: 20 мл/мин

Градиентная программа: 10%-95%, 22 мин, вокруг определенного сфокусированного градиента

Образец: введение раствора 20-60 мг/мл в ДМСО
(+необязательно муравьиная кислота и вода)

Метод MDAP (основной)

Система очистки Agilent Technologies 1260 Infinity с колонкой XBridge Prep C18 OBD (19×250 мм, 5 мкм OBD), поддерживаемая при комнатной температуре

Подвижная фаза А: 0,1% водный раствор аммиака

Подвижная фаза В: 0,1% аммиака в ацетонитриле

Скорость потока: 20 мл/мин

Градиентная программа: 10%-95%, 22 мин, вокруг определенного сфокусированного градиента

Образец: введение раствора 20-60 мг/мл в ДМСО
(+необязательно муравьиная кислота и вода)

Методы СФК

Сверхкритическая флюидная хроматография (СФК) проводилась с использованием либо препаративной системы СФК Waters Thar Prep100 (насос CO2P200, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, устройство для обработки жидкости 2767 с модулем комбинированного впрыска), либо полупрепаративной системой

Waters Thar Investigator, модуль подачи жидкости Waters, детектор 2998 UV/VIS, модуль сбора фракции Waters). Колонка и используемый изократический метод указаны для каждого соединения, а отдельные энантиомеры были проанализированы с использованием данных методов. Некоторые из соединений, возможно, проходили второй процесс очистки для достижения требуемой чистоты.

Метод препаративной ВЭЖХ (кислотные условия)

Когда соединения очищали методом ВЭЖХ, это осуществляли на колонке с обращенной фазой C18 (Phenomenex Kinetex 250×21,2 мм с размером частиц 5 мкм). Конкретные смеси элюирования описаны, и, если не указано иное, пики обнаруживали с помощью УФ (254 нм). Фракции, содержащие чистый продукт, обычно объединяли и лиофилизировали с получением твердого вещества.

Метод препаративной ВЭЖХ (основные условия)

Когда соединения очищали методом ВЭЖХ, это осуществляли на колонке с обращенной фазой C18 (Phenomenex Kinetex 250×21,2 мм с размером частиц 5 мкм). Конкретные смеси элюирования описаны, и, если не указано иное, пики обнаруживали с помощью УФ (254 нм). Фракции, содержащие чистый продукт, обычно объединяли и лиофилизировали с получением твердого вещества.

Хиральная ВЭЖХ (метод А)

Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ, используя колонку Chiralpak IC (21×250 мм, 5 мкм) и элюируя 15% этанолом в гептане (с 0,5% DEA) при скорости потока 18 мл/мин.

Сокращения, используемые в экспериментальном разделе:

COMU	(1-Циано-2-этокси-2-
DCE	оксоэтилиденаминоокси) диметиламинорфолито-
ДХМ	карбений гексафторфосфат
DEA	1,2-Дихлорэтан
DIPEA	Дихлорметан
DME	Диэтиламин
ДМФ	Ди-изопропилэтиламин
ДМСО	1,2-Диметоксиэтан
Ч	N,N-диметилформамид

HATU	Диметилсульфоксид
ВЭЖХ	Час (часы)
IMS	(1-[Бис (диметиламино) метилен]-1Н-1,2,3-
ЖХМС	триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат)
MDAP	Высокоэффективная жидкостная хроматография
MeCN	Промышленные метиловые спирты
NBS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
NCS	Масс-направленная автоочистка
NIS	Ацетонитрил
Pd ₂ (dba) ₃	N-Бромсукцинимид
Pd ₂ (dppf) ₂	N-Хлорсукцинимид
Rt	N-Йодсукцинимид
RT	Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
СФК	[1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен] -
ТФУ	дихлорпалладий (II)
ТГФ	Время удерживания
XPhos	Комнатная температура
	Сверхкритическая флюидная хроматография
	Трифторуксусная кислота
	Тетрагидрофуран
	2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-
	триизопропилбифенил

В последующих способах некоторые исходные вещества идентифицируются по номеру «промежуточного соединения» или «примера» с указанием номера стадии. Это делается только для помощи специалисту химику.

Когда дается ссылка на использование «подобного» или «аналогичного» способа, как будет понятно специалистам в данной области, такая процедура может включать незначительные изменения, например температуры реакции, количества реагента/растворителя, времени реакции, условий обработки или условий хроматографической очистки.

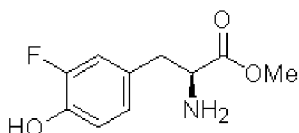
Стереохимия соединений по примерам, где это указано, отмечена в предположении, что абсолютная конфигурация в

разделенных стереогенных центрах исходных материалов сохраняется в любых последующих условиях реакции.

Э.и.% (энантиомерный избыток) определяли методами хиральной ЖХ или СФК, описанными в примерах 8, 55, 57, 91 и 132. Эти методы считаются образцами для аналитических методов, которые должны использоваться для определения э.и.%.

Пример 1

Стадия А

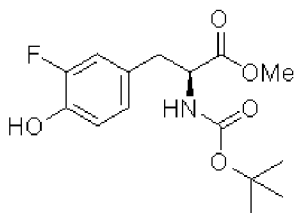


Метил (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат (промежуточное соединение 1A-a)

3-Фтор-L-тирозин (6,0 г, 30,12 ммоль) суспендировали в метаноле (120 мл) и смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям тионилхлорид (11 мл, 150,6 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток растворяли в воде (50 мл). После подщелачивания смеси с использованием насыщенного водного гидрокарбоната натрия продукт экстрагировали этилацетатом (4×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением желаемого продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (4,55 г).

ЖХМС (метод 4): $R_t=0,65$ мин, m/z 214,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия В



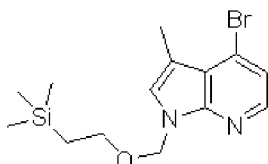
Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)пропаноат (промежуточное соединение 1B-a)

Промежуточное соединение 1A-a (4,55 г, 21,34 ммоль) суспендировали в смеси ДХМ (153 мл) и ТГФ (77 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли ди-трет-бутил дикарбонат

(5,12 г, 23,47 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Растворитель упаривали в вакууме и сырой продукт подвергали хроматографии на картридже Si 120 г, элюируя 0-10% 2М раствором аммиака в метаноле в ДХМ. Промежуточное соединение 1В-а получали в виде смолы желтого цвета (5,96 г).

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,29$ мин, m/z 336,2 $[M+Na]^+$

Стадия С

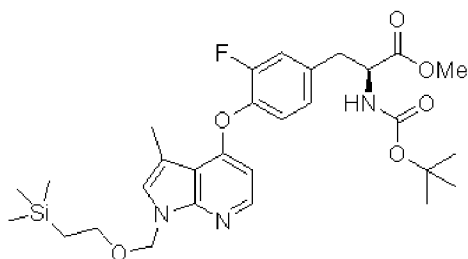


4-Бром-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 1С-а)

4-Бром-3-метил-7-азаиндол (4,0 г, 18,95 ммоль) растворяли в ДМФ (37 мл) и раствор охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,14 г, 28,43 ммоль) и смесь перемешивали в токе азота в течение 1 ч. Добавляли по каплям 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (4,0 мл, 22,74 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. После гашения водой (20 мл) продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток подвергали хроматографии на картридже Si 120 г, элюируя 0-25% этилацетатом в циклогексане с получением промежуточного соединения 1С-а в виде бесцветного масла (3,78 г).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,90$ мин, m/z 341,1/343,0 $[M+H]^+$

Стадия D

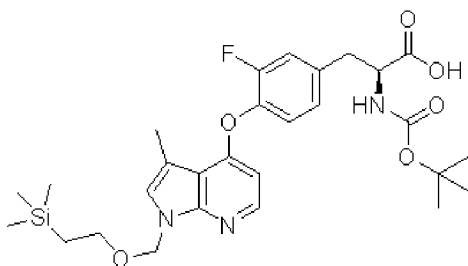


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-(3-фтор-4-((3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 1D-а)

Смесь промежуточных соединений 1В-а (5,96 г, 19,02 ммоль) и 1С-а (6,09 г, 17,84 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,82 г, 0,89 ммоль), XPhos (0,85 г, 1,78 ммоль) и карбоната калия (5,42 г, 39,25 ммоль) в толуоле (224 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин под «подушкой» из аргона. Смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали через Celite®. Растворитель упаривали и остаток обрабатывали водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Сырой продукт подвергали хроматографии на картридже Si 300 г, элюируя 0-50% этилацетатом в циклогексане. Продукт получали в виде твердого вещества бежевого цвета (4,85 г).

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,88$ мин, m/z 574,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия Е

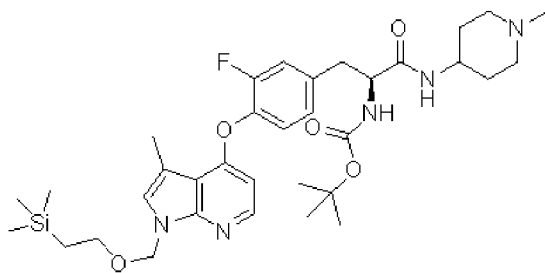


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 1E-a)

Промежуточное соединение 1D-а (4,85 г, 8,45 ммоль) растворяли в смеси метанола (42 мл), воды (42 мл) и ТГФ (21 мл). Добавляли гидрат гидроксида лития (1,06 г, 25,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель упаривали и продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением твердого вещества бежевого цвета (4,74 г).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,79$ мин, m/z 560,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия F

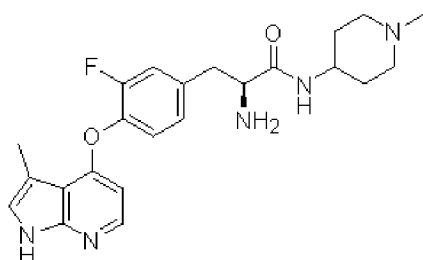


трет-Бутил (S) - (3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4 - ил) окси) фенил) - 1 - ((1-метилпиперидин-4-ил) amino) - 1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 1F-a)

Промежуточное соединение 1E-a (500 мг, 0,89 ммоль), 1-метилпиперидин-4-амин (112 мг, 0,98 ммоль) и COMU (457 мг, 1,07 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляли DIPEA (0,35 мл, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем добавляли дополнительное количество 4-амино-1-метилпиперидина (55 мг, 0,49 ммоль). Перемешивание продолжали в течение еще 2 ч. Добавляли воду (15 мл) и слой с ДХМ отделяли. Водный слой затем экстрагировали ДХМ (2×10 мл) и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт очищали с помощью хроматографии на картридже Si 40 г, элюируя 0-10% 2М раствором аммиака в метаноле в ДХМ. Промежуточное соединение 1F-a получали в виде твердого вещества желтого цвета (418 мг).

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,27$ мин, m/z 656,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия G



(S) - 2-Амино-3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-4-ил) пропанамида (пример 1)

Промежуточное соединение 1F-a (418 мг, 0,64 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (7,1 мл) и ТФУ (7,1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч.

Смесь разбавляли метанолом и помещали на картридж SCX-2 10 г, элюируя метанолом и затем 2М раствором аммиака в метаноле. После выдерживания в течение 18 ч аммиачный раствор упаривали с получением остатка, который очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH_4OH). Соединение по примеру 1 получали в виде твердого вещества белого цвета (111 мг).

ЖХМС (метод 1): $R_t=1,69$ мин, m/z 425,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

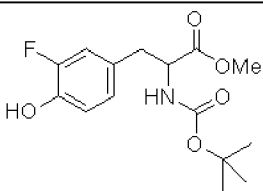
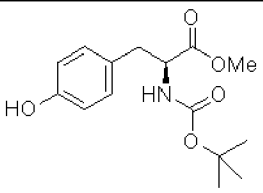
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,38 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=1,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,87 (дд, $J=5,9, 13,3$ Гц, 1H), 2,74-2,54 (м, 3H), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,79-1,69 (с, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,43-1,26 (м, 2H).

Примеры 2-130

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 1, путем замены на каждой стадии соответствующих исходных соединений.

Получение промежуточных соединений от 1B-b до 1B-e

Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 1B-a, путем замены тирозина на стадии А примера 1 указанными исходными соединениями.

Промежуточное соединение	Исходное соединение	Исходное соединение	ЖХ-МС
1B-b		3-Фтор-DL-тирозин	$R_t=1,21$ мин, m/z 336,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (способ 6)
1B-c		L-Тирозин	$R_t=3,03$ мин, m/z 296,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 7)

Промежуточное соединение	Исходное соединение	Исходное соединение	ЖХ-МС
1B-d		D-Тирозин	Rt=1,19 мин, m/z 294,0 [M-H] ⁻ (способ 6)

Получение промежуточных соединений от 1C-b до 1C-f

Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 1C-a, исходя из указанных исходных соединений.

Промежут. соедин.	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
1C-b		4-Бром-2-метил-7-азаиндол	Rt=4,60 мин, m/z 340,9/342,9 [M+H] ⁺ (способ 9)
1C-c		4-Бром-7-азаиндол	Rt=1,80 мин, m/z 326,9/328,9 [M+H] ⁺ (способ 6)
1C-d		4-Бром-3-фтор-7-азаиндол	Rt=1,77 мин, m/z 344,9/346,9 [M+H] ⁺ (способ 6)
1C-e		4-Хлор-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Rt=2,35 мин, m/z 298,1 [M+H] ⁺ (способ 4)
1C-f		4-Хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Rt=3,81 мин, m/z 309,0 [M+H] ⁺ (способ 9)

Получение промежуточных соединений от 1D-b до 1D-g

Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 1D-a, исходя из указанных исходных соединений.

Промежут. соедин.	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
1D-b		1B-b и 1C-a	Rt=1,83 мин, m/z 574,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
1D-c		1B-a и 1C-b	Rt=1,87 мин, m/z 574,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
1D-d		1B-c и 1C-a	Rt=1,86 мин, m/z 556,2 [M+H] ⁺ (способ 4)
1D-e		1B-c и 1C-c	Rt=4,67 мин, m/z 542,3 [M+H] ⁺ (способ 7)
1D-f		Метил (трет-бутоксикарбонил)-тирозинат и 1C-c	Rt=4,69 мин, m/z 542,2 [M+H] ⁺ (способ 7)
1D-g		1B-d и 1C-c	Rt=4,67 мин, m/z 542,4 [M+H] ⁺ (способ 7)
1D-h		1B-c и 1C-d	Rt=1,84 мин, m/z 560,2 [M+H] ⁺ (способ 4)
1D-i		1B-a и 1C-e	Rt=2,48 мин, m/z 575,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
1D-j		1B-a и 1C-f	Rt=2,40 мин, m/z 586,3 [M-H] ⁻ (способ 6)

Получение промежуточных соединений от 1E-b до 1E-p

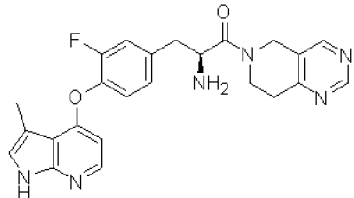
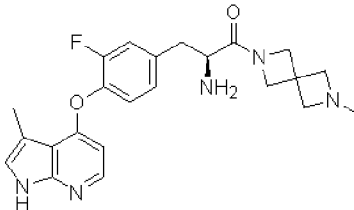
Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 1E-a, исходя из указанных исходных соединений.

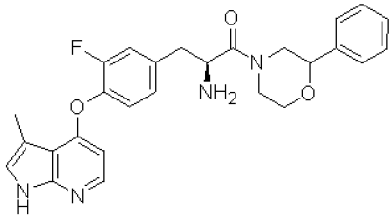
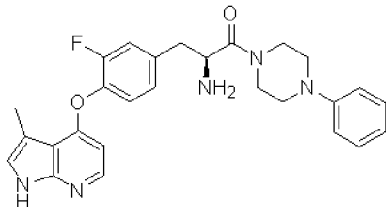
Промежут. соедин.	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
1E-b		1D-b	Rt=1,75 мин, m/z 560,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
1E-c		1D-c	Rt=1,79 мин, m/z 560,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
1E-d		1D-d	Rt=1,77 мин, m/z 542,2 [M+H] ⁺ (способ 4)
1E-e		1D-e	Rt=4,24 мин, m/z 528,4 [M+H] ⁺ (способ 7)
1E-f		1D-f	Rt=4,26 мин, m/z 528,2 [M+H] ⁺ (способ 7)
1E-g		1D-g	Rt=1,74 мин, m/z 528,4 [M+H] ⁺ (способ 6)
1E-h		1D-h	Rt=1,75 мин, m/z 546,1 [M+H] ⁺ (способ 4)

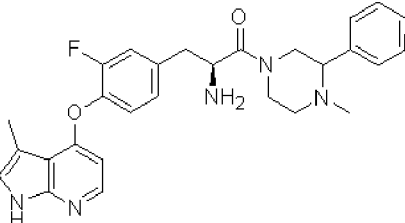
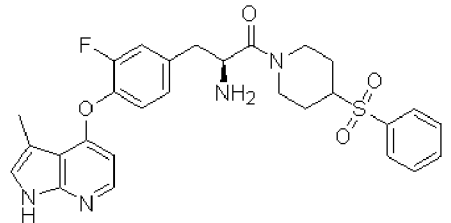
1E-i		1D-i	Rt=1,71 мин, m/z 561,3 [M+H] ⁺ (способ 4)
1E-j		1D-j	Rt=1,68 мин, m/z 570,2 [M-H] ⁻ (способ 6)

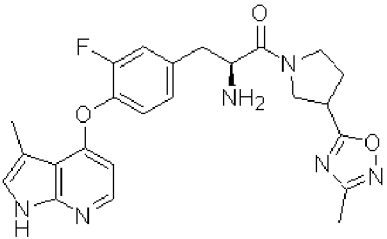
Получение соединений по примерам

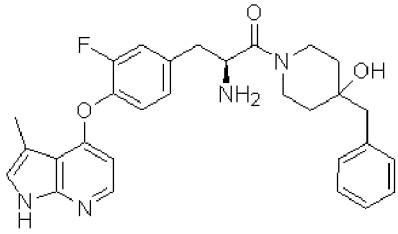
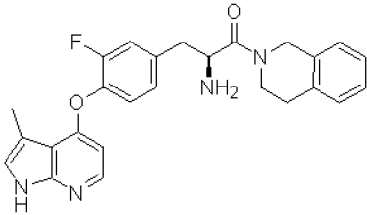
Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 1, следуя той же последовательности синтеза, путем замены на стадии F указанного промежуточного соединения 1E и амина на исходные соединения, приведенные в таблице далее.

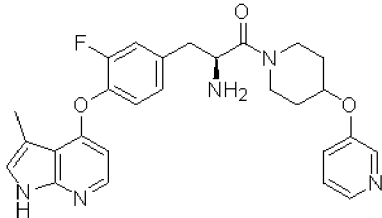
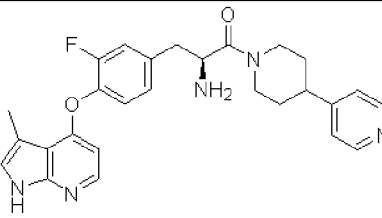
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
2	 (S)-2-амино-1-(7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-пропан-1-он	1Е-а/5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]-пиримидин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,95-8,93 (м, 1H), 8,71-8,41 (м, 1H), 7,95 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,35-7,05 (м, 4H), 6,12-6,01 (м, 1H), 4,79-4,62 (м, 2H), 4,09-3,60 (м, 3H), 3,00-2,67 (м, 4H), 2,38 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,80 (с, 2H).	Rt=1,96 мин, m/z 446,9 [M+H] ⁺ (способ 1)
3	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(6-метил-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пропан-1-он	1Е-а/2-метил-2,6-диазаспиро[3,3]-гептан	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,09 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,87 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,79 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,39 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 1H), 3,19-3,10 (м, 3H),	Rt=1,63 мин, m/z 424,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

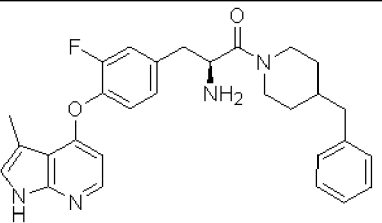
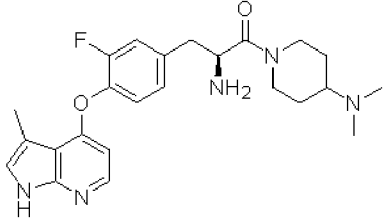
			3,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,69 (с, 2H).	
4	 (2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилморфолино)пропан-1-он	1E-a/rac-2-фенилморфолин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,00-7,82 (м, 1H), 7,42-7,06 (м, 9H), 6,17-6,08 (м, 1H), 4,50-4,15 (м, 2H), 4,09-3,87 (м, 3H), 3,76-3,50 (м, 1H), 3,10-2,54 (м, 4H), 2,39-2,34 (м, 3H), 1,81 (с, 2H).	Rt=2,77/2,81 мин, m/z 475,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
5	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-фенилпиперазин	1E-a/1-фенилпиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 7,82 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,93 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,81 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 6,08 (д, 2H).	Rt=2,78 мин, m/z 474,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

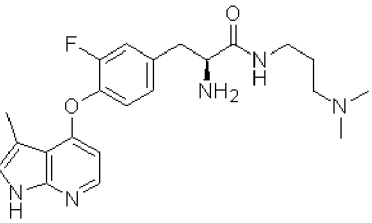
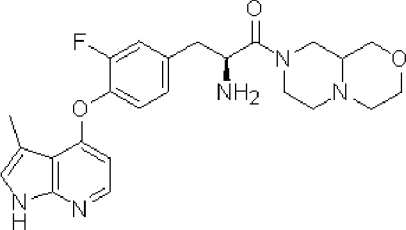
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-фенилпиперазин-1-ил) пропан-1-он		$J=5,3$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J=6,9$, 6,9 Гц, 1H), 3,72-3,49 (м, 4H), 3,15 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 3H), 2,34 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,81-1,72 (м, 2H).	
6	 (2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-a/rac-1-метил-2-фенилпиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,00-7,91 (м, 1H), 7,39-7,01 (м, 9H), 6,22-6,11 (м, 1H), 4,48-4,16 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,85-3,59 (м, 1H), 3,01-2,53 (м, 6H), 2,40-2,33 (м, 3H), 2,23-2,03 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 3H), 1,82-1,74 (м, 2H).	Rt=2,16 мин, m/z 488,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
7	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенилсульфонил)-пиперидин	1E-a/4-(фенилсульфонил)-пиперидин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=5,4$, 11,7 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,78 (кв, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,31 (дд, $J=1,2$, 11,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,4$, 8,4 Гц, 1H), 7,13	Rt=2,62 мин, m/z 537,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

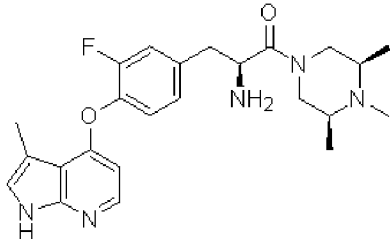
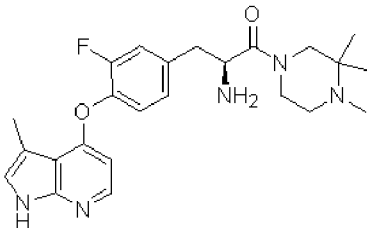
	(4-(фенилсульфонил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он		(с, 1H), 7,10 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,20-6,11 (м, 1H), 4,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,90 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,04-2,76 (м, 2H), 2,69-2,54 (м, 2H), 2,38 (д, J=7,9 Гц, 3H), 1,90-1,66 (м, 4H), 1,60-1,12 (м, 2H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
8	 (2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он	1Е-а/3-метил-5-(пирролидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 1H), 7,38-7,18 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,16-6,11 (м, 1H), 3,88-3,66 (м, 3H), 3,57-3,57 (м, 3H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 6H), 2,27-1,96 (м, 2H), 1,74 (с, 2H).	Rt=2,38 мин, m/z 465,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

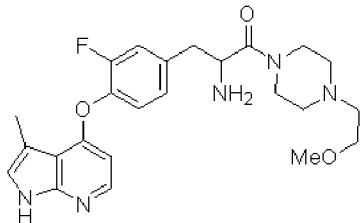
9	 (S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/4-бензилпиперидин-4-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32-7,06 (м, 9H), 6,16-6,12 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,57-3,56 (м, 1H), 3,23-2,96 (м, 1H), 2,84-2,65 (м, 4H), 2,40-2,29 (м, 3H), 1,72 (с, 2H), 1,52-1,21 (м, 3H), 0,94 (м, 1H).	Rt=2,70 мин, m/z 503,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	 (S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,37-7,26 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 7H), 6,10-5,99 (м, 1H), 4,79-4,48 (м, 2H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 2,91-2,66 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,79 (с, 2H).	Rt=2,69 мин, m/z 445,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

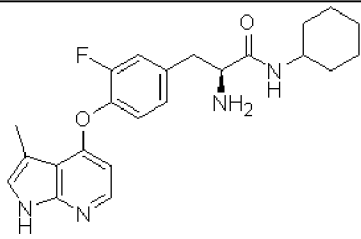
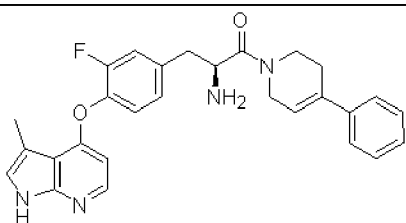
11	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) - 1-(4-(пиридин-3-оилокси) пиперидин-1-ил) пропан-1-он	1E-a/3-(пиперидин-4-илокси) пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,33-8,25 (м, 1H), 8,18-8,15 (м, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,16 (т, J=4,1 Гц, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,02-3,87 (м, 2H), 3,85-3,64 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,38 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,00-1,68 (м, 4H), 1,69-1,48 (м, 1H), 1,46-1,17 (м, 1H).	Rt=2,19 мин, m/z 490,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
12	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) - 1-(4-(пиридин-4-ил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он	1E-a/4-(пиперидин-4-ил) пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,53-8,36 (м, 2H), 8,02-7,86 (м, 1H), 7,37-7,11 (м, 5H), 6,18-6,05 (м, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,57-3,57 (м, 2H), 3,17-2,90 (м, 1H), 2,89-2,54 (м, 4H), 2,39-2,33 (2×с, 3H), 1,88-1,69 (м, 3H), 1,68-	Rt=1,93 мин, m/z 474,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

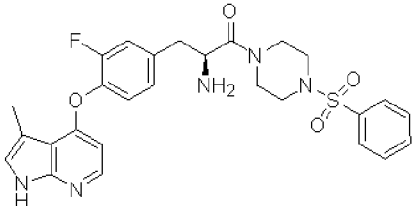
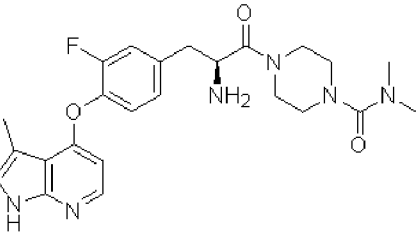
	ОН		1,39 (м, 1H), 1,36-0,92 (м, 1H) .	
13	 (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-а/4-бензил-пиперидин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (дд, J=5,4, 11,2 Гц, 1H), 7,33-7,09 (м, 9H), 6,14 (дд, J=5,4, 14,3 Гц, 1H), 4,38 (т, J=12,3 Гц, 1H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,89-2,57 (м, 3H), 2,39-2,35 (м, 4H), 1,69 (с, 2H), 1,61-1,34 (м, 2H), 1,24-0,95 (м, 1H), 0,84-0,28 (м, 1H) .	Rt=3,17 мин, m/z 487,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
14	 (S)-2-амино-1-(4-(диметиламино)пиперидин-	1E-а/N,N-диметил-пиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,35-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,15-6,14 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,02-3,85 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,38 (д, J=4,8 Гц, 3H),	Rt=1,67 мин, m/z 440,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

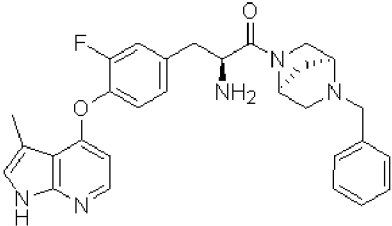
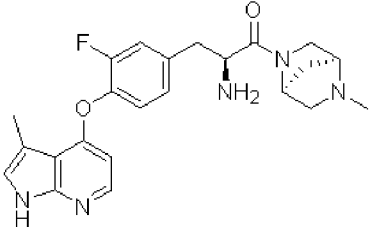
	1-ил) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3- b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он		2,31-2,20 (м, 1Н), 2,16 (с, 3Н), 2,11 (с, 3Н), 1,70-1,66 (м, 4Н), 1,38-1,13 (м, 1Н), 1,05-0,53 (м, 1Н).	
15	 (S) -2-амино-N- (3-(диметиламино) пропил) -3-(3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид	1E-a/N,N-диметил-пропан-1,3-диамин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1Н), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,85 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 7,29-7,20 (м, 2Н), 7,15-7,12 (м, 1Н), 7,12-7,06 (м, 1Н), 6,16 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 3,41-3,36 (м, 1Н), 3,12-2,99 (м, 2Н), 2,90 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1Н), 2,71 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1Н), 2,38 (д, J=0,9 Гц, 3Н), 2,12 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 2,08 (с, 6Н), 1,75 (с, 2Н), 1,51-1,41 (м, 2Н).	Rt=3,27 мин, m/z 414,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
16	 (2S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-	1E-a/рас-октагидро-пиразино-[2,1-с][1,4]-оксазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1Н), 8,01-7,97 (м, 1Н), 7,35-7,20 (м, 2Н), 7,15-7,07 (м, 2Н), 6,24-6,13 (м, 1Н), 4,42-4,14 (м, 1Н), 4,01-3,93 (м, 1Н), 3,88-3,58 (м, 3Н), 3,54-3,43 (м, 1Н), 3,11-3,00 (м, 1Н), 2,83-2,54 (м, 6Н),	Rt=1,87/1,91 мин, m/z 454,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

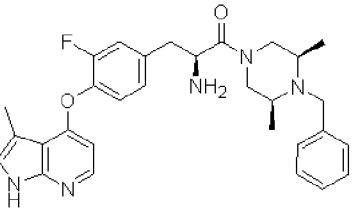
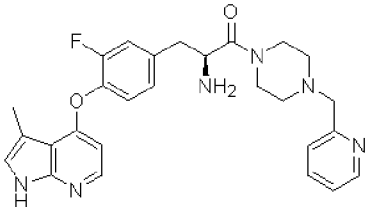
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил) пропан-1-он		2,38 (с, 3H), 2,20-1,94 (м, 3H), 1,74 (с, 2H).	
17	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил) окси) фенил) -1-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил) пропан-1-он	1E-a/(2S,6R)-1,2,6-триметилпиперазин	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,19-6,13 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 1H), 2,79-2,65 (м, 3H), 2,38 (д, J=4,1 Гц, 3H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,27-1,21 (м, 1H), 1,03-0,91 (м, 6H).	Rt=1,67 мин, m/z 440,2 [M+H]⁺ (способ 1)
18	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-	1E-a/1,2,2-триметилпиперазин	¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,14-7,13 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,15 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,52-3,37 (м,	Rt=1,69 мин, m/z 440,3 [M+H]⁺ (способ 1)

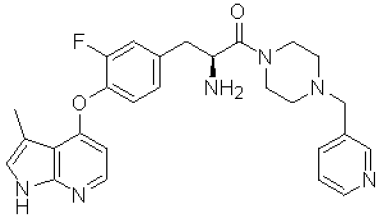
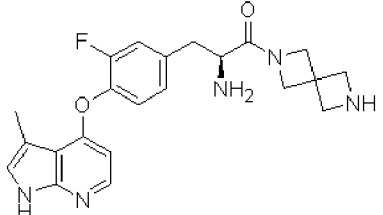
	((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 5H), 3,22 (с, 3H), 2,79 (дд, J=6,7, 13,2 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,43 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,76-1,76 (м, 2H).	
19	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/1-(2-метокси-этил)пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 5H), 3,22 (с, 3H), 2,79 (дд, J=6,7, 13,2 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,43 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,76-1,76 (м, 2H).	Rt=1,73 мин, m/z 456,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

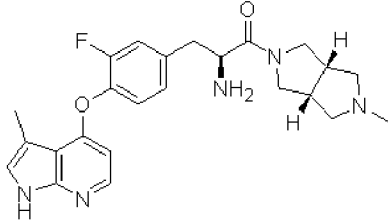
20	 (S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	1E-a/цикло-гексанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,38 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=7,3, 13,0 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,77 (д, J=1,2 Гц, 2H), 1,69-1,52 (м, 5H), 1,29-1,16 (м, 2H), 1,15-1,02 (м, 3H).	Rt=2,72 мин, m/z 411,3 [M+H] ⁺ (способ 3)
21	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропан-1-ол	1E-a/4-фенил-пиперидин-4-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,45-7,11 (м, 9H), 6,21-6,05 (м, 2H), 4,30-4,23 (м, 1H), 4,13-3,92 (м, 3H), 3,71-3,62 (м, 2H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,44-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 3H), 1,78 (с, 2H).	Rt=2,92 мин, m/z 471,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

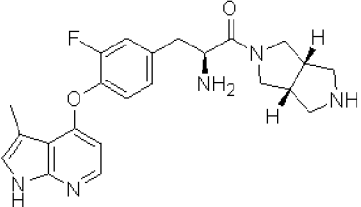
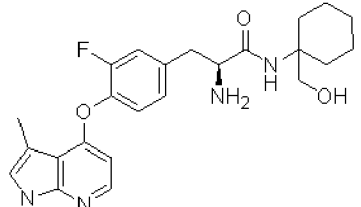
22	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-a/1-(фенил-сульфонил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 5H), 7,28 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,06 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 6,13 (дд, J=0,8, 5,4 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=5,8, 7,7 Гц, 1H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,85-2,71 (м, 3H), 2,59 (дд, J=8,0, 13,5 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,67 (с, 2H).	Rt=2,73 мин, m/z 538,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
23	 (S)-4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид	1E-a/N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,14 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,55-3,35 (м, 4H), 3,12-3,06 (м, 2H), 3,01-2,78 (м,	Rt=2,28 мин, m/z 469,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

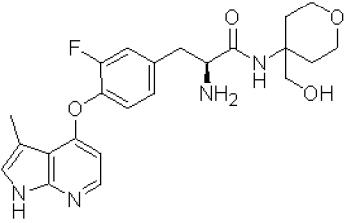
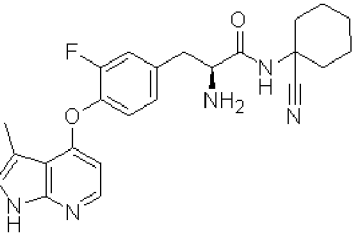
	ил) окси) фенил) пропаноил) – N,N-диметилпиперазин-1- карбоксамид		3H), 2,74 (с, 6H), 2,68 (дд, J=7,4, 13,3 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,74 (с, 2H).	
24	 (S)-2-амино-1-((1S,4S)-5- бензил-2,5- диазабицикло[2,2,1]гептан -2-ил)-3-(3-фтор-4-((3- метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/(1S,4S)- 2-бензил-2,5- диазабицикло- [2,2,1]гептан	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,00-7,91 (м, 1H), 7,38-7,11 (м, 9H), 6,14 (дд, J=3,4, 5,0 Гц, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 3,74-3,56 (м, 2H), 3,50-3,34 (м, 3H), 3,23-3,04 (м, 1H), 2,86- 2,68 (м, 3H), 2,39-2,28 (м, 3H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,50-1,38 (м, 1H).	Rt=2,00 мин, m/z 500,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- (3-метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-1-	1E-a/(1S,4S)- 2-метил-2,5- диазабицикло- [2,2,1]гептан	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,99 (дд, J=3,5, 5,4 Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,25-6,15 (м, 1H), 4,44- 4,35 (м, 1H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,37-3,33 (м, 2H), 3,15-2,98 (м, 1H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,13 (с, 2H),	Rt=1,66 мин, m/z 424,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

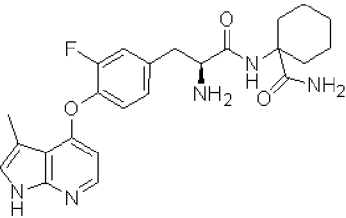
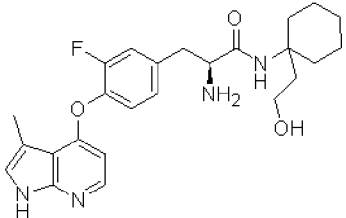
	((1S, 4S) -5-метил-2, 5- диазабицикло [2, 2, 1] гептан -2-ил) пропан-1-он		1,76-1,69 (м, 2H), 1,44-1,35 (м, 1H) .	
26	 (S) -2-амино-1- ((3S, 5R) -4- бензил-3, 5- диметилпиперазин-1-ил) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H- пирроло [2, 3-<i>b</i>] пиридин-4- ил) окси) фенил) пропан-1-он	1E-a/ (2R, 6S) - 1-бензил-2, 6- диметил- пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 11,41 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,5, 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,08 (м, 9H), 6,17 (дд, J=5,5, 10,0 Гц, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 3,99 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 3,81-3,55 (м, 3H), 2,84-2,54 (м, 3H), 2,43-2,38 (м, 4H), 2,25-2,20 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 1H), 0,98- 0,86 (м, 6H) .	Rt=2,26 мин, m/z 516,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
27	 (% э.и. н.о.) (S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2, 3- <i>b</i>] пиридин-4- ил) окси) фенил) -1- (4- (пиридин-2-	1E-a/1- (пиридин-2- илметил) - пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 11,40 (с, 1H), 8,50-8,48 (м, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,76 (dt, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 3H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,18 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,56-3,38 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,68 (дд,	Rt=1,90 мин, m/z 489,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

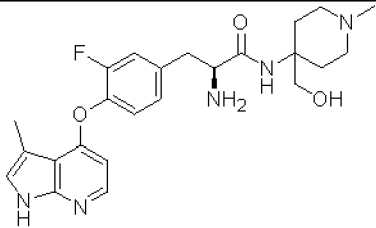
	илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		$J=7,3, 13,1$ Гц, 1H), 2,41-2,36 (м, 5H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,90-1,88 (м, 2H).	
28	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/1-(пиридин-3-илметил)-пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,47 (дд, $J=1,7, 4,7$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,69 (td, $J=1,9, 7,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=4,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=2,0, 12,0$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,10 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,50-3,45 (м, 7H), 2,80 (дд, $J=6,4, 13,2$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,3, 13,3$ Гц, 1H), 2,39 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,87 (с, 1H).	Rt=1,89 мин, m/z 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
29	 1E-a/трет-бутил 2,6-диазаспиро[3,3]-гептан-	1E-a/трет-бутил 2,6-диазаспиро[3,3]-гептан-	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,41 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,15 (д,	Rt=1,63 мин, m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

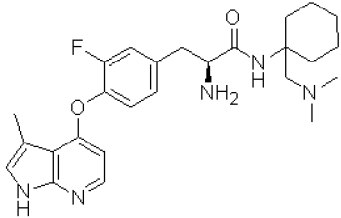
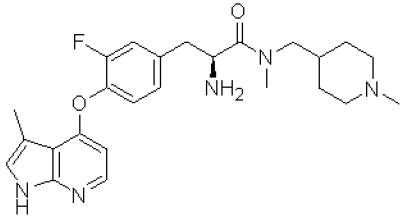
	(% э.и. н.о.) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -1-(2,6- дiazаспиро [3,3] гептан-2- ил) пропан-1-он	2-карбоксилат	J=5,1 Гц, 1H), 4,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,87 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,64 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,38 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,20-3,10 (м, 2H), 3,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,77-2,63 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,69 (с, 2H).	(способ 1)
30	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -1- ((3aR, 6aS) -5- метилгексагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2 (1H) - ил) пропан-1-он	1E- а/ (3aR, 6aS) -2- метилокта- гидропирроло- [3,4-с] пиррол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,98 (дд, J=1,2, 5,4 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=1,8, 5,0, 11,9 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,14 (дд, J=3,1, 5,2 Гц, 1H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,57-3,39 (м, 2H), 3,27-3,03 (м, 2H), 2,85-2,59 (м, 3H), 2,47-2,38 (м, 6H), 2,23-2,09 (м, 4H), 1,78 (с, 2H).	Rt=1,69 мин, m/z 438,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

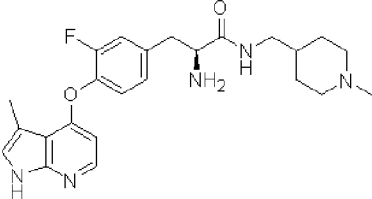
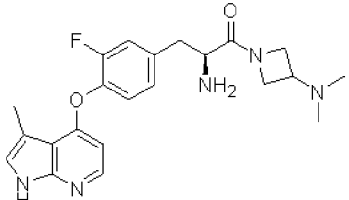
31	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он	1E-а/трет-бутил(3aR,6aS)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,20-6,11 (м, 1H), 3,80-3,55 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,19 (дд, J=4,1, 12,2 Гц, 3H), 3,11-2,95 (м, 2H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,75-2,56 (м, 4H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,38 (с, 3H).	Rt=1,71 мин, m/z 424,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
32	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-(гидроксиметил)-	1E-а/(1-аминоциклогексил)метанол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,71 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=5,1, 7,9 Гц, 1H), 3,43 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,95 (дд, J=5,3, 13,4 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,8, 13,2 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,46-1,39	Rt=2,51 мин, m/z 441,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

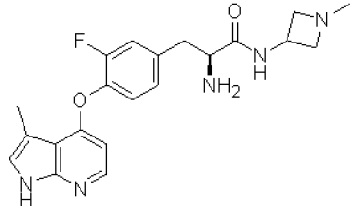
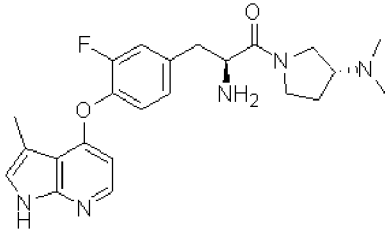
	циклогексил) пропанамид		(м, 3H), 1,34-1,14 (м, 6H).	
33	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид	1E-a/(4-амино-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,38-11,38 (м, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,32 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,74 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 4H), 3,29 (дд, J=2,5, 11,1 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=5,7, 13,5 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,8, 13,5 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 4H), 1,59-1,48 (м, 2H).	Rt=2,09 мин, m/z 443,4 [M+H] ⁺ (способ 3)
34	 (% э.и.=56%) (S)-2-амино-N-(1-	1E-a/1-амино-циклогексан-1-карбонитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=2,5, 12,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,47 (т, J=7,2 Гц, 1H),	Rt=2,59 мин, m/z 436,4 [M+H] ⁺ (способ 3)

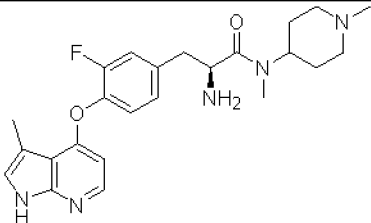
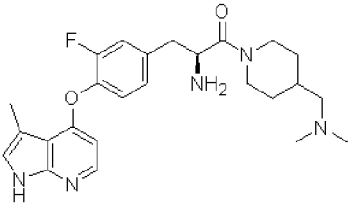
	цианоциклогексил)-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид		2,89 (дд, $J=6,1, 13,3$ Гц, 1Н), 2,77-2,66 (м, 1Н), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3Н), 2,16-2,12 (м, 2Н), 1,84 (с, 2Н), 1,66-1,22 (м, 9Н).	
35	 (S)-1-(2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамидо циклогексанкарбоксамид	1Е-а/1-амидо-циклогексан-1-карбоксамид	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1Н), 7,98 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,33 (дд, $J=1,8, 12,2$ Гц, 1Н), 7,24 (дд, $J=8,4, 8,4$ Гц, 1Н), 7,15-7,13 (м, 2Н), 6,92 (с, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,17 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 3,53 (дд, $J=5,7, 7,8$ Гц, 1Н), 2,97 (дд, $J=5,4, 13,5$ Гц, 1Н), 2,73-2,66 (м, 1Н), 2,38 (с, 3Н), 2,07-1,92 (м, 4Н), 1,64-1,56 (м, 2Н), 1,48-1,29 (м, 4Н), 1,18-1,12 (м, 2Н).	Rt=2,40 мин, m/z 454,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 3)
36	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-2-ол	1Е-а/2-(1-аминоциклогексил)этан-1-ол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,36 (с, 1Н), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 7,33 (дд, $J=1,8, 11,6$ Гц, 1Н), 7,28-7,21 (м, 2Н), 7,16-7,13 (м, 2Н), 6,17 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 4,22 (дд, $J=5,1, 5,1$ Гц, 1Н), 3,40 (дд, $J=7,3, 12,3$ Гц, 3Н), 2,95	Rt=2,59 мин, m/z 455,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 3)

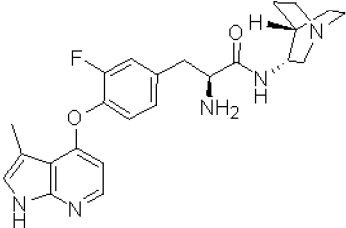
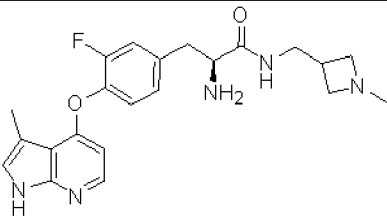
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (1- (2-гидроксиэтил) - циклогексил) пропанамид		(дд, J=5,3, 13,3 Гц, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,45-1,33 (м, 3H), 1,27-1,21 (м, 5H) .	
37	 (S)-2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -N- (4- (гидроксиметил) -1- метилпиперидин-4- ил) пропанамид	1E-a/ (4-амино-1-метил-пиперидин-4-ил) метанол	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2,0, 12,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 3,49-3,41 (м, 3H), 2,93 (дд, J=5,6, 13,5 Гц, 1H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,43-2,38 (м, 5H), 2,08 (с, 3H), 2,01-1,79 (м, 6H), 1,53-1,43 (м, 2H) .	Rt=3,03 мин, m/z 456,3 [M+H] ⁺ (способ 2)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

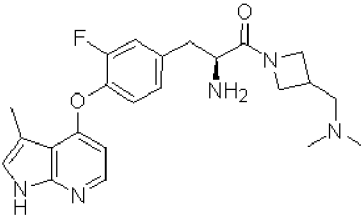
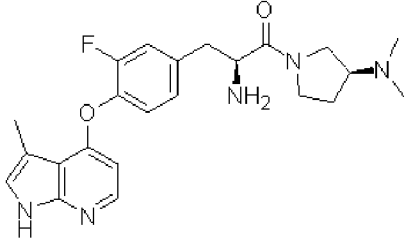
38	 (S)-2-амино-N-(1-((диметиламино)метил)циклогексил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	1E-a/1-((диметил-амино)метил)-циклогексан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,23 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=5,6, 7,7 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=5,4, 13,4 Гц, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,80-1,80 (м, 2H), 1,47-1,12 (м, 8H).	Rt=2,11 мин, m/z 468,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
39	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамид	1E-a/N-метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил)метанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,12 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,94-3,75 (м, 1H), 3,37 (дд, J=7,5, 12,9 Гц, 2H), 3,21-2,98 (м, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,68 (дд, J=6,7, 13,0 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (д, J=5,4 Гц, 3H), 1,75-1,66 (м, 3H), 1,47-1,31 (м, 3H), 1,15-0,96 (м, 2H).	Rt=1,78 мин, m/z 454,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

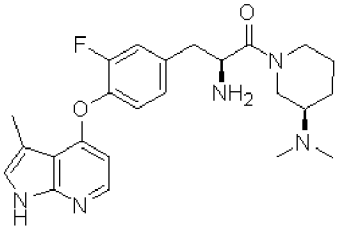
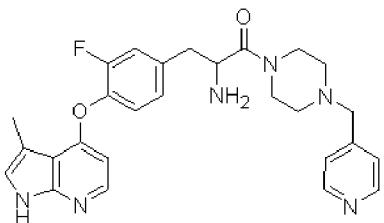
40	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамида	1E-a/(1-метил-пиперидин-4-ил)метанамина	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,14 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=1,4, 8,1 Гц, 1H), 6,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=6,6, 6,6 Гц, 1H), 3,00-2,65 (м, 7H), 2,39 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,74-1,68 (м, 3H), 1,44-1,44 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 1H), 1,07-0,97 (м, 2H).	Rt=1,69 мин, m/z 440,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
41	 (S)-2-амино-1-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/N,N-диметил-азетидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (дд, J=2,2, 5,4 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,17 (дд, J=5,3, 14,4 Гц, 1H), 4,15-3,94 (м, 1H), 3,86-3,42 (м, 4H), 3,04-2,85 (м, 1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,04 (д, J=10,4 Гц, 6H), 1,71 (с, 2H).	Rt=1,59 мин, m/z 412,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

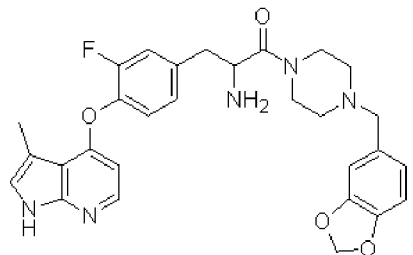
42	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пропанамид	1E-a/1-метилазетидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,44 (дд, J=6,7, 14,1 Гц, 2H), 3,36 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=5,9, 13,3 Гц, 1H), 2,78-2,66 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,81 (с, 2H).	Rt=1,60 мин, m/z 398,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
43	 (S)-2-амино-1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-ол	1E-a/(R)-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (дд, J=2,3, 5,4 Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,15 (дд, J=5,5, 8,6 Гц, 1H), 3,71-3,41 (м, 3H), 3,18-3,08 (м, 1H), 2,94-2,67 (м, 3H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,39 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,11 (д, J=3,4 Гц, 6H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 1H).	Rt=1,61 мин, m/z 426,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

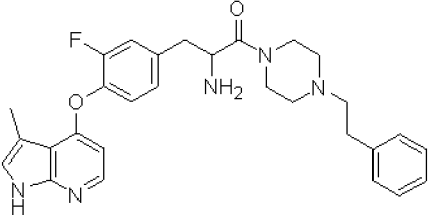
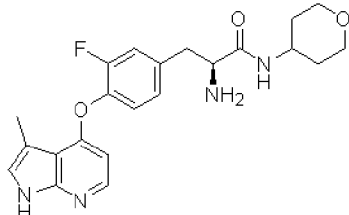
		соединение 1Е/амин		
44	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид	1Е-а/N,1-диметил-пиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,15-6,11 (м, 1H), 4,25-3,50 (м, 2H), 2,82-2,67 (м, 6H), 2,37 (с, 3H), 2,13 (д, J=1,8 Гц, 3H), 1,97-1,81 (м, 3H), 1,76-1,54 (м, 4H), 1,39-1,02 (м, 2H).	Rt=1,72 мин, m/z 440,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
45	 (S)-2-амино-1-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1Е-а/N,N-диметил-1-(пиперидин-4-ил)метанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=15,2 Гц, 1H), 3,97-3,84 (м, 2H), 2,96-2,60 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,08 (д, J=16,4 Гц, 6H), 2,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 1,75-1,56 (м, 5H), 1,09-0,29	Rt=1,80 мин, m/z 454,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

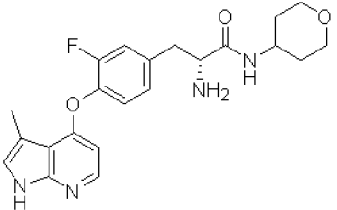
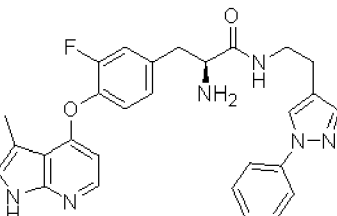
			(м, 3H) .	
46	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((R)-хинуклидин-3-ил)пропанамид	1E-a/(3R)-хинуклидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,07 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 6,15 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,44 (т, J=7,1 Гц, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,84 (дд, J=6,9, 13,2 Гц, 1H), 2,76-2,62 (м, 5H), 2,40-2,32 (м, 5H), 1,58-1,43 (м, 4H), 1,24-1,16 (м, 2H) .	Rt=1,84 мин, m/z 438,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
47	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((1-метилазетидин-3-ил)метанамин	1E-a/(1-метилазетидин-3-ил)метанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,08 (дд, J=1,3, 8,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,42-3,06 (м, 6H), 2,93-2,69 (м, 5H), 2,39-2,30 (м, 4H), 2,13 (с, 3H) .	Rt=1,70 мин, m/z 412,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

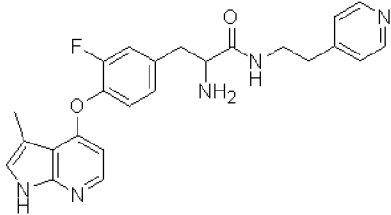
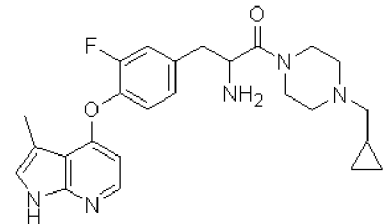
	метилазетидин-3-ил) метил) пропанамид			
48	 (S)-2-амино-1-(3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/3-(азетидин-3-ил)-N,N-диметил-метанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,14 (дд, J=2,5, 5,4 Гц, 1H), 4,15-3,41 (м, 4H), 3,30-3,11 (м, 1H), 2,80-2,58 (м, 3H), 2,43-2,35 (с, 4H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,08 (д, J=18,4 Гц, 6H), 1,76-1,76 (м, 2H).	Rt=1,68 мин, m/z 426,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
49	 (S)-2-амино-1-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/(S)-N,N-диметил-пирролидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,4, 10,4 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,21-6,10 (м, 1H), 3,80-3,63 (м, 2H), 3,56-3,40 (м, 1H), 3,23-2,92 (м, 2H), 2,81-2,59 (м, 3H), 2,44-2,31 (м, 4H), 2,12 (д, J=2,3 Гц, 6H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,72-1,39 (м,	Rt=1,69 мин, m/z 426,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

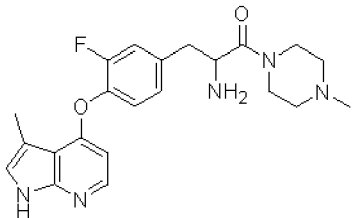
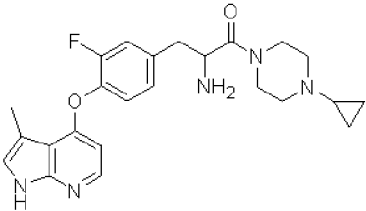
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он		2H) .	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
50	 (S)-2-амино-1-((R)-3-диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-a/(R)-N,N-диметил-пиперидин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,0, 5,0 Гц, 1H), 7,36-7,07 (м, 4H), 6,14 (дд, J=6,2, 6,2 Гц, 1H), 4,36-4,16 (м, 1H), 3,99-3,72 (м, 2H), 2,92-2,61 (м, 4H), 2,38 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,17 (д, J=20,3 Гц, 6H), 1,80-1,63 (м, 4H), 1,46-0,98 (м, 3H).	Rt=1,78 мин, m/z 440,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
51	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-	1E-b/1-(пиридин-4-илметил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,52-8,50 (м, 2H), 7,98 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 3H), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H),	Rt=1,86 мин, m/z 489,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

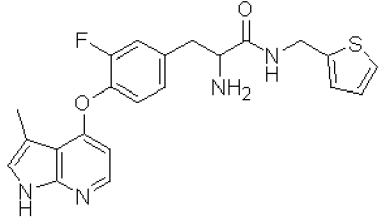
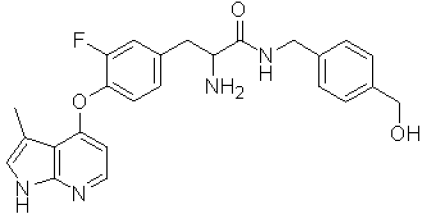
	метил-1Н-пирроло [2,3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -1- (4- (пиридин-4- илметил) пиперазин-1- ил) пропан-1-он		3,51-3,47 (м, 6Н), 2,80 (дд, J=6,4, 13,1 Гц, 1Н), 2,67 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1Н), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,38-2,33 (м, 2Н), 2,23-2,18 (м, 1Н), 2,11-2,03 (м, 1Н), 1,78-1,74 (м, 2Н).	
52	 2-амино-1-(4- (бензо[d][1,3]диоксол-5- илметил) пиперазин-1-ил)-3- (3-фтор-4-((3-метил-1Н- пирроло [2,3-б] пиридин-4- ил) окси) фенил) пропан-1-он	1Е-б/1- (бензо[d][1,3] -диоксол-5- илметил) - пиперазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1Н), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=2,1, 11,9 Гц, 1Н), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 7,16-7,12 (м, 1Н), 7,10 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1Н), 6,84 (дд, J=3,1, 4,7 Гц, 2Н), 6,72 (дд, J=1,5, 7,9 Гц, 1Н), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 5,98 (с, 2Н), 3,93 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 3,36-3,33 (м, 6Н), 2,79 (дд, J=6,4, 13,1 Гц, 1Н), 2,68 (дд, J=6,8, 12,9 Гц, 1Н), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,36-2,26 (м, 2Н), 2,21-2,12 (м, 1Н), 2,05-1,96 (м, 1Н), 1,77 (с, 2Н).	Rt=2,09 мин, m/z 532,4 [M+H] ⁺ (способ 1)

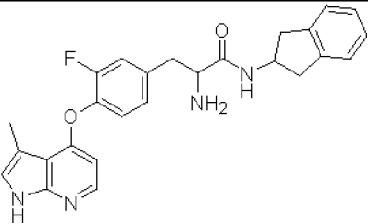
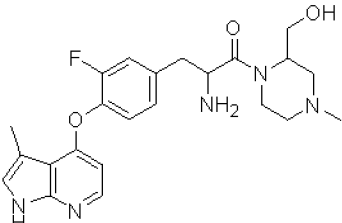
53	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-фенетилпиперазин-1-ил) пропан-1-он	1E-b/1-фенетил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1Н), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,33-7,09 (м, 9Н), 6,15 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 3,96 (т, J=6,9 Гц, 1Н), 3,59-3,51 (м, 1Н), 3,42-3,36 (м, 3Н), 2,80 (дд, J=6,8, 13,1 Гц, 1Н), 2,75-2,65 (м, 3Н), 2,49-2,39 (м, 4Н), 2,34 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,27-2,17 (м, 1Н), 2,09-1,98 (м, 1Н), 1,76 (с, 2Н).	Rt=2,17 мин, m/z 502,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
54	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пропанамид	1E-a/тетра-гидро-2Н-пиран-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1Н), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,29-7,20 (м, 2Н), 7,16-7,12 (м, 1Н), 7,11-7,06 (м, 1Н), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 3,83-3,71 (м, 3Н), 3,43-3,37 (м, 1Н), 3,37-3,35 (м, 1Н), 2,88 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1Н), 2,73 (дд, J=7,5, 13,1 Гц, 1Н), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,17 (с, 2Н), 1,66-1,56 (м, 2Н), 1,44-1,22 (м, 3Н).	Rt=2,20 мин, m/z 413,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

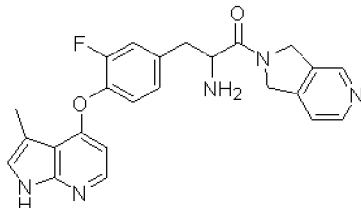
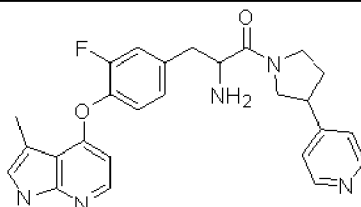
55	 (Выделенный с помощью хиральной ВЭЖХ, метод А) (R)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид	1E- b/тетрагидро- 2H-пиран-4- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 2H), 2,88 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,5, 13,3 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,09 (с, 2H), 1,66-1,56 (м, 2H), 1,44-1,22 (м, 3H).	Rt=2,17 мин, m/z 413,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
56	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)пропанамид	1E-a/2-(1- фенил-1H- пиразол-4- ил)этан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=5,3, 7,9 Гц, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,94 (дд, J=5,2, 13,4 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=8,0, 13,5 Гц, 1H), 2,61 (т,	Rt=2,70 мин, m/z 499,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

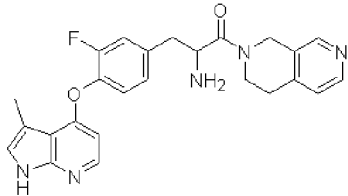
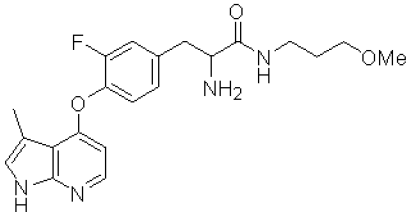
			$J=7,2$ Гц, 2H), 2,37 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,81 (с, 2H).	
57	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид	1E-b/2-(пиридин-4-ил)этан-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,46-8,44 (м, 2H), 8,01-7,93 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 4H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,16 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,41-3,36 (м, 3H), 2,90 (дд, $J=5,3$, 13,3 Гц, 1H), 2,70 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,65 (дд, $J=8,2$, 13,2 Гц, 1H), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,96 (с, 2H).	$R_t=1,81$ мин, m/z 434,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
58	 2-амино-1-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)этан-1-амин	1E-b/1-(циклопропилметил)-пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=1,9$, 11,7 Гц, 1H), 7,25 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,96 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 1H), 2,79 (дд, $J=6,8$, 13,1 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=6,9$,	$R_t=1,78$ мин, m/z 452,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

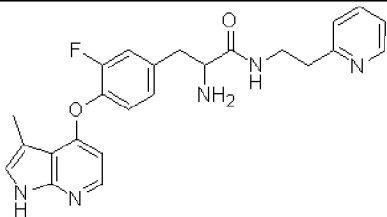
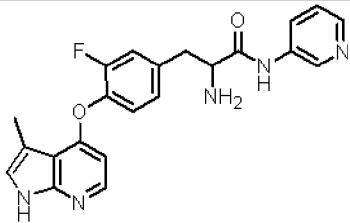
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он		12,9 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,19-2,10 (м, 3H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,73 (с, 2H), 0,84-0,75 (м, 1H), 0,48-0,42 (м, 2H), 0,07-0,01 (м, 2H).	
59	 2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси) фенил) -1-(4-метилпиперазин-1-ил) пропан-1-он	1E-b/1-метил-пиперазин	¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,31 (дд, J=2,0, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,95 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 3H), 2,79 (дд, J=6,6, 13,1 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,1, 13,1 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,75-1,72 (м, 2H).	Rt=1,60 мин, m/z 412,2 [M+H]⁺ (способ 1)
60	 2-амино-1-(4-	1E-b/1-циклопропил-пиперазин	¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,0, 11,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H),	Rt=1,87 мин, m/z 438,3 [M+H]⁺ (способ 1)

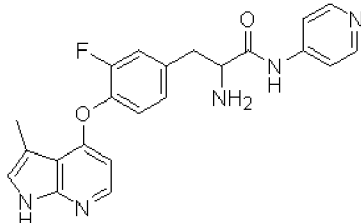
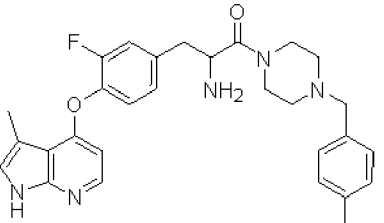
	циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 3,95 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,41-3,24 (м, 5H), 2,80 (дд, $J=6,8$, 13,1 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=7,1$, 13,2 Гц, 1H), 2,37 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,73 (с, 2H), 1,57-1,50 (м, 1H), 0,44-0,37 (м, 2H), 0,31 (м, 2H).	
61	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тиофен-2-илметил)пропанамид	1E-b/тиофен-2-илметанамин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,38 (шир. с, 1H), 8,52 (шир. с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,02-7,41 (м, 5H), 6,93 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 6,16 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=8,2$, 5,9 Гц, 2H), 3,44-3,67 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,75 (дд, $J=13,5$, 8,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H).	Rt=2,46 мин, m/z 425,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
62	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-	1E-b/(4-(аминометил)-фенил)метанол	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,36-8,26 (м, 1H), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 4H), 7,15-7,07 (м, 4H), 6,16 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,11-5,11 (м, 1H),	Rt=2,18 мин, m/z 449,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

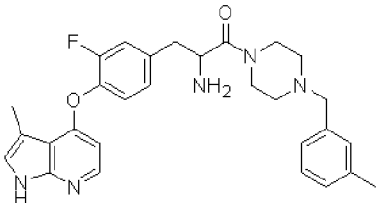
	метил-1Н-пирроло [2, 3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -N- (4- (гидроксиметил) - бензил) пропанамид		4,44 (с, 2Н), 4,32-4,18 (м, 2Н), 3,49 (дд, J=5,8, 7,7Гц, 1Н), 2,96 (дд, J=5,7, 13,3Гц, 1Н), 2,74 (дд, J=8,1, 13,1Гц, 1Н), 2,40 (д, J=1,0Гц, 3Н).	
63	 2-амино-N-(2,3-дигидро-1Н- инден-2-ил) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) пропанамид	1E-b/2,3- дигидро-1Н- инден-2-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (шир. с, 1Н), 8,21 (д, J=7,0Гц, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,95 (д, J=5,7Гц, 1Н), 6,97-7,33 (м, 8Н), 6,16 (д, J=5,7Гц, 1Н), 4,34-4,63 (м, 1Н), 3,55 (м, 1Н), 3,15 (м, 2Н), 2,78 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н).	Rt=2,71 мин, m/z 445,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
64	 2-амино-3- (3-фтор-4- ((3- метил-1Н-пирроло [2, 3- b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -1- (2-	1E-b/(4-метил- пиперазин-2- ил) метанол	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,50 (шир. с, 1 Н), 10,07-11,04 (м, 1 Н), 8,32 (шир. с, 3 Н), 8,03 (д, J=5,3 Гц, 1 Н), 7,03-7,61 (м, 4 Н), 6,28 (м, 1 Н), 2,64-4,92 (м, 15 Н), 2,39 (шир. с, 3 Н).	Rt=1,58 мин, m/z 442,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

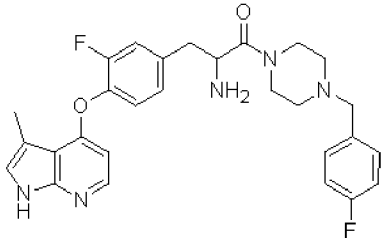
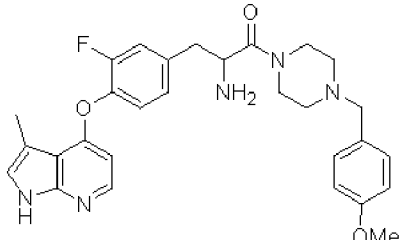
	(гидроксиметил) - 4-метилпиперазин-1-ил) пропан-1-он			
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	¹ Н ЯМР	ЖХ-МС
65	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пропан-1-он	1Е-b/2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,59 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 5,95 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,07-5,01 (м, 1H), 4,78-4,59 (м, 3H), 3,81-3,75 (м, 1H), 2,91 (дд, J=6,2, 13,2 Гц, 1H), 2,74 (дд, J=7,9, 13,3 Гц, 1H), 2,35 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,83 (с, 2H).	Rt=1,96 мин, m/z 432,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
66	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-	1Е-b/rac-4-(пирролидин-3-ил)пиридин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,53-8,49 (м, 1H), 8,48-8,42 (м, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,75-7,55 (м, 1H), 7,39-7,12 (м, 5H), 6,16-6,08 (м, 1H), 3,93-3,37 (м, 4H), 3,29-3,10 (м, 2H), 2,90-	Rt=1,97 мин, m/z 460,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

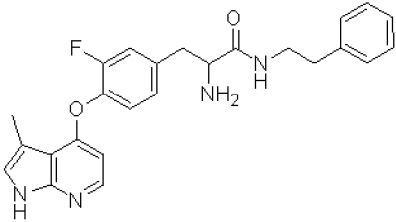
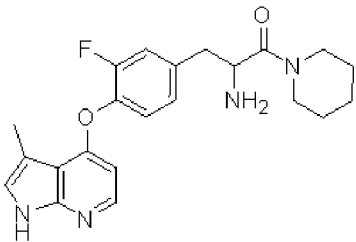
	метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он		2,81 (м, 1H), 2,74-2,66 (м, 1H), 2,38-2,36 (м, 3H), 2,32-2,18 (м, 1H), 2,08-1,65 (м, 3H).	
67	 2-амино-1-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-b/1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,44-8,28 (м, 2H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 4H), 6,10-6,01 (м, 1H), 4,80-4,58 (м, 2H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,69-3,50 (м, 1H), 2,92-2,62 (м, 4H), 2,37 (д, J=2,4 Гц, 3H), 1,85 (с, 2H).	Rt=1,82 мин, m/z 446,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
68	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-	1E-b/3-метоксипропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,24 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,20	Rt=2,21 мин, m/z 401,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

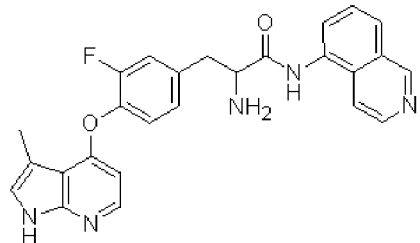
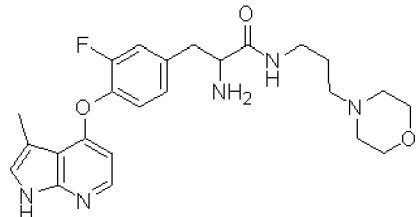
	метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(3-метоксипропил)пропанамид		(с, 3H), 3,18-3,02 (м, 4H), 2,91 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,62-1,53 (м, 2H).	
69	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)пропанамид	1E-b/2-(пиридин-2-ил)этан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,49 (дд, J=2,1, 5,3 Гц, 1H), 8,05 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,69 (dt, J=1,9, 7,7 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 4H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,16 (дд, J=0,8, 5,4 Гц, 1H), 3,48-3,37 (м, 3H), 2,93 (дд, J=5,3, 13,4 Гц, 1H), 2,83 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,70 (дд, J=8,1, 13,7 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H).	Rt=1,92 мин, m/z 434,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
70	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-	1E-b/пиридин-3-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,76-8,75 (м, 1H), 8,26 (дд, J=1,5, 4,7 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,94 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,23 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,63 (дд,	Rt=2,05 мин, m/z 406,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

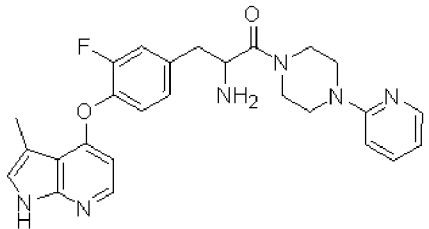
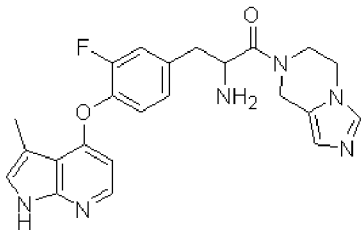
	б] пиридин-4- ил) окси) фенил) -N- (пиридин-3-ил) пропанамида		$J=5,7, 7,9$ Гц, 1H), 3,03 (дд, $J=5,6, 13,4$ Гц, 1H), 2,82 (дд, $J=8,0, 13,4$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J=1,0$ Гц, 3H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
71	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(пиридин-4-ил)пропанамида	1Е-б/пиридин-4-амин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 2H), 7,94 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=1,8, 11,9$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,07 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,63 (дд, $J=5,7, 8,0$ Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=5,6, 13,4$ Гц, 1H), 2,81 (дд, $J=8,1, 13,4$ Гц, 1H), 2,36 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), NH и NH ₂ не наблюдались.	Rt=1,81 мин, m/z 406,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
72		1Е-б/1-(4-метил-бензил)-пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,31 (дд, $J=1,7, 11,9$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 6H), 6,16 (дд, $J=0,7, 5,4$ Гц, 1H), 3,93	Rt=2,22 мин, m/z 502,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

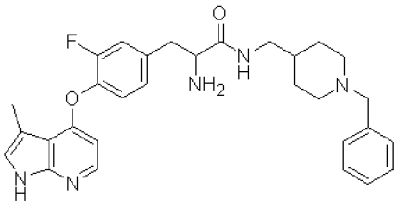
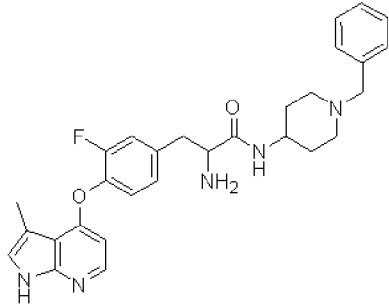
	2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он		(т, J=6,9 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 6H), 2,79 (дд, J=6,5, 13,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,2, 13,2 Гц, 1H), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,75 (с, 2H).	
73	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метилбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/1-(3-метилбензил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33-7,04 (м, 8H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,56-3,34 (м, 6H), 2,79 (дд, J=6,5, 13,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,98 (т, J=7,5 Гц, 1H), 1,73 (с, 2H).	Rt=2,25 мин, m/z 502,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

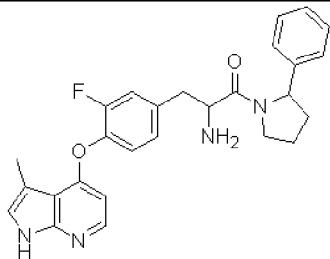
74	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/1-(4-фторбензил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 4H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,55-3,37 (м, 6H), 2,79 (дд, J=6,4, 13,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,3, 13,1 Гц, 1H), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,19-2,13 (м, 1H), 2,06-1,76 (м, 3H).	Rt=2,18 мин, m/z 506,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
75	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/1-(4-метоксибензил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33-7,08 (м, 6H), 6,87 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,54-3,34 (м, 6H), 2,79 (дд, J=6,5, 13,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1H), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,36-2,30 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,71 (с, 2H).	Rt=2,12 мин, m/z 518,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

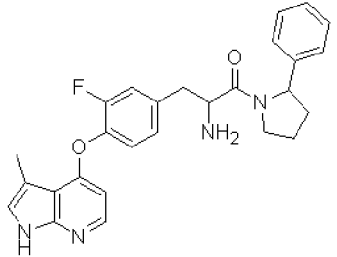
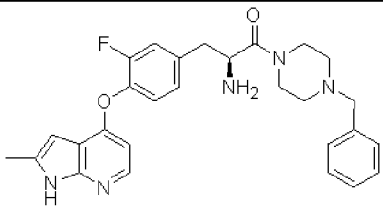
76	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенетилпропанамид	1E-b/2-фенилэтан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,30-7,06 (м, 9H), 6,17-6,15 (м, 1H), 3,39 (дд, J=5,4, 7,8 Гц, 1H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,91 (дд, J=5,3, 13,4 Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 3H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,76 (с, 2H).	Rt=2,73 мин, m/z 433,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
77	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-фенил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/пиперидин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,8, 11,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,14 (дд, J=0,8, 5,4 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 3H), 2,80 (дд, J=6,3, 13,2 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1H), 2,38 (д, J=0,9 Гц,	Rt=2,48 мин, m/z 397,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

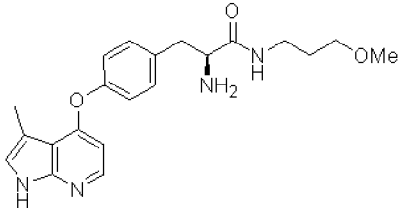
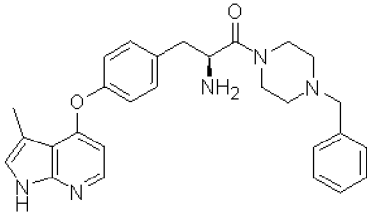
			3H), 1,74 (с, 2H), 1,58-1,42 (м, 4H), 1,37-1,28 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 1H).	
78	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(изохинолин-5-ил)пропанамид	1E- b/изохинолин- 5-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,9 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=1,6, 11,9 Гц, 1H), 7,29-7,13 (м, 3H), 6,06 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,85 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=5,5, 13,6 Гц, 1H), 2,93 (дд, J=7,7, 13,4 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), NH и NH ₂ не наблюдались.	Rt=2,09 мин, m/z 456,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
79	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4-	1E-b/3- морфолино- пропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,89 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,56-3,51 (м, 4H), 3,39 (дд, J=5,7, 7,4 Гц, 1H), 3,11-3,03 (м, 2H), 2,91 (дд, J=5,6, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (дд,	Rt=1,73 мин, m/z 456,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

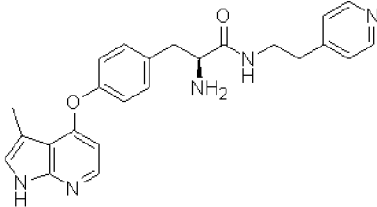
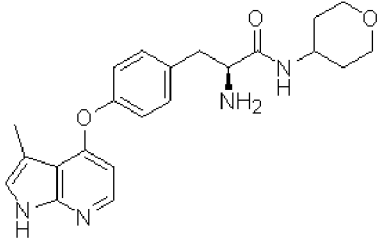
	ил) окси) фенил) -N- (3-морфолинопропил) -пропанамид		$J=7,3, 13,2$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,32-2,25 (м, 4H), 2,21 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,84 (с, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H).	
80	 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-b/1-(пиридин-2-ил)пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 8,12 (дд, $J=1,3, 4,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=1,9, 11,9$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,83 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=5,0, 6,6$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,65-3,46 (м, 6H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,84 (дд, $J=6,5, 13,1$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=7,3, 13,2$ Гц, 1H), 2,33 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,77 (с, 2H).	Rt=2,04 мин, m/z 475,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
81		1E-b/5,6,7,8-тетра-гидроимидазо-[1,5-a]пиразин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,23-7,07 (м, 3H), 6,74 (м, 1H), 6,09 (м, 1H), 4,88-4,55 (м, 2H), 4,14-3,75	Rt=1,66 мин, m/z 435,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

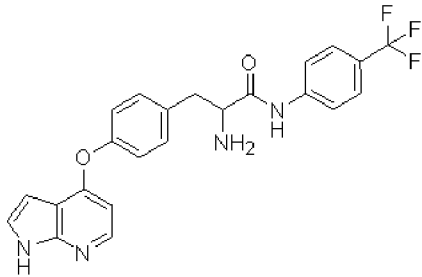
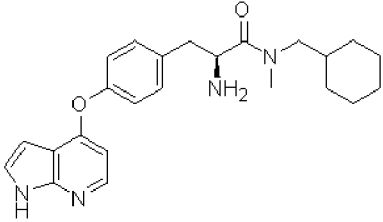
	2-амино-1-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8Н)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		(м, 5Н), 2,92-2,79 (м, 1Н), 2,74-2,66 (м, 1Н), 2,37 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 1,78 (br s, 2Н).	
82	 2-амино-N-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	1Е-б/(1-бензилпиперидин-4-ил)метанамин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1Н), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,81 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 7,32-7,18 (м, 6Н), 7,14-7,06 (м, 2Н), 6,14 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 3,42 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 3,39 (с, 2Н), 3,01-2,82 (м, 3Н), 2,76-2,68 (м, 3Н), 2,37 (д, J=1 Гц, 3Н), 1,86-1,76 (м, 4Н), 1,49-1,44 (м, 2Н), 1,33-1,23 (м, 1Н), 1,11-0,99 (м, 2Н).	Rt=2,10 мин, m/z 516,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
83		1Е-б/1-бензилпиперидин-4-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1Н), 7,94 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,32-7,19 (м, 6Н), 7,13-7,05 (м, 2Н), 6,14 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 3,58-3,47 (м, 1Н), 3,43 (с, 2Н), 3,38 (т, J=6,8	Rt=2,08 мин, m/z 502,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

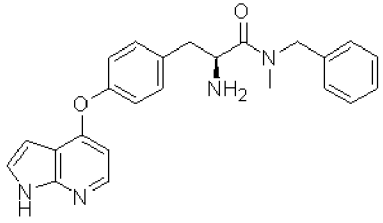
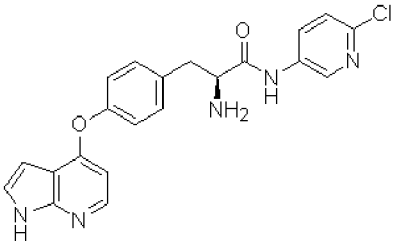
	2-амино-N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид		Гц, 2Н), 2,86 (дд, $J=6,1, 13,2$ Гц, 1Н), 2,75-2,63 (м, 3Н), 2,37 (д, $J=0,9$ Гц, 3Н), 2,04-1,95 (м, 2Н), 1,77 (с, 2Н), 1,67-1,55 (м, 2Н), 1,45-1,25 (м, 2Н).	
84	 Первый элюируемый рас-диастереоизомер (диастереоизомер А) 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-он	1 <i>E</i> - <i>b</i> /rac-2-фенил-пирролидин	Диастереоизомер А ^1H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО) δ 11,41 (с, 1Н), 8,00-7,96 (м, 1Н), 7,39-7,03 (м, 7Н), 6,95-6,92 (м, 1Н), 6,17-6,15 (м, 1Н), 5,10-4,69 (м, 1Н), 4,02-3,83 (м, 1Н), 3,82-3,53 (м, 2Н), 3,50-3,24 (м, 1Н), 3,04-2,78 (м, 1Н), 2,72-2,61 (м, 1Н), 2,42-2,38 (м, 3Н), 2,25-2,01 (м, 2Н), 1,91-1,67 (м, 4Н).	$R_t=2,87$ мин, m/z 459,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

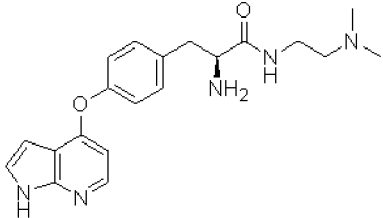
85	 Второй элюируемый рас- диастереоизомер (Диастереоизомер В) 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол	1E-b/rac-2-фенил-пирролидин	Диастереоизомер В ¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,38-6,99 (м, 7H), 6,52-6,46 (м, 1H), 6,15-6,08 (м, 1H), 5,29-4,99 (м, 1H), 3,89-3,75 (м, 1H), 3,67-3,52 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,86 (дд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,6, 13,2 Гц, 1H), 2,40-2,36 (м, 5H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,84-1,67 (м, 4H).	Rt=2,93 мин, m/z 459,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
86	 (% э.и.=79%) (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-	1E-c/1-бензил-пиперазин	¹H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,59 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 6H), 7,08 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 6,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,48-3,42 (м, 4H), 3,39-3,25 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,4, 13,1 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H),	Rt=2,09 мин, m/z 488,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

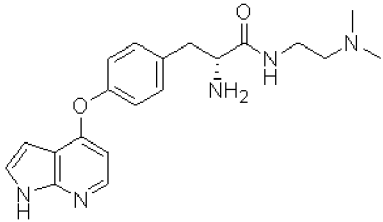
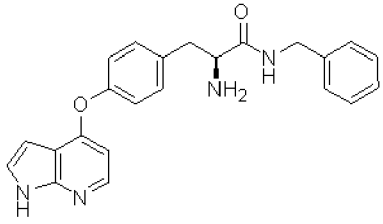
	ил) окси) фенил) пропан-1-он		2,33-2,28 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,71 (с, 2H).	
87	 (S)-2-амино-N-(3-метоксипропил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	1E-d/3-метокси-пропан-1-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,82 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,24 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,25 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,16-3,01 (м, 2H), 2,89 (дд, J=5,6, 13,3 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H), 2,33-2,33 (м, 3H), 1,72-1,72 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 2H).	Rt=2,08 мин, m/z 383,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
88	 (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-d/1-бензил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 7H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,06 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,24 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,91 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,27 (д, J=3,1 Гц, 1H), 2,77 (дд,	Rt=1,94 мин, m/z 470,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

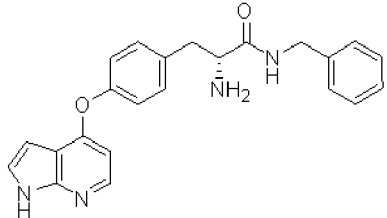
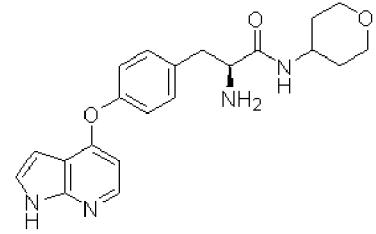
	ил) окси) фенил) пропан-1-он		$J=7,0, 13,0$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=6,9, 13,0$ Гц, 1H), 2,34 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,33-2,26 (м, 2H), 2,18-2,14 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,70 (с, 2H).	
89	 (S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамида	1E-d/2-(пиридин-4-ил)этан-1-амин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 8,45 (дд, $J=1,6, 4,4$ Гц, 2H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 4H), 7,14-7,09 (м, 1H), 7,06 (д, $J=18,2$ Гц, 2H), 6,24 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,41-3,30 (м, 2H), 2,88 (дд, $J=5,3, 13,3$ Гц, 1H), 2,71 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,64 (дд, $J=7,2, 13,5$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 2H).	Rt=1,67 мин, m/z 416,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
90	 (S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-	1E-d/тетрагидро-2H-пиран-4-амин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,35 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,24 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,83-3,69 (м, 3H), 3,42-3,38 (м, 3H), 2,86 (дд, $J=6,2, 13,2$ Гц, 1H), 2,69 (дд, $J=7,5,$	Rt=2,06 мин, m/z 395,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

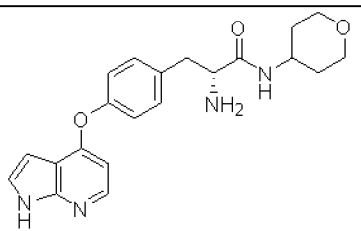
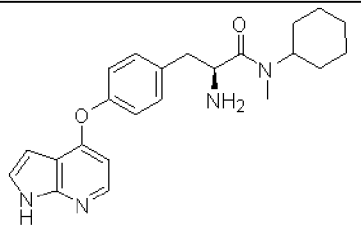
	ил) окси) фенил) -N- (тетрагидро-2H-пиран-4- ил) пропанамид		13,3 Гц, 1H), 2,32 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,66-1,54 (м, 2H), 1,43-1,22 (м, 2H).	
91	 Полная рацемизация произошла в процессе синтеза 3-(4-((1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил) окси) фенил) -2-амино- N-(4-(трифторметил) - фенил) пропанамид	1E-f/4- (трифтор- метил) анилин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,69 (с, 1H), 8,02 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=2,6, 3,3 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,32 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=2,0, 3,5 Гц, 1H), 3,63 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=5,9, 13,4 Гц, 1H), 2,82 (дд, J=7,7, 13,4 Гц, 1H).	Rt=2,78 мин, m/z 441,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
92	 (S)-3-(4-((1H- пирроло[2,3-b] пиридин-4-	1E- е/циклогексил- N-метил- метанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,27 (дд, J=8,6, 16,0 Гц, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,38-6,35 (м, 1H), 6,19-6,16 (м, 1H), 3,89-3,77 (2 x t, 1H), 3,23	Rt=2,80 мин, m/z 407,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

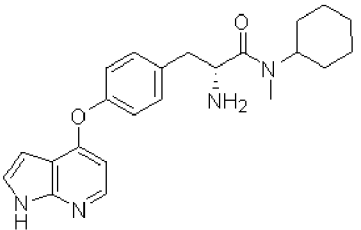
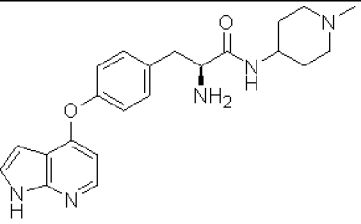
	ил) окси) фенил) -2-амино- N- (циклогексилметил) -N- метилпропанамид		(дд, $J=7,2, 13,0$ Гц, 1H), 2,99- 2,92 (м, 1H), 2,88 и 2,77 (2 x s, 3H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,71-2,61 (м, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,62-1,42 (м, 6H), 1,19-1,02 (м, 3H), 0,96- 0,75 (м, 2H).	
93	 (S)-3-(4-((1H- пирроло[2,3-b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -2-амино- N-бензил-N- метилпропанамид	1E-e/N-метил- 1-фенил- метанами́н	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,35- 7,19 (м, 6H), 7,14-7,03 (м, 4H), 6,40-6,34 (м, 1H), 6,20-6,17 (м, 1H), 4,61-4,29 (м, 2H), 4,03-3,82 (2 x t, 1H), 2,87 (дд, $J=7,0, 13,1$ Гц, 1H), 2,82-2,77 (2 x s, 3H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,35 (с, 2H).	Rt=2,49 мин, m/z 401,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
94	 (S)-3-(4-((1H- пирроло[2,3-b] пиридин-4- ил) окси) фенил) -2-амино-	1E-e/6- хлорпиридин-3- амин	^1H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,70 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J=2,8, 8,7$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,29 (дд, $J=2,6, 3,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,32 (д, $J=5,4$	Rt=2,70 мин, m/z 408,2 [M+H] ⁺ (способ 3)

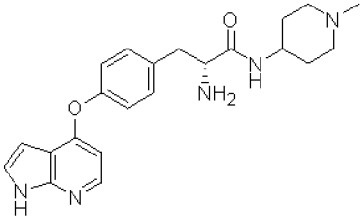
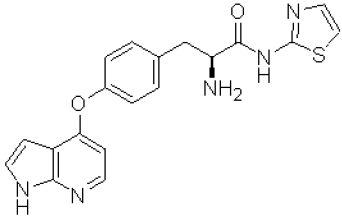
	N- (6-хлорпиридин-3-ил) пропанамид		Гц, 1H), 6,14 (дд, J=2,0, 3,4 Гц, 1H), 3,62 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=5,9, 13,3 Гц, 1H), 2,82 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	¹ Н ЯМР	ЖХ-МС
95	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(2-(диметиламино)этил)-пропанамид	1Е-е/N,N-диметилэтан-1,2-диамин	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,4, 3,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=5,2, 7,9 Гц, 1H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,93 (дд, J=5,2, 13,3 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,9, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,76 (с, 2H).	Rt=2,89 мин, m/z 368,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

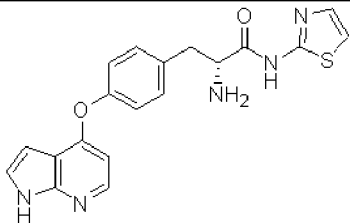
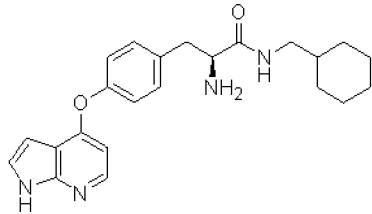
96	 (R)-3-(4-((1H- пирроло[2,3-<i>b</i>] пиридин-4- ил)окси)фенил)-2-амино- N-(2- (диметиламино)этил)пропа намид	1E-g/N,N- диметилэтан- 1,2-диамин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=5,2, 7,9 Гц, 1H), 3,17-3,09 (м, 2H), 2,93 (дд, J=5,2, 13,4 Гц, 1H), 2,66 (дд, J=8,0, 13,3 Гц, 1H), 2,23 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,75 (с, 2H).	Rt=2,91 мин, m/z 368,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
97	 (S)-3-(4-((1H- пирроло[2,3-<i>b</i>] пиридин-4- ил)окси)фенил)-2-амино- N-бензилпропанамид	1E-e/бензил- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,33 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 7H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 4,34-4,20 (м, 2H), 3,47 (дд, J=5,8, 7,5 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,8, 13,4 Гц, 1H), 1,77 (с, 2H).	Rt=2,32 мин, m/z 387,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

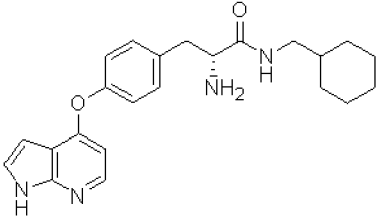
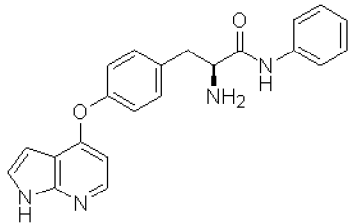
		соединение 1Е/амин		
98	 (R)-3-(4-((1H- пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-2- амино-N- бензилпропанамида	1Е- g/бензиламин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,32 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 7H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 3,47 (дд, J=5,8, 7,5 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=5,6, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,7, 13,3 Гц, 1H), 1,77 (с, 2H).	Rt=2,33 мин, m/z 387,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
99	 (S)-3-(4-((1H- пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-2- амино-N-(тетрагидро- 2H-пиран-4-	1Е- е/тетрагидро- 2H-пиран-4- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,4, 3,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,38 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,22-6,18 (м, 1H), 3,83-3,71 (м, 3H), 3,39-3,28 (м, 3H), 2,87 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1H), 1,71 (с, 2H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,43-1,26 (м, 2H).	Rt=1,85 мин, m/z 381,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

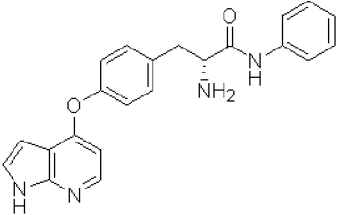
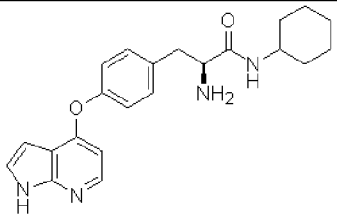
	ил) пропанамида			
100	 (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-2- амино-N-(тетрагидро- 2H-пиран-4- ил)пропанамида	1E- g/тетрагидро- 2H-пиран-4- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,38 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21-6,19 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 3H), 3,40-3,27 (м, 3H), 2,87 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,1, 13,0 Гц, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,66-1,56 (м, 2H), 1,43-1,26 (м, 2H).	Rt=1,86 мин, m/z 381,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
101	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-2- амино-N-метилцикло- гексан-1-ил)пропанамида	1E-e/N- метилциклогексан- амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,37-6,34 (м, 1H), 6,22-6,18 (м, 1H), 4,30-4,16 и 3,56-3,45 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,66-	Rt=2,50 мин, m/z 393,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

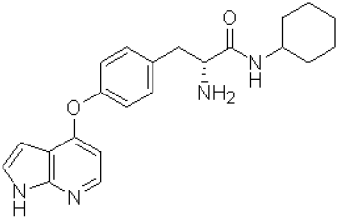
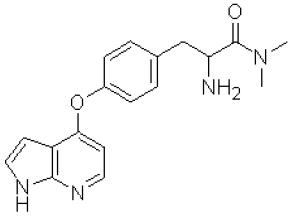
	ил) окси) фенил) -2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид		2,73 (м, 1H), 2,64 и 2,65 (с, 3H), 1,72 (с, 2H), 1,66-1,56 (м, 4H), 1,49-1,00 (м, 6H).	
102	 (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид	1E-g/N-метилциклогексан-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,38-6,33 (м, 1H), 6,22-6,18 (м, 1H), 4,29-4,17 и 3,56-3,45 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,65-2,72 (м, 1H), 2,64-2,66 (с, 3H), 1,72 (с, 2H), 1,66-1,56 (м, 4H), 1,49-1,00 (м, 6H).	Rt=2,51 мин, m/z 393,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
103	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-амин	1E-e/1-метилпиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,4, 3,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=1,8, 3,4 Гц, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,37 (т, J=6,6 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=5,9, 13,3 Гц, 1H), 2,72-2,58	Rt=2,91 мин, m/z 394,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

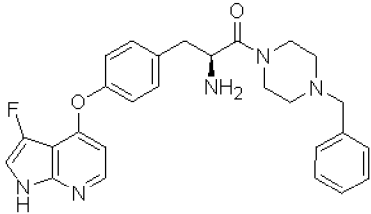
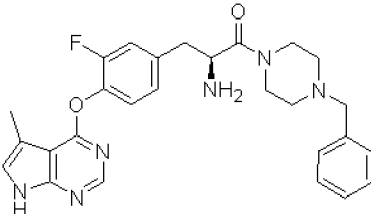
	метилпиперидин-4-ил) пропанамид		(м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,65-1,57 (м, 2H), 1,42-1,25 (м, 2H).	
104	 (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид	1E-g/1-метил-пиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,73-11,68 (м, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,37 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,72-2,59 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,71 (с, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,42-1,25 (м, 2H).	Rt=2,91 мин, m/z 394,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
105	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-	1E-e/2-амино-тиазол	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,69 (с, 1H), 8,04 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 3H), 7,21 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,14 (дд, J=1,8, 3,4 Гц, 1H), 5,27-5,27 (м, 3H), 3,74 (дд, J=6,1, 7,9 Гц, 1H), 2,99 (дд,	Rt=2,00 мин, m/z 380,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

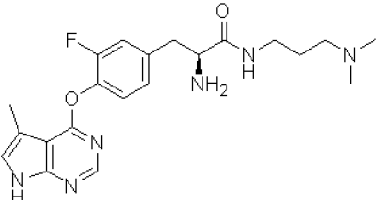
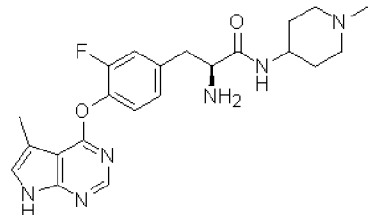
	амино-N-(тиазол-2-ил) пропанамид		$J=5,9, 13,4$ Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=8,0, 13,4$ Гц, 1H).	
106	 (% э.и.=83%) (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(тиазол-2-ил) пропанамид	1E-g/2-амино-тиазол	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 11,69 (с, 1H), 8,04 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 3H), 7,21 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,33 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,27-5,27 (м, 3H), 3,74 (м, 1H), 2,99 (дд, $J=5,8, 13,4$ Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=8,0, 13,2$ Гц, 1H).	Rt=2,00 мин, m/z 380,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
107	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(цикло-гексилметанами-н	1E-e/цикло-гексилметанами-н	^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,6, 3,3$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,38 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,20 (дд,	Rt=2,59 мин, m/z 393,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

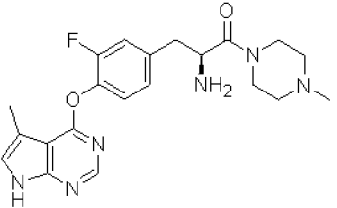
	ил) окси) фенил) -2-амино-N-((циклогексилметил) - пропанамид		$J=2,0, 3,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 3,39 \text{ (дд, } J=5,9, 7,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 2,96-2,80 \text{ (м, } 3\text{H}), 2,68 \text{ (дд, } J=7,4, 13,2 \text{ Гц, } 1\text{H}), 1,78 \text{ (с, } 2\text{H}), 1,67-1,53 \text{ (м, } 5\text{H}), 1,38-1,28 \text{ (м, } 1\text{H}), 1,21-1,05 \text{ (м, } 3\text{H}), 0,84-0,74 \text{ (м, } 2\text{H})$.	
108	 (% э.и.=83%) (R) -3-(4-((1H- пирроло[2,3-b]пиридин-4- ил) окси) фенил) -2-амино-N- (циклогексилметил) - пропанамид	1E-g/цикло- гексилметанами н	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO)} \delta 11,71 \text{ (с, } 1\text{H}), 8,06 \text{ (д, } J=5,4 \text{ Гц, } 1\text{H}), 7,76 \text{ (т, } J=5,9 \text{ Гц, } 1\text{H}), 7,34 \text{ (дд, } J=2,5, 3,4 \text{ Гц, } 1\text{H}), 7,27 \text{ (д, } J=8,6 \text{ Гц, } 2\text{H}), 7,08 \text{ (д, } J=8,5 \text{ Гц, } 2\text{H}), 6,38 \text{ (д, } J=5,4 \text{ Гц, } 1\text{H}), 6,20 \text{ (дд, } J=1,9, 3,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 3,39 \text{ (дд, } J=6,0, 7,3 \text{ Гц, } 1\text{H}), 2,96-2,80 \text{ (м, } 3\text{H}), 2,72-2,65 \text{ (м, } 1\text{H}), 1,72 \text{ (с, } 2\text{H}), 1,67-1,55 \text{ (м, } 5\text{H}), 1,37-1,28 \text{ (м, } 1\text{H}), 1,16-1,08 \text{ (м, } 3\text{H}), 0,80 \text{ (кв, } J=11,4 \text{ Гц, } 2\text{H})$.	$R_t=2,55$ мин, m/z 393,2 $[M+H]^+$ (способ 3)
109		1E-e/анилин	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, d6-DMCO)} \delta 11,69 \text{ (с, } 1\text{H}), 9,81 \text{ (с, } 1\text{H}), 8,03 \text{ (д, } J=5,4 \text{ Гц, } 1\text{H}), 7,60 \text{ (дд, } J=1,1, 8,6 \text{ Гц, } 2\text{H}), 7,34-7,26 \text{ (м, } 5\text{H}), 7,11-7,02 \text{ (м, } 3\text{H}), 6,33 \text{ (д, } J=5,4$	$R_t=2,25$ мин, m/z 373,2 $[M+H]^+$ (способ 1)

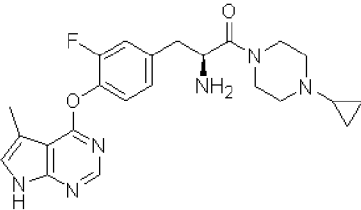
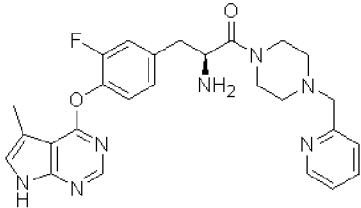
	(% э.и.=85%) (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид		Гц, 1H), 6,15 (дд, J=2,0, 3,5 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=5,8, 7,7 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=5,7, 13,4 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=7,9, 13,4 Гц, 1H), 1,98-1,98 (м, 2H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
110	 (% э.и.=82%) (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид	1E-g/анилин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,69 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 5H), 7,11-7,01 (м, 3H), 6,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,15 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=6,0, 7,5 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=7,8, 13,3 Гц, 1H), 1,94 (с, 2H).	Rt=2,22 мин, m/z 373,2 [M+H] ⁺ (способ 3)
111	 (S)-3-(4-((1H-	1E-е/циклогексан-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 2H),	Rt=2,38 мин, m/z 379,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

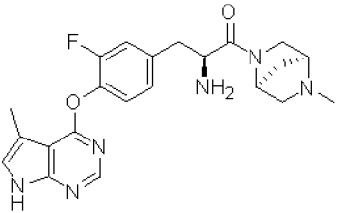
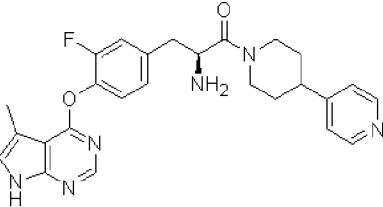
	пирроло [2,3- <i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N-циклогексилпропанамид		¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,36 (дд, J=6,1, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=5,9, 13,3 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,4, 13,4 Гц, 1H), 1,76 (с, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H), 1,29-1,02 (м, 6H).	
112	 (% э.и.=84%) (R)-3-(4-((1H-пирроло [2,3-<i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N-циклогексилпропанамид	1E- <i>g</i> /циклогексан-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,5, 3,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,56-3,46 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 2,86 (дд, J=5,9, 13,2 Гц, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 1,75-1,58 (м, 6H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,29-1,02 (м, 5H).	Rt=2,34 мин, m/z 379,2 [M+H] ⁺ (способ 3)
113	 3-(4-((1H-пирроло [2,3-	1E- <i>f</i> /диметил-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=2,4, 3,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,4 Гц, 1H),	Rt=1,77 мин, m/z 325,1 [M+H] ⁺ (способ 3)

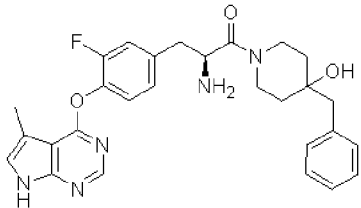
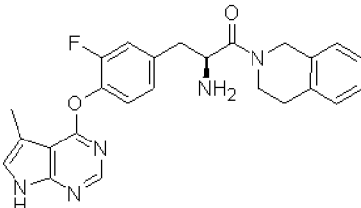
	b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N,N-диметилпропанамид		6,17 (дд, J=1,7, 3,4 Гц, 1H), 4,01 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,83-3,65 (с, 2H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,76-2,69 (м, 1H).	
114	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-ол	1E-h/1-бензил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,54 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 8H), 7,12 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 3,45-3,37 (м, 5H), 3,34-3,21 (м, 2H), 2,81-2,64 (м, 2H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,22-2,18 (м, 1H), 2,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H).	Rt=2,16 мин, m/z 474,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
115	 (% э.и.=87%) (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-ол	1E-i/1-бензил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 8H), 7,09 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 3,93 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,53-3,37 (м, 6H), 2,79 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,3, 13,1 Гц, 1H), 2,43 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,27-2,19	Rt=2,45 мин, m/z 489,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

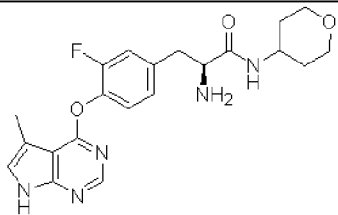
	(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		(м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,70 (с, 2H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1Е/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
116	 (S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-пропанамид	1Е-і/N,N-диметилпропан-1,3-диамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,10-7,06 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 2H), 3,13-2,99 (м, 3H), 2,92 (дд, J=5,5, 13,4 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,9, 13,4 Гц, 1H), 2,41 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,16-2,09 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 1,52-1,43 (м, 2H).	Rt=2,02 мин, m/z 415,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
117	 (% э.и.=81%)	1Е-і/1-метилпиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H), 7,10-7,06 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,39 (дд, J=5,7, 7,7 Гц, 1H), 2,89 (дд,	Rt=2,01 мин, m/z 427,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

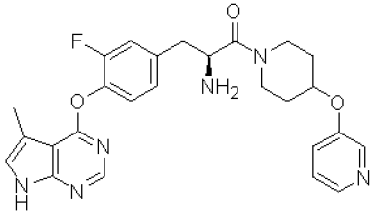
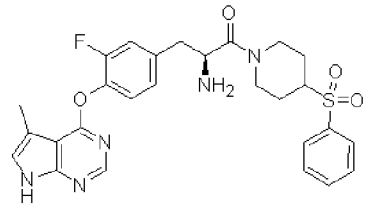
	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид		$J=5,5, 13,4$ Гц, 1Н), 2,72-2,58 (м, 3Н), 2,42 (д, $J=1,0$ Гц, 3Н), 2,13 (с, 3Н), 1,97-1,86 (м, 2Н), 1,70-1,60 (м, 2Н), 1,45-1,31 (м, 2Н).	
118	 (% э.и.=66%) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-i/1-метилпиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,31 (т, $J=8,2$ Гц, 1Н), 7,27-7,19 (м, 2Н), 7,11-7,06 (м, 1Н), 3,95 (т, $J=6,9$ Гц, 1Н), 3,45-3,16 (м, 6Н), 2,80 (дд, $J=6,5, 13,2$ Гц, 1Н), 2,68 (дд, $J=7,3, 13,1$ Гц, 1Н), 2,41 (с, 3Н), 2,33-2,26 (м, 2Н), 2,13 (с, 3Н), 2,07-1,97 (м, 1Н), 1,73 (с, 1Н).	Rt=1,97 мин, m/z 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС

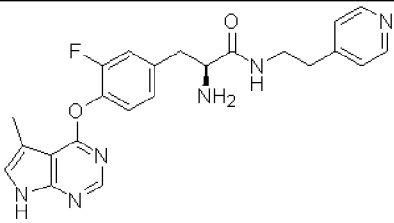
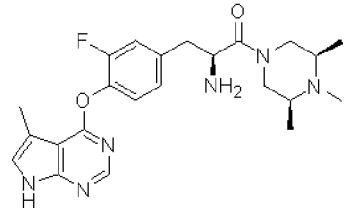
119	 (% э.и.=26%) (S)-2-амино-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1E-i/1-циклопропил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,31 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,09 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 3,95 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,60-3,15 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,6, 13,1 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,1, 13,1 Гц, 1H), 2,48-2,44 (м, 2H), 2,40 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,38-2,33 (м, 1H), 2,21 (дд, J=3,8, 7,1 Гц, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,59-1,52 (м, 1H), 0,46-0,37 (м, 2H), 0,34-0,28 (м, 2H).	Rt=2,19 мин, m/z 439,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
120	 (% э.и.=64%) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1E-i/1-(пиридин-2-илметил)-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,49 (дд, J=0,9, 3,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,76 (dt, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 4H), 7,09 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,48-3,42 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,5, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1H), 2,42 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,41-2,24 (м, 3H), 2,19-2,15 (м, 1H),	Rt=2,24 мин, m/z 490,4 [M+H] ⁺ (способ 1)

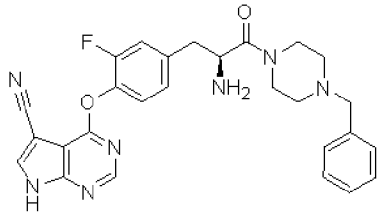
	ил) пропан-1-он		1,72 (с, 2H) .	
121	 (% э.и.=69%) 2-амино-3-(3-фтор-4-(5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2,2,1]-гептан-2-ил) пропан-1-он	1E-i/(1S,4S)-2-метил-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H), 7,14-7,08 (м, 1H), 4,51 & 4,27 (2×с, 1H), 3,84-3,47 (м, 3H), 3,18-3,08 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,83-2,67 (м, 4H), 2,43-2,39 (м, 3H), 2,31-2,27 (м, 2H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 1H), 1,52 & 1,36 (2×д, J=9,6 Гц, 1H) .	Rt=1,97 мин, m/z 425,3 [M+H] ⁺ (способ 3)
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
122	 (% э.и.=65%) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-	1E-i/4-(пиперидин-4-ил) пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,91 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,20 & 8,09 (2×с, 1H), 7,36-7,22 (м, 5H), 7,18-7,11 (м, 2H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,11-3,97 (м, 2H), 3,08 &	Rt=2,24 мин, m/z 475,3 [M+H] ⁺ (способ 3)

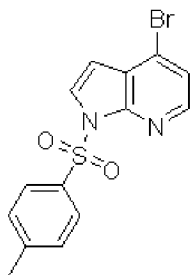
	((5-метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-(пиридин-4-ил) пиперидин-1-ил) пропан-1-он		2,96 (2xt, J=12,7 Гц, 1H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,68-2,51 (м, 1H), 2,40 (2xc, 3H), 1,87-1,69 (м, 4H), 1,68-1,57 & 1,52-1,41 (м, 1H), 1,33-1,23 & 1,09-0,98 (м, 1H).	
123	 (% э.и.=49%) (S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он	1E-i/4-бензил-пиперидин-4-ол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,02 (с, 1H), 8,32 & 8,24 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 3H), 7,24-7,02 (м, 5H), 6,94 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,47-4,43 & 4,30-4,26 (м, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 3,38-2,78 (м, 5H), 2,76 (с, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,49 & 2,41 (2xc, 3H), 1,57-1,37 & 0,84-0,77 (м, 6H).	Rt=3,06 мин, m/z 504,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
124	 (% э.и.=59%)	1E-i/1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (с, 1H), 8,11 (д, J=16,1 Гц, 1H), 7,32-7,05 (м, 8H), 4,77-4,65 (м, 1H), 4,53 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,80-3,57 (м, 2H), 2,90-2,67 (м, 4H), 2,42 (д,	Rt=3,18 мин, m/z 446,3 [M+H] ⁺ (способ 3)

	(S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		$J=2,1$ Гц, 3H), 1,82-1,82 (м, 2H).	
Пр.	Структура/название	Промежуточное соединение 1E/амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
125	 (% э.и.=49%) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид	1E-i/тетрагидро-2H-пиран-4-амин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,76 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=1,5, 8,3$ Гц, 1H), 3,84-3,69 (м, 3H), 3,42-3,33 (м, 3H), 2,90 (дд, $J=5,6, 13,2$ Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=7,9, 13,2$ Гц, 1H), 2,41 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 1,79 (с, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,45-1,31 (м, 2H).	Rt=2,64 мин, m/z 414,3 [M+H] ⁺ (способ 3)

126	 (% э.и.=71%) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	1E-i/3-(пиперидин-4-илокси)-пиридин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,8, 14,6 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 3,98 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,84-3,65 (м, 1H), 3,43-3,19 (м, 3H), 2,84 (дд, J=6,1, 13,0 Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,99-1,71 (м, 2H), 1,70-1,28 (м, 3H).	Rt=2,53 мин, m/z 491,4 [M+H] ⁺ (способ 3)
127	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он	1E-i/4-(бензол-сульфонил)-пиперидин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1H), 8,24-8,16 (м, 1H), 7,87-7,65 (м, 5H), 7,30-7,22 (м, 3H), 7,11-7,03 (м, 1H), 4,55-4,41 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,05-2,83 (м, 1H), 2,80 (дд, J=5,2, 13,3 Гц, 1H), 2,71-2,52 (м, 2H), 2,45-2,40 (м, 3H), 1,93-1,49 (м, 4H), 1,41-1,08 (м, 2H).	Rt=3,02 мин, m/z 538,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура/название	Промежуточное	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

		соединение 1Е/амин		
128	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- ((5-метил-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)окси)фенил)-N-(2- (пиридин-4- ил)этил)пропанамид	1Е-і/2- (пиридин-4- ил)этан-1-амин	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1Н), 8,45 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 2Н), 8,17 (с, 1Н), 7,99 (т, J=5,8 Гц, 1Н), 7,30 (т, J=8,2 Гц, 1Н), 7,25-7,18 (м, 4Н), 7,07 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1Н), 3,42-3,36 (м, 3Н), 2,90 (дд, J=5,1, 13,4 Гц, 1Н), 2,72 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 2,64 (дд, J=8,1, 13,4 Гц, 1Н), 2,42 (д, J=1,1 Гц, 3Н), 1,77 (с, 2Н).	Rt=2,09 мин, m/z 435,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
129	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- ((5-метил-7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)окси)фенил)-1- ((3S,5R)-3,4,5- триметилпиперазин-1-	1Е-і/(2S,6R)- 1,2,6-триметил- пиперазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,90 (с, 1Н), 8,20 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 7,34-7,26 (м, 1Н), 7,26-7,21 (м, 2Н), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 4,25-4,15 (м, 1Н), 4,03-3,96 (м, 1Н), 3,81-3,65 (м, 1Н), 2,83-2,52 (м, 4Н), 2,42-2,40 (м, 3Н), 2,26 (дд, J=11,1, 12,7 Гц, 1Н), 2,14 (с, 1Н), 2,08-2,05 (м, 3Н), 2,00-1,68 (м, 2Н), 1,03-0,92 (м, 6Н).	Rt=2,06 мин, m/z 441,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

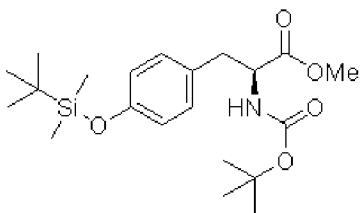
	ил) пропан-1-он			
130	 (S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил	1E-j/1-бензилпиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 8,43 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,40-7,20 (м, 8H), 7,11 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,40-4,40 (с, 2H), 4,00 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,39-3,34 (м, 6H), 2,82 (дд, J=6,4, 13,3 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,4, 13,1 Гц, 1H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,27-2,18 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H).	Rt=2,15 мин, m/z 500,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 131**Стадия А**

4-Бром-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин (промежуточное соединение 131А-а)

4-Бром-7-азаиндол (5,0 г, 28,90 ммоль) растворяли в ДМФ (40 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в токе азота. Добавляли по частям гидрид натрия (60% в минеральном масле, 1,50 г, 37,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. В течение 10 мин добавляли по каплям раствор 4-толуолсульфонил хлорида (5,77 г, 30,37 ммоль) в ДМФ (10 мл), и затем реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь осторожно выливали в холодную воду (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме. Продукт получали в виде твердого вещества не совсем белого цвета (9,12 г).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,59$ мин, m/z 351,1/353,1 $[M+H]^+$

Стадия В

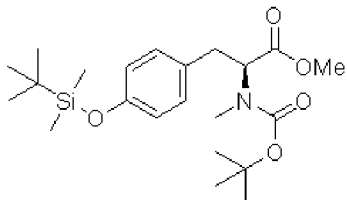
Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 131В)

Раствор промежуточного соединения 1В-с (500 мг, 1,69 ммоль), трет-бутилдиметилсилил хлорида (306 мг, 2,03 ммоль) и имидазола (288 мг, 5,25 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл) и

органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (769 мг).

ЖХМС (метод 6): Rt=1,89 мин, m/z 432,4 [M+Na]⁺

Стадия С

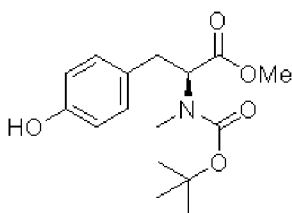


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил) (метил) амино)-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил) окси) фенил) пропаноат (промежуточное соединение 131C)

К раствору промежуточного соединения 131B (692 мг, 1,69 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли гидрид натрия (72 мг, 1,80 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли метил йодид (316 мг, 5,08 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл) и органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Продукт очищали на картридже Si (25 г), элюируя 0–25% этилацетатом в циклогексане с получением желаемого продукта в виде масла желтого цвета (436 мг).

ЖХМС (метод 6): Rt=1,95 мин, m/z 424,3 [M+H]⁺

Стадия D



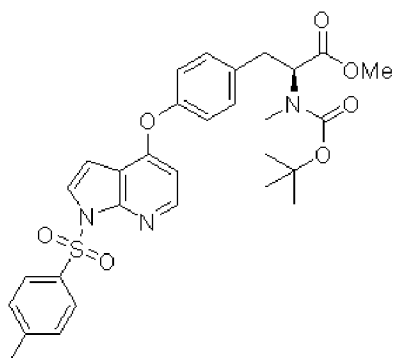
Метил N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-L-тирозинат (промежуточное соединение 131D)

Раствор промежуточного соединения 131C (436 мг, 1,03 ммоль) в смеси уксусной кислоты (4,45 мл), ТГФ (1,5 мл) и воды (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем при температуре 40°C в течение 18 ч и при температуре 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме и pH довели до pH 10 осторожным добавлением твердого карбоната калия. Продукт экстрагировали этилацетатом (15 мл) и органический слой сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт очищали на картридже Si (25 г), элюируя 0-25% этилацетатом в циклогексане с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при стоянии (110 мг).

ЖХМС (метод 9): $R_t=2,95$ мин, m/z 332,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Стадия Е

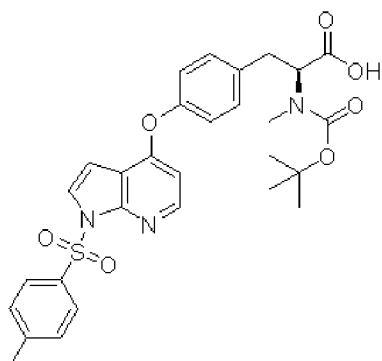


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил) (метил) амино)-3-(4-(1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси) фенил) пропаноат (промежуточное соединение 131Е-а)

Промежуточное соединение 131Е-а получали из промежуточного соединения 131А-а и промежуточного соединения 131D с использованием того же способа, который использовался на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 9): $R_t=4,18$ мин, m/z 580,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия F

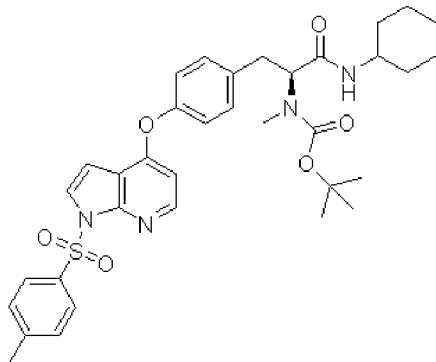


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил) (метил) амино)-3-(4-(1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси) фенил) пропановая кислота (промежуточное соединение 131F-а)

Промежуточное соединение 131F-а получали из промежуточного соединения 131E-а с использованием того же способа, который использовался на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 9): $R_t=3,77$ мин, m/z 566,1 $[M+H]^+$

Стадия G

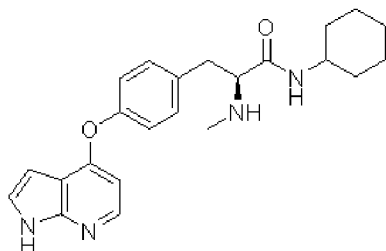


трет-Бутил (S) - (1 - (циклогексиламино) -1-оксо-3- (4 - ((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси) фенил) пропан-2-ил) (метил) карбамат (промежуточное соединение 131G-a)

Промежуточное соединение 131G-а получали из промежуточного соединения 131F-а и циклогексилметанамина с использованием того же способа, который использовался на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 9): $R_t=4,39$ мин, m/z 647,2 $[M+H]^+$

Стадия H



(S) -3- (4 - ((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси) фенил) -N-циклогексил-2- (метиламино) пропанамида (пример 131)

Промежуточное соединение 131G-а (118 мг, 0,182 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (4 мл) и ТФУ (4 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали на SCX-2 картридж (10 г). После промывки метанолом продукт элюировали 2М раствором аммиака в метаноле и летучие вещества упаривали. Остаток растворяли в диоксане (4 мл) и добавляли 4М гидроксид натрия (4 мл). Смесь перемешивали при

температуре 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/ІРА (10:1) (10 мл) и промывали насыщенным соевым раствором. Водный слой экстрагировали далее с помощью ДХМ (3×10 мл) и объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 0–80% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH₄OH) с получением твердого вещества белого цвета (27 мг).

Rt=2,47 мин, m/z 393,3 [M+H]⁺ (способ 1)

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=2,6, 3,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,36 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,21 (дд, J=1,9, 3,5 Гц, 1H), 3,57–3,47 (м, 1H), 3,10 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,76 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,87 (с, 1H), 1,69–1,48 (м, 4H), 1,29–0,99 (м, 6H).

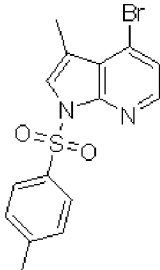
% э.и.=38%

Примеры 132–144

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 131, путем замены на каждой стадии соответствующих исходных соединений.

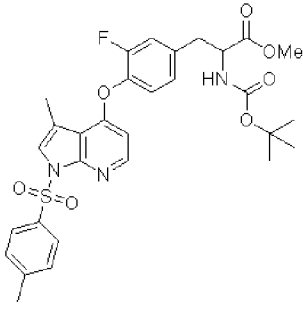
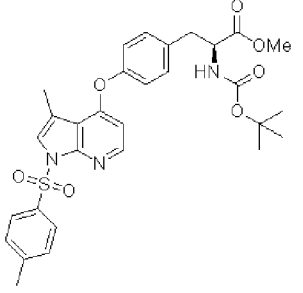
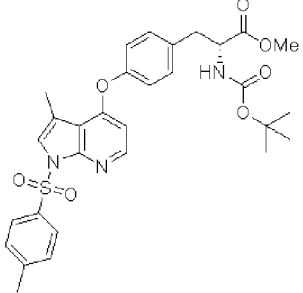
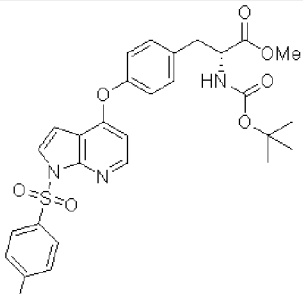
Получение промежуточного соединения 131A-b

Следующее промежуточное соединение получали тем же способом, что и промежуточное соединение 131A-a из указанного исходного соединения.

Промежут. соедин.	Структура	Исходное соединение	ЖХ-МС
131A-b		4-Бром-3-метил-7-азаиндол	Rt=1,71 мин, m/z 365,0/367,0 [M+H] ⁺ (способ 6)

Получение промежуточных соединений от 131E-b до 131E-e

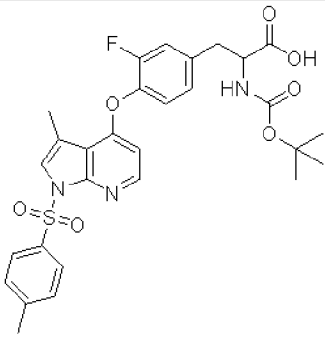
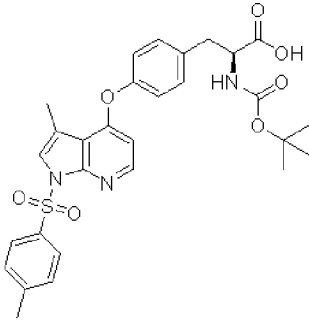
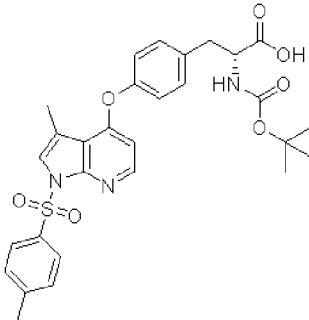
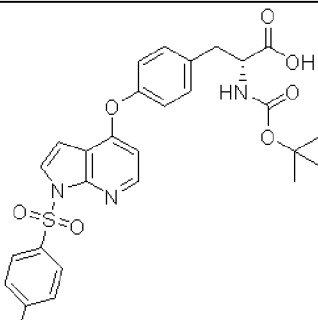
Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 131E-a, исходя из указанных исходных соединений в соответствии со способом, используемым на стадии D примера 1.

Промежут. соедин.	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
131E-b		131A-b и 1B-b	Rt=1,74 мин, m/z 598,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131E-c		131A-b и 1B-c	Rt=1,79 мин, m/z 580,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131E-d		131A-b и 1B-d	Rt=1,79 мин, m/z 580,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131E-e		131A-a и 1B-d	Rt=4,03 мин, m/z 566,1 [M+H] ⁺ (способ 9)

Получение промежуточных соединений от 131F-b до 131F-e

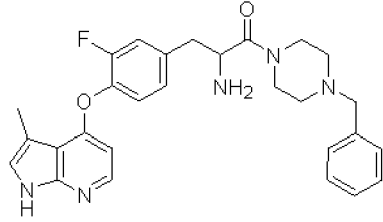
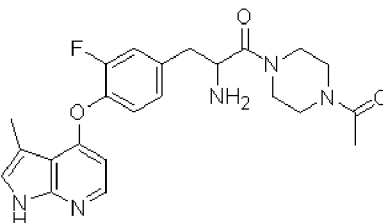
Следующие промежуточные соединения были получены исходя из указанных исходных соединений в соответствии со способом, используемым на стадии E примера 1.

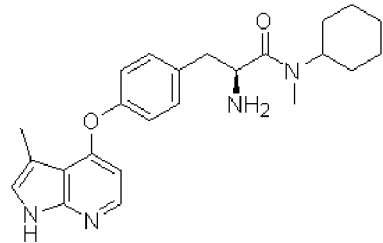
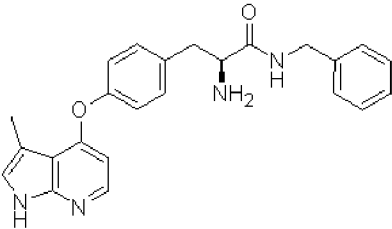
Промежуточное соединение	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС

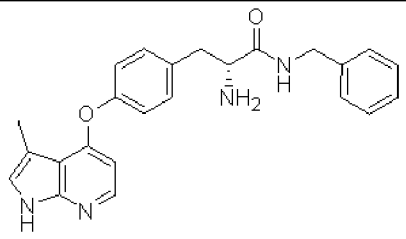
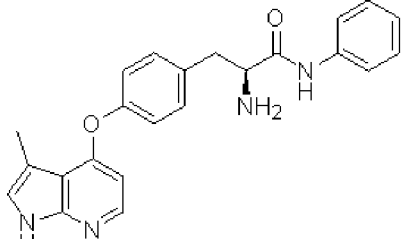
131F-b		131E-b	Rt=1,71 мин, m/z 584,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131F-c		131E-c	Rt=1,69 мин, m/z 566,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131F-d		131E-d	Rt=1,68 мин, m/z 566,2 [M+H] ⁺ (способ 6)
131F-e		131E-e	Rt=3,68 мин, m/z 552,1 [M+H] ⁺ (способ 9)

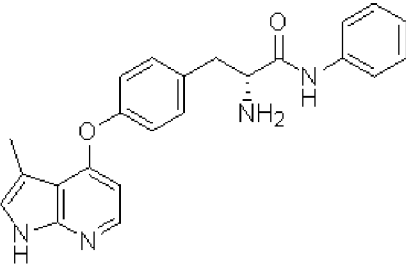
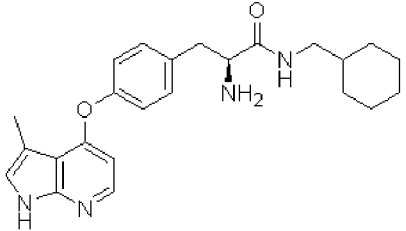
Получение соединений по примерам

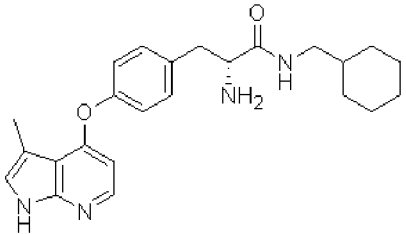
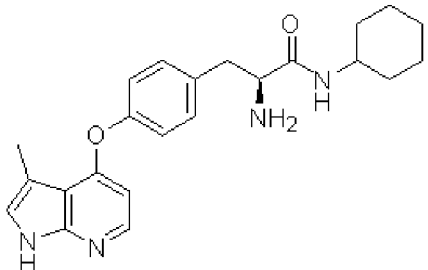
Следующие соединения по примерам были получены с использованием той же последовательности синтеза, что и в примере 131, путем замены на стадии G указанного промежуточного соединения 131F и амина.

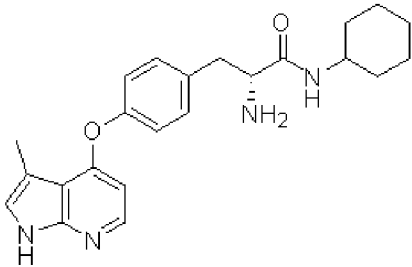
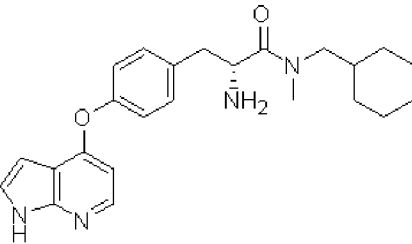
Пр.	Структура	Промежуточное соединение 131F/амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
132	 2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	131F-b/1-бензил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,41 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 7H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,10 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,42-3,29 (м, 3H), 2,79 (дд, J=6,5, 13,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,0, 13,3 Гц, 1H), 2,39 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,21-2,12 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,77-1,76 (м, 2H).	Rt=2,11 мин, m/z 488,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
133	 1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	131F-b/1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=1,7, 11,9 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,14-6,09 (м, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,50-3,37 (м, 6H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,83 (дд, J=6,1, 13,3 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,37	Rt=2,07 мин, m/z 440,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

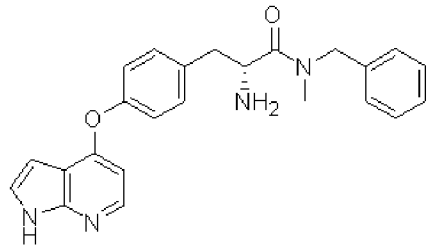
	пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил) - пропан-1-он		(д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,77-1,77 (м, 2H).	
134	 (S)-2-амино-N-циклогексил-N-метил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил) - пропанамид	131F-с/N-метилциклогексанамин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=1,8, 5,4$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,13-7,10 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,22 (дд, $J=5,4, 10,9$ Гц, 1H), 4,27-4,16 & 3,51-3,40 (2хм, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 2,65 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,33-2,31 (м, 3H), 1,77-1,22 (м, 10H), 1,20-0,95 (м, 2H).	Rt=2,68 мин, m/z 407,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
135	 (% э.и.=79%) (S)-2-амино-N-бензил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил) - пропанамид	131F-с/бензиламин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,35 (с, 1H), 8,32 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,28-7,12 (м, 8H), 7,04 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,34-4,19 (м, 2H), 3,46 (дд, $J=5,9, 7,5$ Гц, 1H), 2,94 (дд, $J=5,7, 13,3$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=7,6, 13,3$ Гц, 1H), 2,34 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,92 (с, 2H).	Rt=2,48 мин, m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

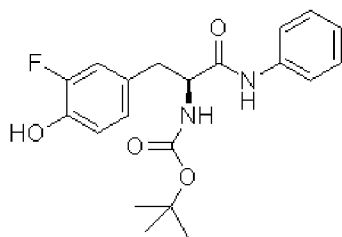
	4-ил) окси) фенил) - пропанамида			
136	 (% э.и.=72%) (R)-2-амино-N-бензил- 3-(4-((3-метил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин- 4-ил)окси)фенил)- пропанамида	131F- d/бензиламин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 8,32 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,32-7,09 (м, 8H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 3,46 (дд, J=6,0, 7,4 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=5,8, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H), 2,34 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,80 (с, 2H).	Rt=2,50 мин, m/z 401,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
137	 (S)-2-амино-3-(4-((3- метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-N- фенилпропанамида	131F-с/анилин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,34 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,05 (д, J=23,5 Гц, 3H), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=5,9, 7,7 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=5,7, 13,4 Гц, 2H), 2,79 (дд, J=7,6, 13,0 Гц, 2H), 2,31-2,30 (м, 3H).	Rt=2,47 мин, m/z 387,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

138	 (% э.и.=80%) (R)-2-амино-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенилпропанамид	131F-d/анилин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,34 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,08-7,01 (м, 3H), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,58 (дд, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,77 (дд, J=7,9, 13,3 Гц, 1H), 2,31 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,00-1,94 (с, 2H).	Rt=2,47 мин, m/z 387,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
139	 (% э.и.=76%) (S)-2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-пропанамид	131F-с/циклогексилметанамин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,33 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=1,1, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,22 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,39 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,97-2,77 (м, 3H), 2,69 (дд, J=7,2, 13,4 Гц, 1H), 2,33 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,74 (с, 2H), 1,66-1,49 (м, 5H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,15-1,07 (м, 3H), 0,90-0,68 (м, 2H).	Rt=2,73 мин, m/z 407,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

140	 (% э.и.=71%) (R)-2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-пропанами́д	131F-d/циклогексилметана́мин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,35 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,75 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=1,2, 2,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,22 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 2,97-2,76 (м, 4H), 2,69 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1H), 2,33 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,66-1,53 (м, 6H), 1,32-1,07 (м, 4H), 0,84-0,71 (м, 2H).	Rt=2,74 мин, m/z 407,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
141	 (% э.и.=76%) (S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-пропанами́д	131F-c/циклогексана́мин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,36 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,04 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,85 (дд, J=5,9, 13,3 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,4, 13,3 Гц, 1H), 2,32 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,06-2,05 (с, 2H), 1,68-1,49 (м, 5H), 1,30-1,00 (м, 6H).	Rt=2,58 мин, m/z 393,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

	пропанамид			
142	 (% э.и.=72%) (R)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-пропанамид	131F-d/цикло-гексанами́н	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,35 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,12 (дд, J=1,2, 2,1 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,23 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,29-3,33 (м, 1H), 2,85 (дд, J=5,9, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 2,32 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,80 (с, 2H), 1,69-1,49 (м, 6H), 1,29-1,01 (м, 4H).	Rt=2,59 мин, m/z 393,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
143	 (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-	131F-е/циклогексил-N-метилметанами́н	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,28 (дд, J=8,4, 16,1 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,38-6,35 (м, 1H), 6,19-6,16 (м, 1H), 3,90-3,76 (2×т, 1H), 3,23 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,87 и 2,77 (2×s, 3H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,71-2,61 (м, 1H),	Rt=2,78 мин, m/z 407,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

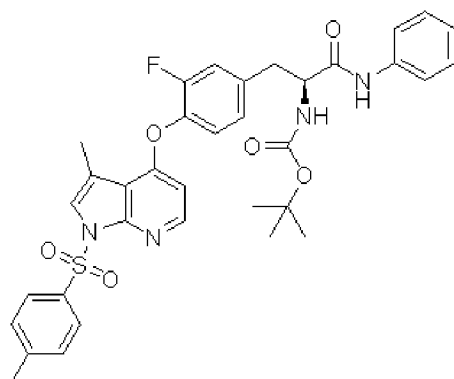
	(циклогексилметил)-N-метилпропанамид		1,92 (м, 2H), 1,63-1,42 (м, 6H), 1,17-1,05 (м, 3H), 0,90-0,75 (м, 2H).	
144	 (R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-бензил-N-метилпропанамид	131F-e/N-метил-1-фенилметан-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,35-7,19 (м, 6H), 7,14-7,03 (м, 4H), 6,40-6,34 (м, 1H), 6,20-6,17 (м, 1H), 4,63-4,33 (м, 2H), 4,00-3,80 (2×т, 1H), 2,87 (дд, J=7,0, 13,1 Гц, 1H), 2,83-2,76 (2×s, 3H), 2,76-2,63 (м, 1H), 1,84 (с, 2H).	Rt=2,48 мин, m/z 401,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 145**Стадия А**

трет-Бутил (S) - (3 - (3-фтор-4-гидроксифенил) -1-оксо-1-(фениламино) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 145A-a)

Промежуточное соединение 145A-a получали из (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)пропановой кислоты и анилина, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,36$ мин, m/z 373,1 $[M-H]^-$

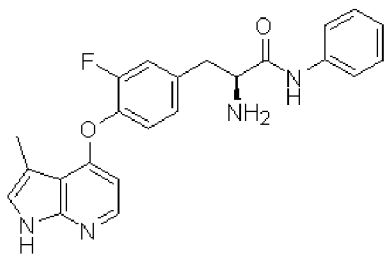
Стадия В

трет-Бутил (S) - (3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси) фенил) -1-оксо-1-(фениламино) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 145B-a)

Промежуточное соединение 145B-a получали из промежуточных соединений 145A-a и 131A-b, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,80$ мин, m/z 659,3 $[M+H]^+$

Стадия С



**(S)-2-Амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенилпропанамид (пример 145)**

Промежуточное соединение 145В-а (180 мг, 0,274 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин летучие вещества упаривали и остаток растворяли в метаноле. Раствор помещали на картридж SCX-2 (5 г). После промывки ДХМ и метанолом свободное основание элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Упаривание давало остаток, который опять растворяли в метаноле (5 мл). Добавляли гидрат гидроксида лития (22 мг, 0,516 ммоль) в воде (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем при температуре 50°C в течение 2 ч. Метанол упаривали и водную смесь экстрагировали ДХМ (12 мл). Органический продукт сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (0,1% NH_4OH) с получением твердого вещества белого цвета (14 мг).

$R_t=2,62$ мин, m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

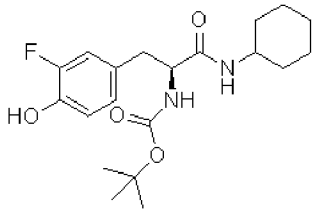
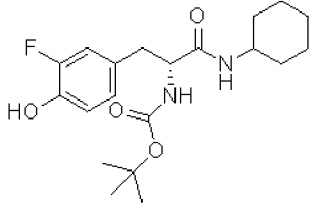
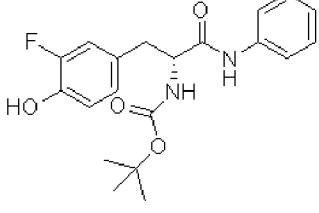
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,94 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,36-7,12 (м, 6H), 7,05 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,60 (дд, $J=5,7$, 7,9 Гц, 1H), 3,01 (дд, $J=5,5$, 13,4 Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=8,1$, 13,4 Гц, 1H), 2,37 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,00 (с, 2H).

Примеры 146-149

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 145 путем замены соответствующих исходных соединений на каждой стадии.

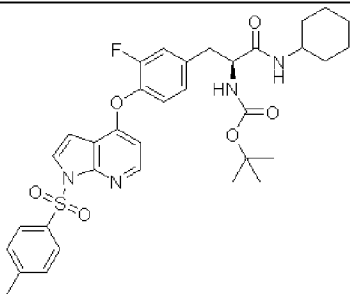
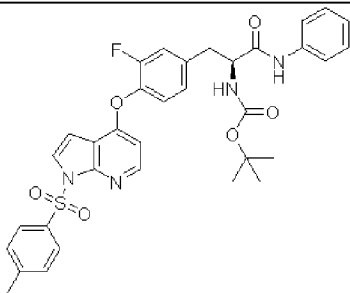
Получение промежуточных соединений от 145A-b до 145A-d

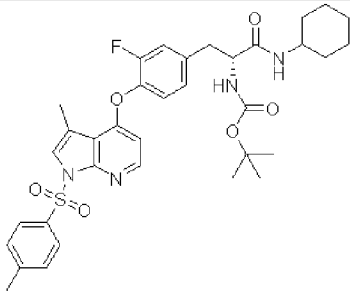
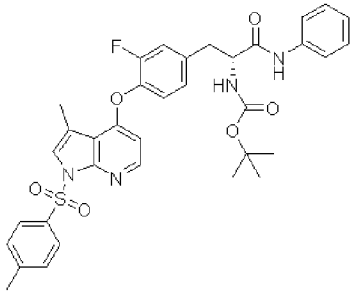
Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточное соединение 145A-a, путем замены тирозина на стадии А примера 145 указанным амином.

Промежут. соедин.	Структура	Исходное соединение	ЖХ-МС
145A-b		3-Фтор-L-тирозин и циклогексанамин	Rt=3,33 мин, m/z 381,1 [M+H] ⁺ (способ 7)
145A-c		3-Фтор-D-тирозин и циклогексанамин	Rt=1,15 мин, m/z 379,3 [M-H] ⁻ (способ 6)
145A-d		3-Фтор-D-тирозин и анилин	Rt=1,41 мин, m/z 373,2 [M-H] ⁻ (способ 6)

Получение промежуточных соединений от 145B-b до 145B-e

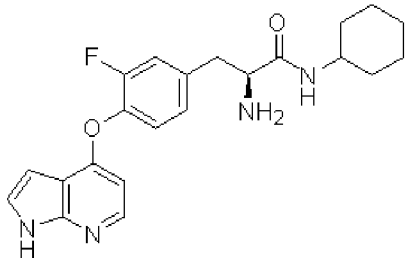
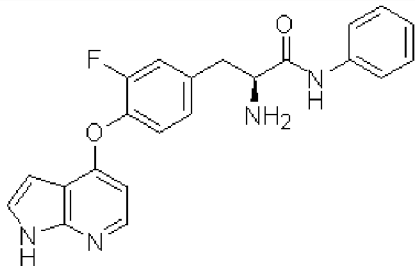
Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и промежуточного соединения 145B-a, исходя из указанных исходных соединений.

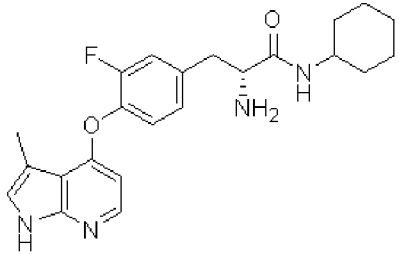
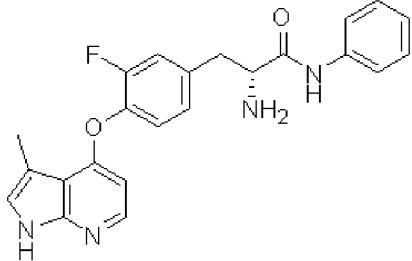
Промежуточное соединение	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
145B-b		145A-b и 131A-a	Rt=1,75 мин, m/z 651,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
145B-c		145A-a и 131A-a	Rt=1,73 мин, m/z 645,2 [M+H] ⁺ (способ 6)

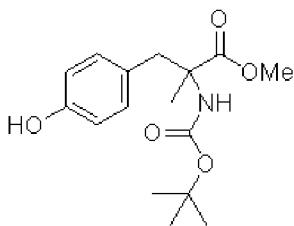
145B-d		145A-c и 131A-b	Rt=1,79 мин, m/z 665,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
145B-e		145A-d и 131A-b	Rt=1,77 мин, m/z 659,2 [M+H] ⁺ (способ 6)

Получение соединений по примерам

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 145, следуя той же последовательности синтеза, но путем замены на стадии С на промежуточное соединение, указанное в таблице далее.

Пр.	Структура	Промежут • соедин.	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
146	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид	145В-б	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,76 (с, 1H), 8,05 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=2,1, 3,2 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,28-6,24 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,38 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,87 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,76-2,67 (м, 1H), 1,77 (с, 2H), 1,70-1,57 (м, 4H), 1,30-1,04 (м, 6H).	Rt=2,50 мин, m/z 397,2 [M+H] ⁺ (способ 3)
147	 (S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-амино-N-фенилпропанамид	145В-с	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,74 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,02 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,1, 8,6 Гц, 2H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,15 (дд, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 7,05 (тт, J=1,2, 7,4 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=0,4, 5,4 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, 1H), 3,61 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,81 (дд, J=8,0, 13,4 Гц, 1H), 2,01 (с, 2H).	Rt=2,41 мин, m/z 391,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

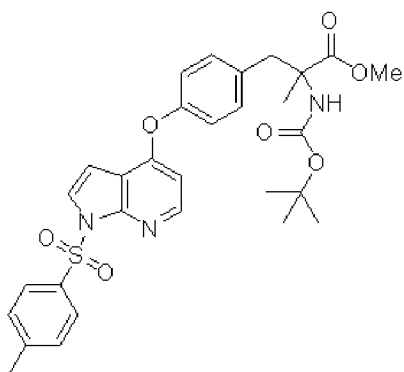
148	 (R)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	145B-d	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,38 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,86 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=7,3, 13,0 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,77 (д, J=1,2 Гц, 2H), 1,69-1,52 (м, 5H), 1,29-1,16 (м, 2H), 1,15-1,02 (м, 3H).	Rt=2,71 мин, m/z 411,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
149	 (R)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-фенилпропанамид	145B-e	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,36-7,12 (м, 6H), 7,05 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,60 (дд, J=5,7, 7,9 Гц, 1H), 3,01 (дд, J=5,5, 13,4 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=8,1, 13,4 Гц, 1H), 2,37 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,00 (с, 2H).	Rt=2,62 мин, m/z 405,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 150**Стадия А**

Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-гидроксифенил)-2-метилпропаноат (промежуточное соединение 150А)

Промежуточное соединение 150А получали из 2-амино-3-(4-гидроксифенил)-2-метилпропановой кислоты, используя способы, аналогичные тем, которые используются на стадиях А и В примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,27$ мин, m/z 332,1 $[M+Na]^+$

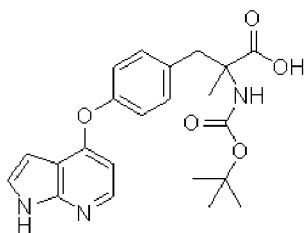
Стадия В

Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-(4-((1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 150В)

Промежуточное соединение 150В получали из промежуточного соединения 150А и промежуточного соединения 131А-а, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,73$ мин, m/z 580,2 $[M+H]^+$

Стадия С

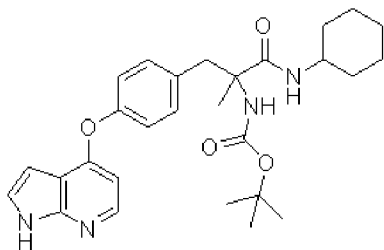


3-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-метилпропановая кислота (промежуточное соединение 150C)

Промежуточное соединение 150B (1,0 г, 1,73 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2М гидроксид лития (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительную часть 2М гидроксида лития (1 мл) и нагревание продолжали в течение 4 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение еще 18 ч реакционную смесь упаривали, обрабатывали 1М соляной кислотой (20 мл) и продукт экстрагировали ДХМ (30 мл). Органический экстракт сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением продукта в виде смолы (861 мг).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,13$ мин, m/z 412,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия D

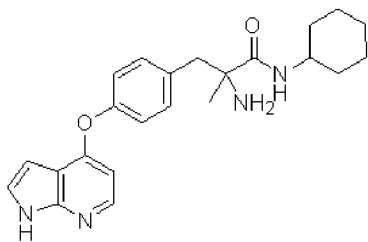


трет-Бутил (3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(циклогексиламино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 150D)

Промежуточное соединение 150D получали из промежуточного соединения 150C и циклогексанамина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,45$ мин, m/z 493,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

Стадия D



3-(4-((1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексил-2-метилпропанамид (пример 150)

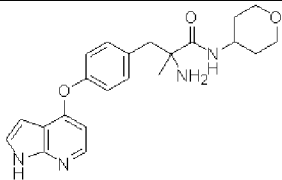
Соединение по примеру 150 получали из промежуточного соединения 150D, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

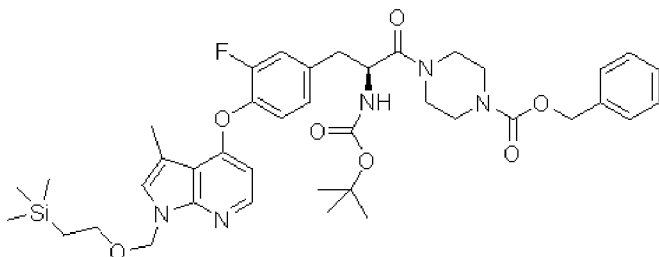
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,47$ мин, m/z 393,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,37 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J=2,0$, 3,5 Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,05 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,80 (с, 2H), 1,70-1,47 (м, 5H), 1,34-1,22 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,19-0,98 (м, 3H).

Получение соединения по примеру 151

Соединение по примеру 151 получали из промежуточного соединения 150С тем же способом, что и в примере 150, следуя той же последовательности синтеза, путем замены на стадии D на исходный амин, указанный в таблице ниже.

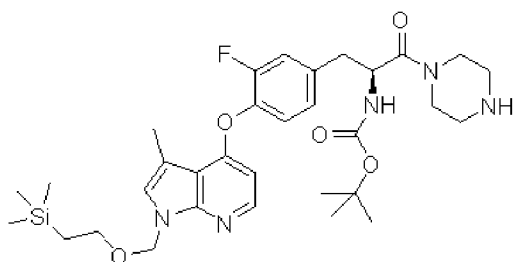
Пр.	Структура	Амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
151	 3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид	Тетрагидро-2H-пиран-4-амин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,0, 3,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,38 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,18 (дд, $J=1,3, 3,4$ Гц, 1H), 3,82-3,66 (м, 3H), 3,36-3,26 (м, 2H), 3,05 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 2,66-2,61 (м, 1H), 1,79 (с, 2H), 1,63-1,24 (м, 4H), 1,22 (с, 3H).	Rt=1,89 мин, m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

Пример 152**Стадия А**

Бензил (S)-4-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 152A)

Промежуточное соединение 152A получали из 1E-a и бензил пиперазин-1-карбоксилата с использованием способа, подобного используемому на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,89$ мин, m/z 762,2 $[M+H]^+$

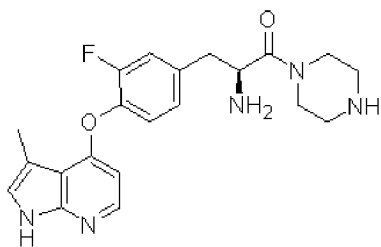
Стадия В

трет-Бутил (S)-(3-(3-фтор-4-((3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-оксо-1-(пиперазин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 152B)

Промежуточное соединение 152A (1,50 г, 1,97 ммоль) растворяли в IMS (44,6 мл) и добавляли 10% палладий на углеводе (187 мг). Смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода из баллона. Спустя 18 ч смесь фильтровали через Celite® и растворитель упаривали в вакууме. Остаток подвергали хроматографии на картридже Si 40 г, элюируя 0-10% 2M раствором аммиака метаноле в ДХМ. Продукт получали в виде твердого вещества белого цвета (951 мг).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,39$ мин, m/z 628,2 $[M+H]^+$

Стадия С



(S)-2-Амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(пиперазин-1-ил)пропан-1-ол
(пример 152)

Промежуточное соединение 152В (66 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (1,2 мл) и добавляли ТФУ (1,2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом и помещали на картридж SCX-2 5 г. После промывки метанолом продукт элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Упаривание давало остаток, который растворяли в ТГФ (1,2 мл). Добавляли 4М водный гидроксид натрия (1,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После разбавления водой (8 мл) продукт экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH₄OH). Желаемый продукт получали в виде твердого вещества бежевого цвета (23 мг).

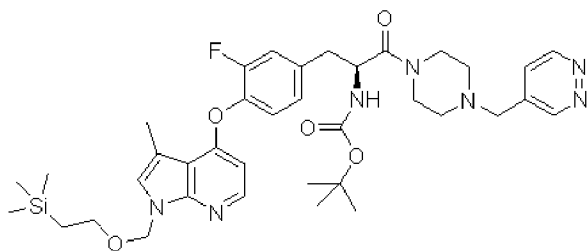
ЖХМС (метод 1): Rt=1,57 мин, m/z 398,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 11,39 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 2H), 6,16-6,10 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,50-3,30 (м, 8H), 2,80 (дд, J=6,2, 13,2 Гц, 1H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,38-2,36 (м, 4H).

% э.и. (н.о.)

Пример 153

Стадия А

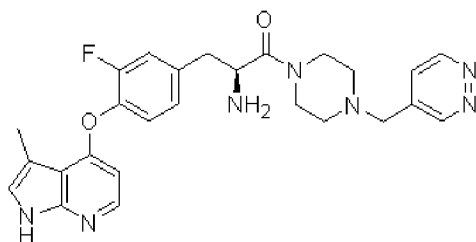


трет-Бутил (S) - (3- (3-фтор-4- ((3-метил-1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил)) -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-оксо-1- (4- (пиридазин-4-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 153A)

Раствор промежуточного соединения 152В (150 мг, 0,24 ммоль), пиридазин-4-карбальдегида (39 мг, 0,36 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в DCE (3 мл) перемешивали при комнатной температуре над молекулярными ситами 4Å в течение 2,5 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (127 мг, 0,60 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 1 ч. Смесь разбавляли метанолом и пропускали через картридж SCX-2 10г. После промывки метанолом продукт элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Упаривание давало желаемый продукт (168 мг) который использовали без дальнейшей очистки.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,69$ мин, m/z 720,3 $[M+H]^+$

Стадия В



(S) -2-Амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (4- (пиридазин-4-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он (пример 153)

Соединение по примеру 153 получали из промежуточного соединения 153А, используя способ, подобный используемому на стадии G примера 1.

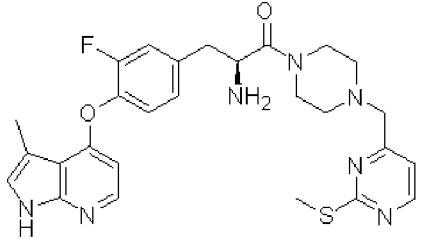
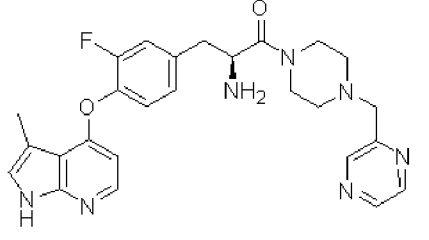
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,07$ мин, m/z 490,1 $[M+H]^+$

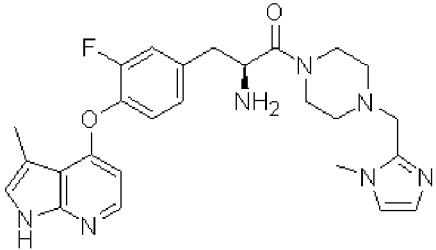
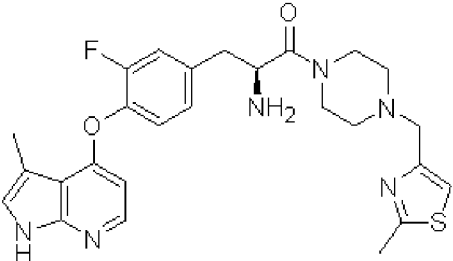
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 9,18-9,15 (м, 2H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=2,4, 5,1$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=1,9, 11,8$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=8,4, 8,4$ Гц, 1H),

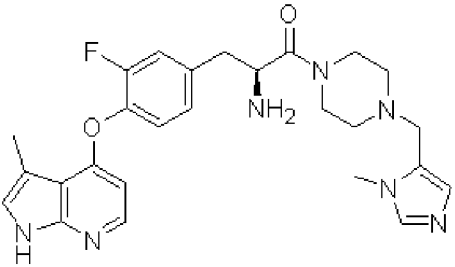
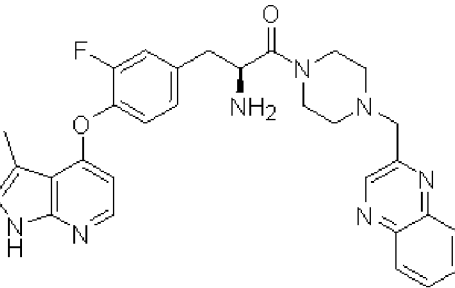
7,14 (с, 1Н), 7,11 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1Н), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 3,93 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1Н), 3,55 (с, 2Н), 3,53-3,36 (м, 4Н), 2,80 (дд, J=6,2, 13,2 Гц, 1Н), 2,67 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1Н), 2,43-2,22 (м, 6Н), 2,18-2,10 (м, 1Н), 1,63-1,83 (с, 2Н).

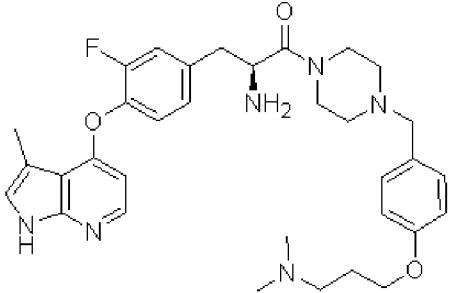
Примеры 154-164

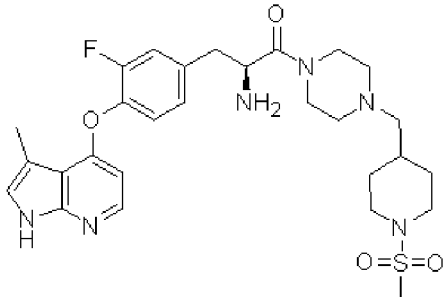
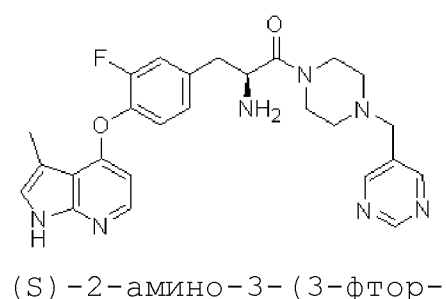
Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 153, путем замены на стадии А на соответствующий альдегид, указанный в таблице далее.

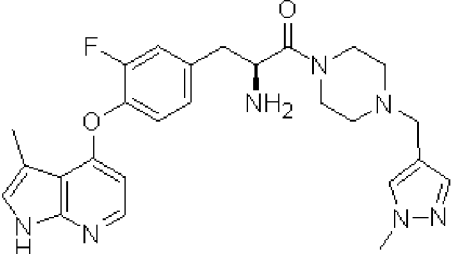
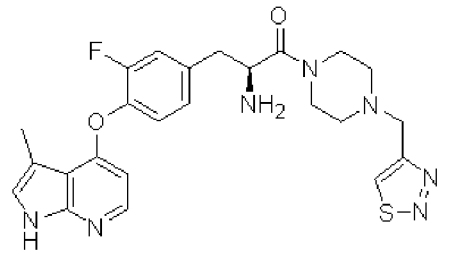
Пр.	Структура	Альдегид	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
154	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((2-(метилтио)-пиримидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	2-(Метилтио)-пиримидин-4-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,9, 11,8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,17 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,51-3,38 (м, 3H), 2,80 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,46-2,42 (м, 5H), 2,39 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,34-2,22 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,75 (с, 2H).	Rt=2,39 мин, m/z 536,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
155	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиразин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	Пиразин-2-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,69 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,59-8,54 (м, 2H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=1,8, 11,8 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,50-3,36 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,4, 13,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1H), 2,47-2,41	Rt=2,00 мин, m/z 490,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

	(пиразин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		(м, 2H), 2,39 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,74 (с, 2H).	
156	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1-Метил-1H-имидазол-2-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,0, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,08 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 3,47-3,35 (м, 4H), 2,79 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,37-2,33 (м, 2H), 2,24-2,14 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,72 (с, 2H).	Rt=1,85 мин, m/z 492,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
157	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-	2-Метил-тиазол-4-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,1, 11,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,16 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,94 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,50-3,34 (м, 4H), 2,79 (дд,	Rt=3,42 мин, m/z 509,1 [M+H] ⁺ (способ 2)

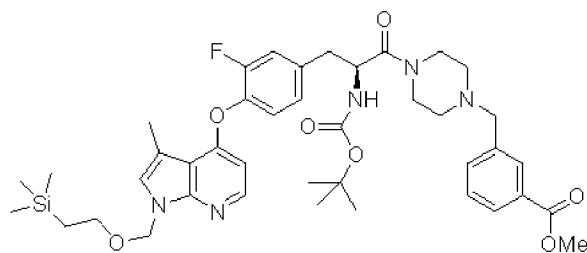
	пирроло [2,3- <i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (4- ((2-метилтиазол-4-ил) метил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		$J=6,4, 13,2$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,3, 13,3$ Гц, 1H), 2,62-2,62 (м, 3H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,39 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,34-2,24 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,73 (с, 2H).	
158	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4- ((3-метил-1H-пирроло [2,3-<i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (4- ((1-метил-1H-имидазол-5-ил) метил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он	1-Метил-1H-имидазол-5-карбальдегид	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (дд, $J=1,9, 11,9$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,73-6,72 (м, 1H), 6,16 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,94 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,53-3,34 (м, 6H), 2,79 (дд, $J=6,4, 13,2$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=7,3, 13,1$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,77 (с, 2H).	Rt=3,08 мин, m/z 492,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
159		Хиноксалин-2-карбальдегид	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 8,02 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,32 (дд, $J=1,9, 12,0$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,18 (д, $J=5,0$	Rt=3,67 мин, m/z 540,2 [M+H] ⁺ (способ 2)

	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(хиноксалин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он		Гц, 1Н), 3,95 (т, J=6,9 Гц, 1Н), 3,84 (с, 2Н), 3,58-3,37 (м, 4Н), 2,81 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1Н), 2,68 (дд, J=7,3, 13,2 Гц, 1Н), 2,48-2,43 (м, 2Н), 2,40 (д, J=0,9 Гц, 3Н), 2,37-2,28 (м, 1Н), 2,25-2,13 (м, 1Н), 1,79-1,74 (м, 2Н).	
160	 (S)-2-амино-1-(4-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)пиперазин-1-ил)-3-(3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	4-(3-(Диметил-амино)-пропокси)-бензальдегид	¹ Н ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1Н), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,30 (дд, J=1,9, 12,0 Гц, 1Н), 7,24 (т, J=8,5 Гц, 1Н), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,15-7,13 (м, 1Н), 7,12-7,07 (м, 1Н), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,16 (д, J=4,9 Гц, 1Н), 3,98-3,92 (м, 3Н), 3,55-3,30 (м, 6Н), 2,79 (дд, J=6,5, 13,1 Гц, 1Н), 2,67 (дд, J=7,3, 13,1 Гц, 1Н), 2,39 (д, J=1,1 Гц, 3Н), 2,36-2,27 (м, 4Н), 2,18-2,14 (м, 1Н), 2,13 (с, 6Н), 2,01-1,92 (м, 1Н), 1,87-1,77 (м, 2Н), 1,72-1,72 (м, 2Н).	Rt=3,90 мин, m/z 589,3 [M+H] ⁺ (способ 2)

161	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол	1-(Метан-сульфонил)-пиперидин-4-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,41 (с, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,9, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,95 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,45-3,32 (м, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,78 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,74-2,61 (м, 3H), 2,38 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,37-2,28 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 3H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 4H), 1,67-1,53 (м, 1H), 1,17-1,04 (м, 2H).	Rt=3,42 мин, m/z 573,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
162	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-5-карбальдегид)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ол	Пиридин-5-карбальдегид	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,8, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,50-3,36 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,2, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 2,38	Rt=3,06 мин, m/z 490,1 [M+H] ⁺ (способ 2)

	(пиримидин-5-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		(д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,37-2,21 (м, 3H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,75-1,75 (м, 2H).	
163	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1-Метил-1H-пиразол-4-карбальдегид	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=1,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,92 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,49-3,34 (м, 4H), 3,29 (с, 2H), 2,78 (дд, $J=6,3, 13,2$ Гц, 1H), 2,66 (дд, $J=7,3, 13,1$ Гц, 1H), 2,38 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,34-2,26 (м, 2H), 2,17-2,11 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,79-1,64 (с, 2H).	Rt=1,74 мин, m/z 492,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
164	 (S)-1-(4-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	1,2,3-Тиадиазол-4-карбальдегид	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=2,2, 12,2$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,16 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,93 (дд, $J=6,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,54-3,35 (м, 4H), 2,80 (дд, $J=6,2, 13,2$ Гц, 1H), 2,69-2,62 (м,	Rt=2,09 мин, m/z 496,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

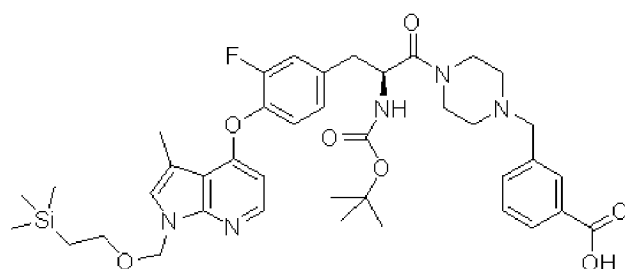
	ил) -2-амино-3-(3-фтор- 4-((3-метил-1Н- пирроло [2,3- <i>b</i>] пиридин- 4-ил) окси) фенил) - пропан-1-он		1Н), 2,47-2,41 (м, 2Н), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3Н), 2,36-2,30 (м, 1Н), 2,25-2,17 (м, 1Н), 1,77 (с, 2Н).	

Пример 165**Стадия А**

Метил (S) -3- ((4- (2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропаноил) пиперазин-1-ил) метил) бензоат (промежуточное соединение 165А)

Промежуточное соединение 165А получали из промежуточного соединения 152В и метил 3-формилбензоата, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии А примера 153.

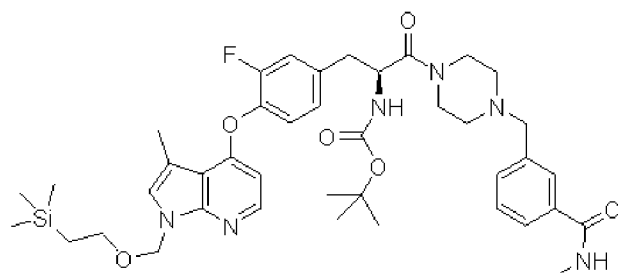
ЖХМС (метод 4): $R_t=1,51$ мин, m/z 776,4 $[M+H]^+$

Стадия В

(S) -3- ((4- (2- ((трет-Бутоксикарбонил) амино) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропаноил) пиперазин-1-ил) метил) бензойная кислота (промежуточное соединение 165В)

Промежуточное соединение 165В получали из промежуточного соединения 165А, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,42$ мин, m/z 762,5 $[M+H]^+$

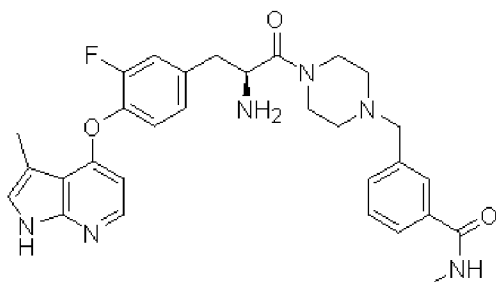
Стадия С

трет-Бутил (S) - (3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4 - ил) окси) фенил) - 1 - (4 - (3 - (метилкарбамоил) бензил) пиперазин-1-ил) - 1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 165C)

Промежуточное соединение 165C получали из промежуточного соединения 165B и метиламина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 4): Rt=1,37 мин, m/z 775,5 [M+H]⁺

Стадия D



(S) - 3 - ((4 - (2-Амино-3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропаноил) пиперазин-1-ил) метил) - N-метилбензамид (пример 165)

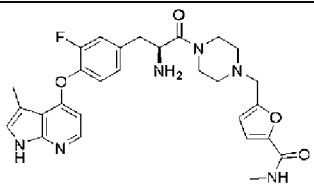
Соединение по примеру 165 получали из промежуточного соединения 165C, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

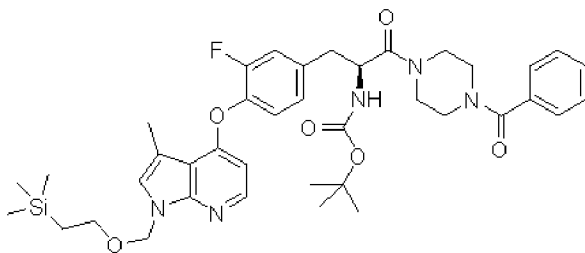
ЖХМС (метод 1): Rt=1,93 мин, m/z 545,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,41 (с, 1H), 8,42-8,38 (м, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,41 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=2,1, 12,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=6,6, 6,6 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 3H), 2,84-2,76 (м, 4H), 2,67 (дд, J=7,4, 13,1 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,06 (дд, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 1,70 (с, 2H).

Пример 166

Следующее соединение примера получали с использованием того же способа, что в примере 165, путем замены на стадии А на альдегид, который указан в таблице ниже.

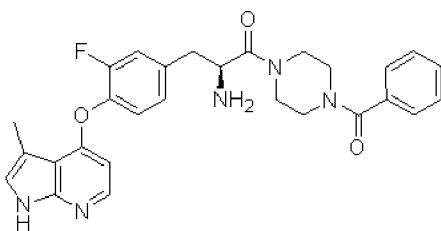
Пр.	Структура	Альдегид	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
166	 (S)-5-((4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)-пиперазин-1-ил)метил)-N-метилфуран-2-карбоксамид	Метил 5-формилфуран-2-карбоксилат	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1H), 8,18 (кв, J=4,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=1,7, 11,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,99 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,41 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,49-3,38 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,1, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,39-2,22 (м, 6H), 2,19-2,11 (м, 1H), 1,70 (с, 2H).	Rt=1,95 мин, m/z 535,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 167**Стадия А**

**трет-Бутил (S) - (1 - (4 - бензоилпиперазин-1-ил) -3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1 - (2 - (триметилсилил) этокси) метил) -1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат
(промежуточное соединение 167А)**

Промежуточное соединение 167А получали из промежуточного соединения 152В и бензойной кислоты с использованием условий, подобных тем, которые использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,81$ мин, m/z 732,3 $[M+H]^+$

Стадия В

**(S) -2-Амино-1 - (4 - бензоилпиперазин-1-ил) -3 - (3-фтор-4 - ((3-метил-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он
(пример 167)**

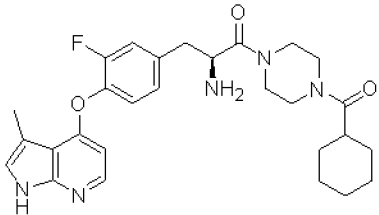
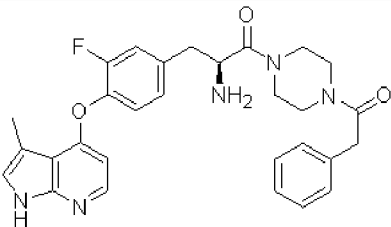
Пример 167 получали из промежуточного соединения 167А с использованием способа, подобного способу на стадии G примера 1.

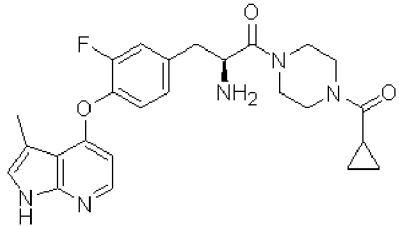
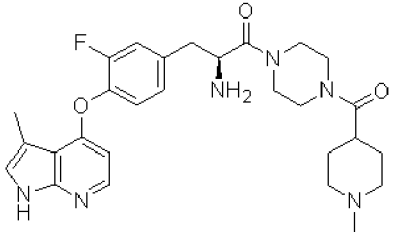
ЖХМС (метод 2): $R_t=3,51$ мин, m/z 502,0 $[M+H]^+$

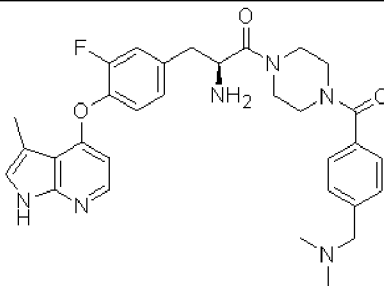
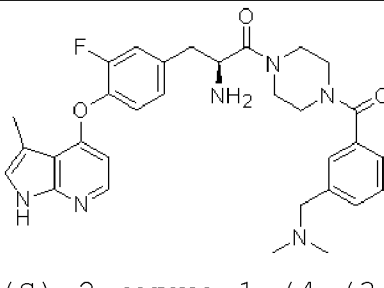
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,96 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 5H), 7,35 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 6,13 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,94-3,94 (м, 1H), 3,71-3,37 (м, 7H), 3,26-3,01 (м, 1H), 2,84 (дд, $J=5,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,75 (с, 2H).

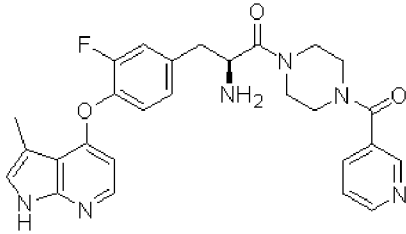
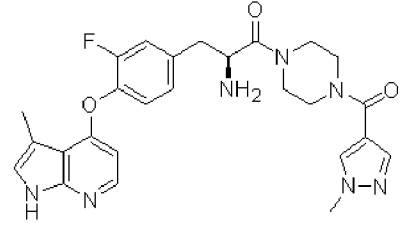
Примеры 168-177

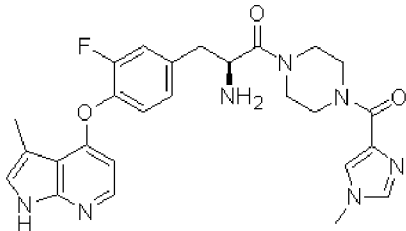
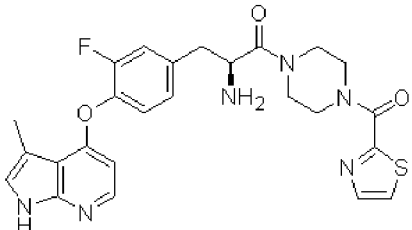
Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 167, путем замены на стадии А соответствующей карбоновой кислоты на указанные в таблице далее.

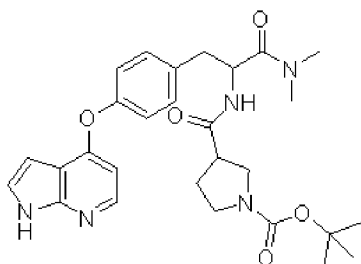
Пр.	Структура	Кислота	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
168	 (S)-2-амино-1-(4-(циклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	Циклогексан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,13-6,08 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,54-3,38 (м, 6H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,82 (дд, J=6,2, 13,1 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,2, 13,1 Гц, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,37 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,80-1,61 (м, 7H), 1,30-1,15 (м, 6H).	Rt=3,78 мин, m/z 508,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
169	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	2-Фенилуксусная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 7H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,14-6,12 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,54-3,33 (м, 7H), 3,28-3,19 (м, 1H), 2,82 (дд, J=6,0, 13,4 Гц, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,70 (с, 2H).	Rt=3,62 мин, m/z 516,1 [M+H] ⁺ (способ 2)

170	 (S)-2-амино-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	Циклопропан-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=1,6, 11,9 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,97 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,74-3,36 (м, 7H), 3,28-3,12 (м, 1H), 2,83 (дд, J=6,3, 13,2 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1H), 2,38 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,01-1,92 (м, 1H), 1,76 (с, 2H), 0,74-0,69 (м, 4H).	Rt=3,25 мин, m/z 466,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
Пр.	Структура	Кислота	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
171	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пропан-1-он	1-Метил-пиперидин-4-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,96-3,96 (м, 1H), 3,55-3,41 (м, 6H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,87-2,65 (м, 4H), 2,37 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,55-1,50 (м, 4H).	Rt=1,84 мин, m/z 523,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

	карбонил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		(м, 6H).	
172	 (S)-2-амино-1-(4-(4-((диметиламино)метил)-бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	4-((Диметил-амино)метил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 5H), 7,27 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 6,15 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,56-3,42 (м, 11H), 2,91 (дд, J=5,7, 13,4 Гц, 1H), 2,78 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,16 (с, 6H).	Rt=1,91 мин, m/z 559,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
173	 (S)-2-амино-1-(4-(3-((диметиламино)метил)-бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-(3-метил-1H-	3-((Диметил-амино)метил)бензойная кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=11,5 Гц, 2H), 6,20 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,90-3,47 (м, 11H), 3,18-3,01 (м, 3H), 2,46 (с, 6H), 2,38 (с, 3H).	Rt=1,95 мин, m/z 559,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

	пирроло [2,3- <i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он			
174	 (<i>S</i>)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло [2,3-<i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-никотиноилпиперазин-1-ил) пропан-1-он	Пиридин-3-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,40 (с, 1H), 8,67 (дд, <i>J</i> =1,7, 4,9 Гц, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,49 (дд, <i>J</i> =4,9, 7,8 Гц, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> =12,1 Гц, 1H), 7,24 (дд, <i>J</i> =8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 6,14 (д, <i>J</i> =5,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,59-3,50 (м, 7H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,38 (с, 3H).	Rt=2,11 мин, <i>m/z</i> 503,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
175	 (<i>S</i>)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло [2,3-<i>b</i>] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил) пиперазин-1-	1-Метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,38 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (дд, <i>J</i> =2,1, 12,1 Гц, 1H), 7,25 (дд, <i>J</i> =8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, <i>J</i> =4,2, 4,2 Гц, 2H), 6,12 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 3,97 (дд, <i>J</i> =6,7, 6,7 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,66-3,42 (м, 8H), 2,85 (дд, <i>J</i> =6,0, 13,3 Гц, 1H), 2,70 (дд, <i>J</i> =7,5, 13,2 Гц,	Rt=2,17 мин, <i>m/z</i> 506,3 [M+H] ⁺ (способ 3)

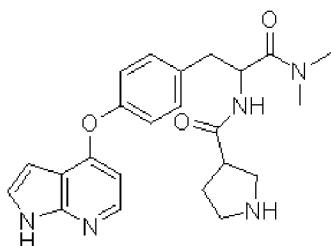
	ил) пропан-1-он		1Н), 2,37 (с, 3Н).	
176	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)- 1-(4-(1-метил-1Н-имидазол-4- карбонил)пиперазин-1- ил)пропан-1-он	1-Метил-1Н-имидазол-4-карбоновая кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (с, 1Н), 7,66 (д, J=0,9 Гц, 2Н), 7,36 (дд, J=1,9, 12,1 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=1,2, 6,4 Гц, 2Н), 6,11 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 4,27-3,86 (м, 3Н), 3,69 (с, 3Н), 3,57-3,45 (м, 6Н), 2,83 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1Н), 2,71 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1Н), 2,37 (с, 3Н).	Rt=2,06 мин, m/z 506,3 [M+H] ⁺ (способ 3)
Пр.	Структура	Кислота	¹ Н ЯМР	ЖХ-МС
177	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1- (4-(тиазол-2- карбонил)пиперазин-1- ил)пропан-1-он	Тиазол-2-карбоновая кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,38 (с, 1Н), 8,07-8,02 (м, 2Н), 7,91 (дд, J=4,8, 27,6 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=1,7, 11,9 Гц, 1Н), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1Н), 7,14 (д, J=9,2 Гц, 2Н), 6,12 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 4,34-4,00 (м, 3Н), 3,73-3,48 (м, 6Н), 2,89-2,83 (м, 1Н), 2,72-2,67 (м, 1Н), 2,38-2,34 (м, 3Н), 1,83-1,83 (м, 2Н).	Rt=2,45 мин, m/z 509,3 [M+H] ⁺ (способ 3)

Пример 178**Стадия А**

трет-Бутил 3-((3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(диметиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 178А)

Соединение по примеру 113 (45 мг, 0,139 ммоль), рацемическую 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (33 мг, 0,153 ммоль) и DIPEA (72 мкл, 0,419 ммоль) растворяли в смеси ДМФ (2 мл) и ДХМ (5 мл). Добавляли НАТУ (63 мг, 0,166 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Упаривание давало остаток, который использовали без дополнительной очистки (82 мг).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,08$ и $1,09$ мин, m/z 522,3 $[M+H]^+$

Стадия В

N-(3-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(диметиламино)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид (пример 178)

Промежуточное соединение 178А (72 мг, сырое) растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем летучие вещества упаривали. Остаток растворяли в метаноле и помещали на картридж SCX-2 2 г, который кондиционировали метанолом. После промывки метанолом продукт элюировали 2М

раствором аммиака в метаноле. После упаривание растворителя остаток очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% муравьиной кислоты). Желаемый продукт получали в виде твердого вещества не совсем белого цвета (24 мг).

ЖХМС (метод 3): $R_t=1,93$ мин, m/z 422,3 $[M+H]^+$

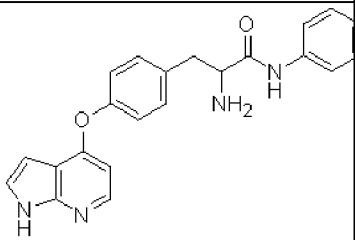
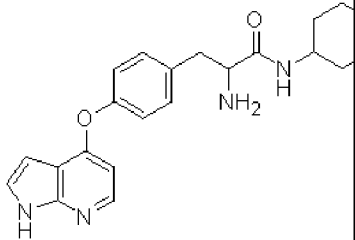
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 8,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,07 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 3H), 7,10-7,07 (м, 2H), 6,36 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,96-4,88 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,74 (дд, $J=6,5, 10,5$ Гц, 1H), 1,97-1,73 (м, 2H).

Пример 179-180

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 178, путем замены соответствующего исходного соединения, как указано в таблице далее.

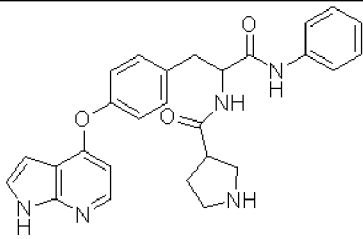
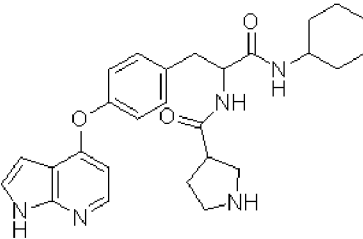
Получение промежуточных соединений 179А-180А

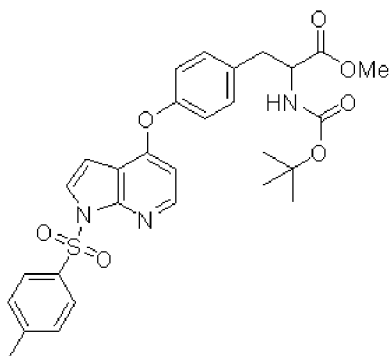
Следующие промежуточные соединения были получены тем же способом, что и в примере 1, путем замены на стадии 1 промежуточного соединения 1Е-а и амина соответствующими исходными соединениями, указанными в таблице далее.

Промежут. соедин.	Структура	Исходные соединения	ЖХ-МС
179А		1Е-f и анилин	$R_t=2,28$ мин, m/z 373,0 $[M+H]^+$ (способ 3)
180А		1Е-f и циклогексан-амин	$R_t=2,40$ мин, m/z 379,1 $[M+H]^+$ (способ 3)

Получение соединений по примерам

Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в примере 178, путем замены на стадии А на исходные соединения, указанные в таблице далее.

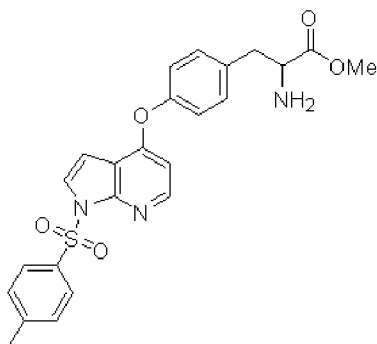
Пр.	Структура	Исходное соедин.	^1H ЯМР	ЖХ-МС
179	 N-(3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-оксо-1-(фениламино)пропан-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид	Промежут. соедин. 179А	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,72 (с, 1H), 10,23-10,19 (м, 1H), 8,61-8,53 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,40-7,28 (м, 5H), 7,12-7,04 (м, 3H), 6,33-6,30 (м, 1H), 6,14-6,10 (м, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 3,11-2,89 (м, 6H), 2,77 (дд, $J=6,5$, 10,9 Гц, 1H), 2,00-1,79 (м, 2H).	Rt=2,38 мин, m/z 470,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 3)
180	 N-(3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(циклогексиламино)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид	Промежут. соедин. 180А	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,73 (с, 1H), 8,39-8,30 (м, 2H), 8,06 (дд, $J=1,3$, 5,4 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=2,3$, 8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,35 (дд, $J=5,5$, 6,6 Гц, 1H), 6,17 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,59-4,48 (м, 1H), 3,18-2,91 (м, 6H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,00-1,79 (м, 1H), 1,73-1,50 (м, 6H), 1,27-1,05 (м, 6H).	Rt=2,47/2,50 мин, m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 3)

Пример 181**Стадия А**

Метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 181А)

Промежуточное соединение 181А получали из промежуточного соединения 131А-а и метил (трет-бутоксикарбонил)тирозината, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,69$ мин, m/z 566,2 $[M+H]^+$

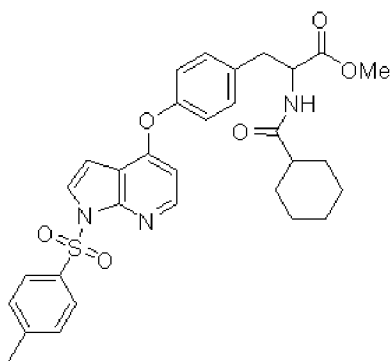
Стадия В

Метил 2-амино-3-(4-((1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 181В)

Промежуточное соединение 181А (2,31 г, 4,09 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и затем летучие вещества упаривали. Остаток подвергали хроматографии на картридже Si 24 г, элюируя 0-10% метанолом в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества бежевого цвета (2,03 г)

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,07$ мин, m/z 466,2 $[M+H]^+$

Стадия С

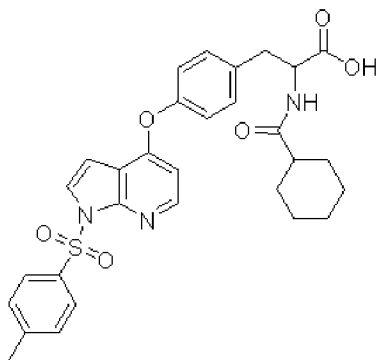


Метил 2-(циклогексанкарбоксамидо)-3-(4-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 181C)

Промежуточное соединение 181B (250 мг, 0,538 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли DIPEA (140 мкл, 0,806 ммоль) и циклогексанкарбонил хлорид (87 мкл, 0,646 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем разбавляли ДХМ (20 мл). Раствор промывали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт получали в виде твердого вещества (290 мг)

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,64$ мин, m/z 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия D



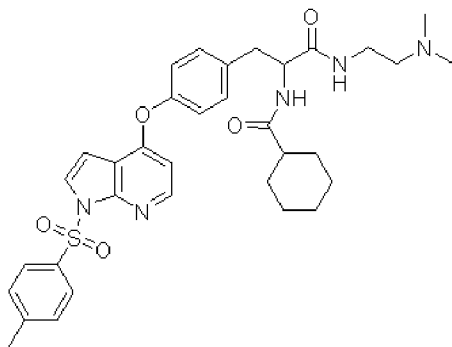
2-(Циклогексанкарбоксамидо)-3-(4-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 181D)

Промежуточное соединение 181C (290 мг, 0,504 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли раствор гидрата гидроксида лития (32 мг, 0,762 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метанол упаривали и pH водного слоя устанавливали равным pH 5 путем добавления 1N HCl. Продукт

экстрагировали ДХМ (10 мл) и раствор сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением желаемого продукта в виде твердого вещества (248 мг).

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,56$ мин, m/z 562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия Е

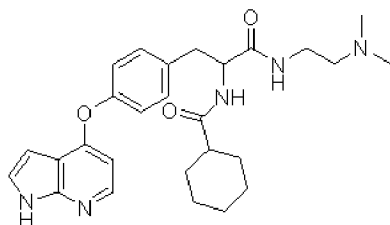


N-(1-((2-(Диметиламино)этил)амино)-1-оксо-3-(4-((1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-2-ил)циклогексанкарбоксамид (промежуточное соединение 181Е)

Промежуточное соединение 181Е получали из промежуточного соединения 181D и *N,N*-диметилэтан-1,2-диамина, используя тот же способ, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,19$ мин, m/z 632,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия F



N-(3-(4-((1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((2-(диметиламино)этил)амино)-1-оксопропан-2-ил)циклогексанкарбоксамид (пример 181)

Промежуточное соединение 181Е (153 мг, 0,267 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли раствор гидрата гидроксида лития (22 мг, 0,533 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли ТГФ (3 мл). Перемешивание продолжали при температуре 50°C в течение 2 ч. Растворители упаривали и сырую смесь очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH_4OH).

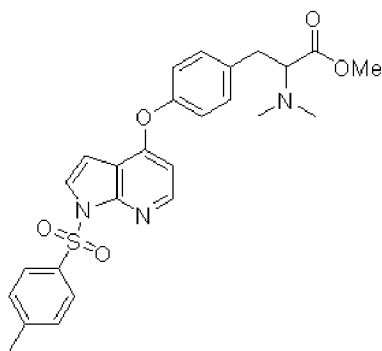
Пример 181 получали в виде твердого вещества белого цвета (30 мг).

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,49$ мин, m/z 478,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05-8,03 (м, 1H), 7,89 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,4, 5,4$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 3H), 7,07 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,34 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 2H), 3,01 (дд, $J=4,7, 13,5$ Гц, 1H), 2,75 (дд, $J=10,1, 13,6$ Гц, 1H), 2,28-2,22 (м, 2H), 2,14-2,13 (м, 6H), 1,70-1,54 (м, 4H), 1,50-1,46 (м, 1H), 1,29-1,11 (м, 6H).

Пример 182

Стадия А

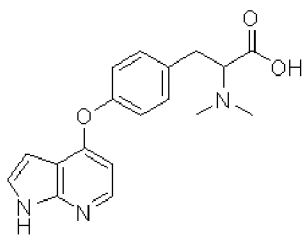


Метил 2-(диметиламино)-3-(4-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 182A)

Промежуточное соединение 181В (475 мг, 1,022 ммоль) растворяли в IMS (10 мл) и раствор помещали в колбу, содержащую 10% палладий на углероде (50 мг). Добавляли водный раствор параформальдегида (37%, 0,61 мл, 8,18 ммоль) и из сосуда удаляли воздух и опять заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Celite® и растворитель упаривали с получением желаемого продукта, который использовали без дальнейшей очистки (603 мг, сырой).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,13$ мин, m/z 494,2 $[M+H]^+$

Стадия В

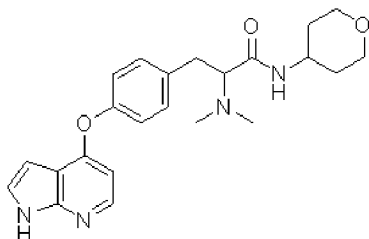


3-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(диметиламино)пропановая кислота (промежуточное соединение 182В)

Промежуточное соединение 182А (504 мг, 1,02 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли раствор гидрата гидроксида лития (86 мг, 2,04 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 4 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворители упаривали в вакууме и сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (метод 6): $R_t=0,59$ мин, m/z 326,2 $[M+H]^+$

Стадия С



3-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(диметиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид (пример 182)

Соединение примера 182 получали из промежуточного соединения 182В и тетрагидро-2H-пиран-4-амина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

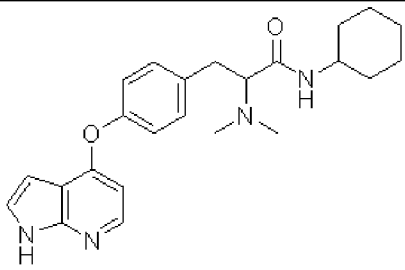
ЖХМС (метод 1): $R_t=1,95$ мин, m/z 409,3 $[M+H]^+$

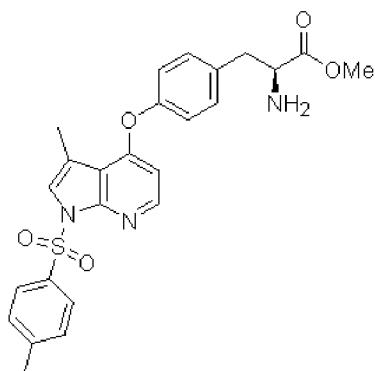
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,05 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 3H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,96 (дд, $J=9,6, 13,0$ Гц, 1H), 2,80

(дд, $J=5,0, 13,1$ Гц, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,66-1,59 (м, 1H), 1,50-1,18 (м, 3H).

Пример 183

Следующее соединение примера получали тем же способом, что и в примере 182, путем замены на стадии С на амин, указанный в таблице далее.

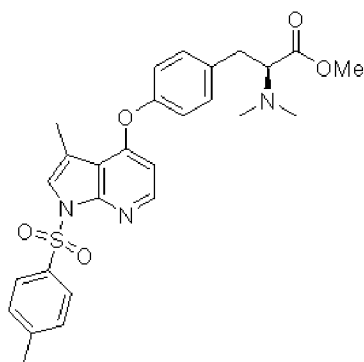
Пр.	Структура	Исходные соединения	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
183	 3-(4-((1H-пирроло[2,3- b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-N- циклогексил-2- (диметиламино)пропанами д	Цикло- гексанамины	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,70 (с, 1H), 8,04 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,18 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,16 (дд, J=5,1, 9,6 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=9,7, 13,0 Гц, 1H), 2,77 (дд, J=5,0, 13,0 Гц, 1H), 2,26 (с, 6H), 1,69-1,47 (м, 5H), 1,27-0,94 (м, 5H).	Rt=2,48 мин, m/z 407,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 184**Стадия А**

Метил (S)-2-амино-3-(4-((3-метил-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 184А)

Промежуточное соединение 184А получали из промежуточного соединения 131Е-с, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 8): $R_t=1,18$ мин, m/z 480,2 $[M+H]^+$

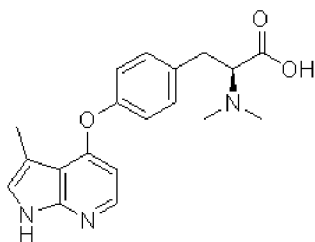
Стадия В

Метил (S)-2-(диметиламино)-3-(4-((3-метил-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 184В)

Промежуточное соединение 184В получали из промежуточного соединения 184А, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 182А.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,17$ мин, m/z 508,4 $[M+H]^+$

Стадия С

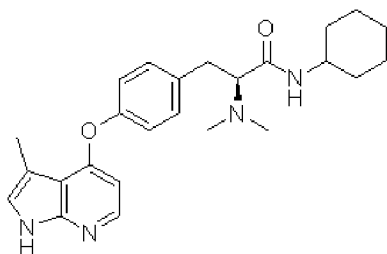


**(S)-2-(Диметиламино)-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное
соединение 184С)**

Промежуточное соединение 184С получали из промежуточного соединения 184В, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 182В.

ЖХМС (метод 6): $R_t=0,71$ мин, m/z 340,3 $[M+H]^+$

Стадия D



**(S)-N-Циклогексил-2-(диметиламино)-3-(4-((3-метил-1Н-
пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид (пример 184)**

Пример 184 получали из промежуточного соединения 184С и циклогексанамина, используя способ, подобный тому, который использовали при амидной конденсации на стадии F примера 1.

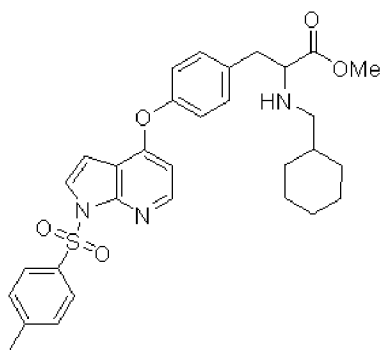
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,59$ мин, m/z 421,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,35 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,54 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,19 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,94 (дд, $J=9,6, 13,0$ Гц, 1H), 2,76 (дд, $J=5,1, 13,0$ Гц, 1H), 2,31 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,26 (с, 6H), 1,71-1,46 (м, 5H), 1,29-0,93 (м, 5H).

(% э.и.=75%)

Пример 185

Стадия А

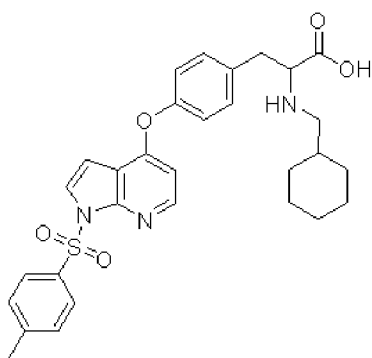


Метил 2 - ((циклогексилметил) амино) -3- (4- ((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропаноат (промежуточное соединение 185A)

Промежуточное соединение 181В (250 мг, 0,538 ммоль) и циклогексанкарбальдегид (72 мкл, 0,589 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт использовали в следующей реакции без очистки (255 мг).

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,26$ мин, m/z 562,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия В

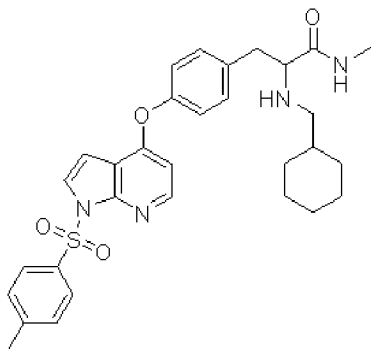


2 - ((Циклогексилметил) амино) -3- (4- ((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропановая кислота (промежуточное соединение 185B)

Промежуточное соединение 185В получали из промежуточного соединения 185А, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,31$ мин, m/z 548,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия С

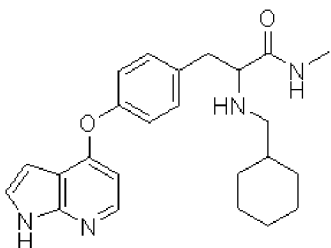


2-((Циклогексилметил)амино)-N-метил-3-(4-((1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид (промежуточное соединение 185C)

Промежуточное соединение 185C получали из промежуточного соединения 185В и метиламина (2М в ТГФ), используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,19$ мин, m/z 561,3 $[M+H]^+$

Стадия D



3-(4-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-((циклогексилметил)амино)-N-метилпропанамид (пример 185)

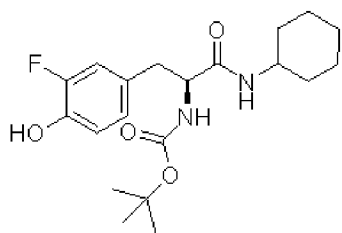
Соединение примера 185 получали из промежуточного соединения 185C, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии В примера 182.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,43$ мин, m/z 407,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,71 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,32 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,37 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,84 (дд, $J=6,0$, 13,4 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=7,9$, 13,4 Гц, 1H), 2,57 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,34-2,21 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,68-1,56 (м, 6H), 1,32-1,20 (м, 1H), 1,19-1,05 (м, 3H), 0,84-0,73 (м, 2H).

Пример 186

Стадия А

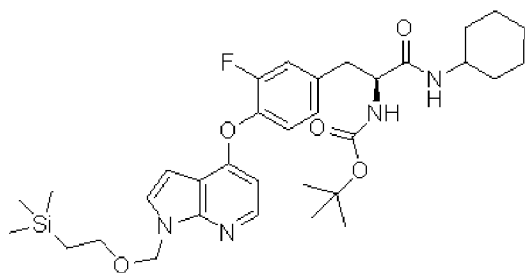


трет-Бутил (S) - (1 - (циклогексиламино) - 3 - (3-фтор-4-гидроксифенил) - 1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 186A)

Промежуточное соединение 186A получали из (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)пропановой кислоты и циклогексанамина используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,35$ мин, m/z 403,3 $[M+Na]^+$

Стадия В

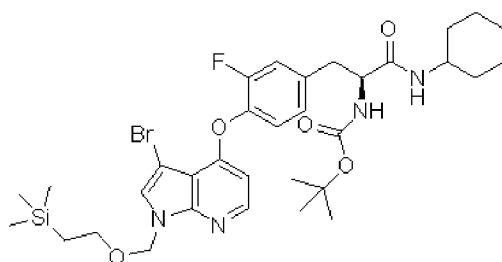


трет-Бутил (S) - (1 - (циклогексиламино) - 3 - (3-фтор-4 - ((1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4 - ил) окси) фенил) - 1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 186B)

Промежуточное соединение 186B получали из промежуточного соединения 186A и промежуточного соединения 1C-с, используя способ, подобный используемому на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,84$ мин, m/z 627,4 $[M+H]^+$

Стадия С



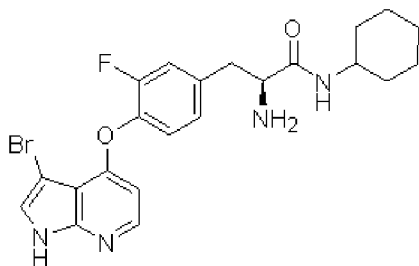
трет-Бутил (S) - (3 - (4 - ((3-бром-1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4 -

ил) окси) -3-фторфенил) -1- (циклогексиламино) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 186С)

Промежуточное соединение 186В (580 мг, 0,927 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и раствор перемешивали при температуре 0°C. Добавляли NBS (173 мг, 0,972 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли 1М раствор тиосульфата натрия (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Остаток подвергали хроматографии на картридже Si 12 г, элюируя 0-30% этилацетатом в циклогексане. Чистый продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (351 мг).

ЖХМС (метод 6): Rt=1,91 мин, m/z 705,3/707,3 [M+H]⁺

Стадия D



(S) -2-Амино-3- (4- ((3-бром-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил) окси) -3-фторфенил) -N-циклогексилпропанамид (пример 186)

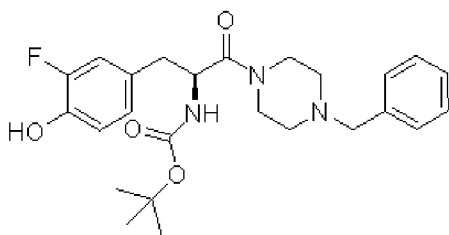
Соединение примера 186 получали из промежуточного соединения 186С, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 1): Rt=3,08 мин, m/z 475,1/477,1 [M+H]⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 12,16 (с, 1Н), 8,08 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,62-7,60 (м, 2Н), 7,30-7,23 (м, 2Н), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,27-6,24 (м, 1Н), 3,55-3,47 (м, 1Н), 3,40-3,35 (м, 1Н), 2,88 (дд, J=5,8, 13,2 Гц, 1Н), 2,71 (дд, J=7,4, 13,2 Гц, 1Н), 1,82 (с, 2Н), 1,69-1,49 (м, 5Н), 1,32-1,02 (м, 5Н).

Пример 187

Стадия А

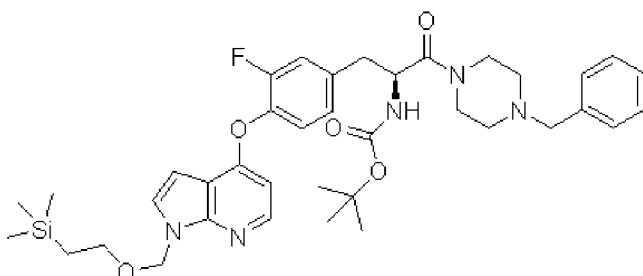


трет-Бутил (S) - (1 - (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (3-фтор-4-гидроксифенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 187A)

Промежуточное соединение 187A получали из N-Вос-3-фтор-L-тирозина и 1-бензилпиперазина, используя способ, подобный используемому на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=0,94$ мин, m/z 458,3 $[M+H]^+$

Стадия В

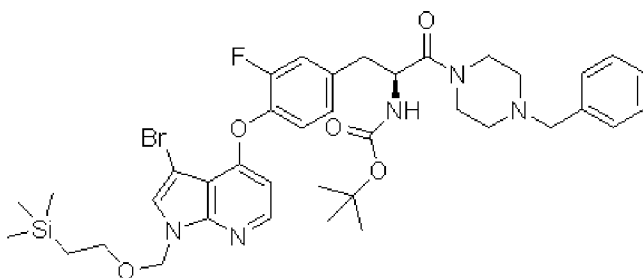


трет-Бутил (S) - (1 - (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (3-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 187В)

Промежуточное соединение 187В получали из промежуточного соединения 187А и промежуточного соединения 1С-с, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,42$ мин, m/z 704,4 $[M+H]^+$

Стадия С



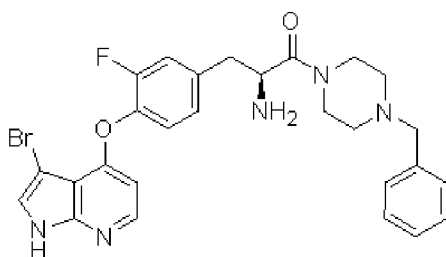
трет-Бутил (S) - (1 - (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4-((3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-

ил) окси) -3-фторфенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат
(промежуточное соединение 187С)

Промежуточное соединение 187С получали из промежуточного соединения 187В с использованием того же способа, который использовался для получения промежуточного соединения 186С.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,49$ мин, m/z 782,3/784,3 $[M+H]^+$

Стадия D



(S)-2-Амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил) пропан-1-он
(пример 187)

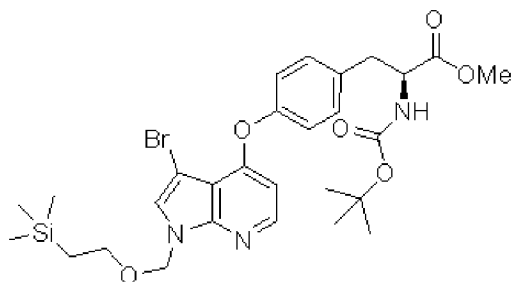
Соединение примера 187 синтезировали из промежуточного соединения 187С, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,42$ мин, m/z 552,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,17 (с, 1H), 8,09 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35-7,24 (м, 6H), 7,12 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1H), 3,94 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,55-3,38 (м, 5H), 2,80 (дд, $J=6,4$, 13,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=7,3$, 13,3 Гц, 1H), 2,34-2,33 (м, 2H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,78-1,78 (м, 2H).

Пример 188

Стадия А



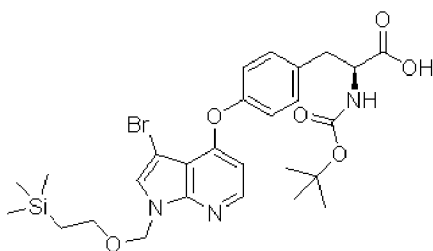
Метил (S)-3-(4-((3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-((трет-

бутоксикарбонил) амино) пропаноат (промежуточное соединение 188А)

Промежуточное соединение 188А получали из промежуточного соединения 1D-e, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 186С.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,88$ мин, m/z 620,2/622,2 $[M+H]^+$

Стадия В

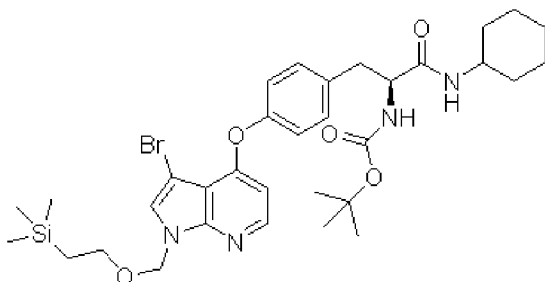


(S)-3-(4-((3-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота (промежуточное соединение 188В)

Промежуточное соединение 188В получали из промежуточного соединения 188А, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,79$ мин, m/z 606,2/608,2 $[M+H]^+$

Стадия С

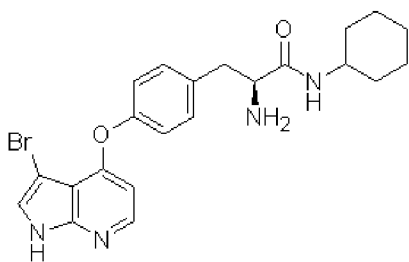


трет-Бутил (S)-3-(4-((3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(циклогексиламино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 188С)

Промежуточное соединение 188С получали из промежуточного соединения 188В и циклогексанамина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,91$ мин, m/z 687,3/689,3 $[M+H]^+$

Стадия D



(S)-2-Амино-3-(4-((3-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид (пример 188)

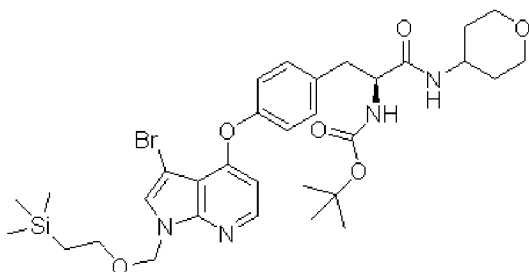
Пример 188 получали из промежуточного соединения 188С, используя способ, аналогичный тому, который применялся на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 1): $R_t=3,01$ мин, m/z 457,1/459,1 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,11 (с, 1H), 8,07 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,10-7,07 (м, 2H), 6,29 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 2,87 (дд, $J=5,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=7,4, 13,3$ Гц, 1H), 1,76-1,75 (м, 2H), 1,69-1,54 (м, 4H), 1,29-1,16 (м, 3H), 1,16-1,02 (м, 3H).

Пример 189

Стадия А

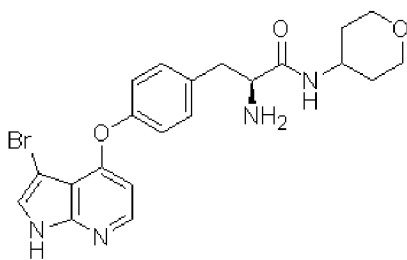


трет-Бутил (S)-3-(4-((3-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-оксо-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 189А)

Промежуточное соединение 189А получали из промежуточного соединения 188В и тетрагидро-2H-пиран-4-амина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 8): $R_t=1,76$ мин, m/z 689,3/691,3 $[M+H]^+$

Стадия В



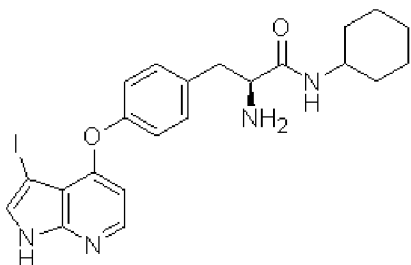
(S)-2-Амино-3-(4-((3-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамид (пример 189)

Пример 189 получали из промежуточного соединения 189А с использованием того же способа, который использовался для удаления защитных групп на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,49$ мин, m/z 459,1/461,1

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,12 (с, 1H), 8,08 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,30 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,83-3,70 (м, 3H), 3,40-3,34 (м, 3H), 2,87 (дд, $J=5,9, 13,2$ Гц, 1H), 2,69 (дд, $J=7,4, 13,2$ Гц, 1H), 1,82 (с, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,43-1,26 (м, 2H).

Пример 190

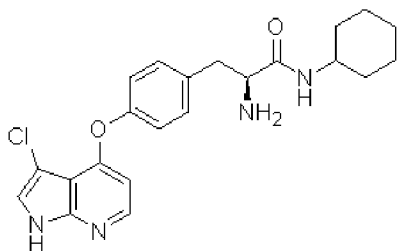


(S)-2-Амино-N-циклогексил-3-(4-((3-йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид (пример 190)

Соединение примера 190 получали подобно получению соединения примера 186 путем замены NBS на NIS на стадии С.

ЖХМС (метод 1): $R_t=3,03$ мин, m/z 505,1 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,29 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 2,87 (дд, $J=5,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,5, 13,2$ Гц, 1H), 1,72-1,52 (м, 6H), 1,30-1,02 (м, 6H).

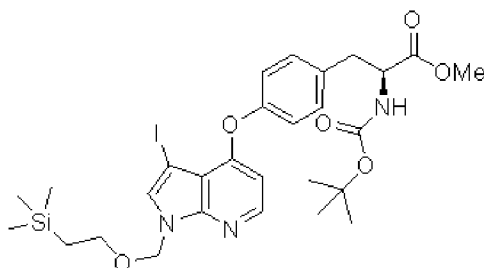
Пример 191

(S)-2-Амино-3-(4-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид (пример 191)

Соединение примера 191 получали подобно получению соединения примера 186 путем замены на стадии С NBS на NCS.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,96$ мин, m/z 413,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,03 (с, 1H), 8,08 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,29 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,39-3,34 (м, 1H), 2,87 (дд, $J=5,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,68 (дд, $J=7,4, 13,3$ Гц, 1H), 1,76 (с, 1H), 1,70-1,52 (м, 5H), 1,29-1,05 (м, 6H).

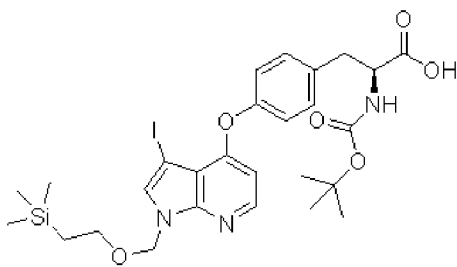
Пример 192**Стадия А**

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 192А)

Промежуточное соединение 192А получали из промежуточного соединения 1D-е тем же способом, что и промежуточное соединение 186С, используя NIS вместо NBS.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,91$ мин, m/z 668,0 $[M+H]^+$

Стадия В

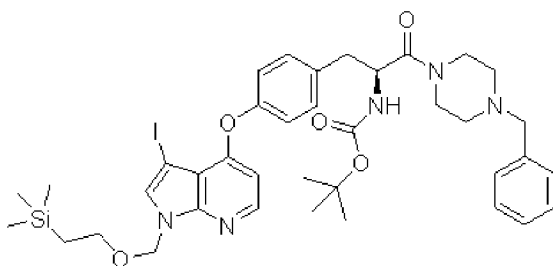


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 192В)

Промежуточное соединение 192В получали из промежуточного соединения 192А тем же способом, что и на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,83$ мин, m/z 654,0 $[M+H]^+$

Стадия С

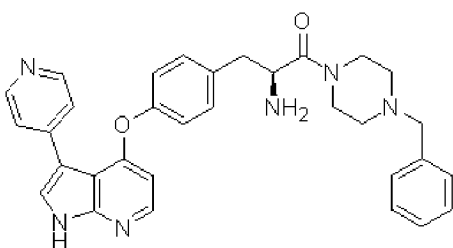


трет-Бутил (S)-(1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-оксoproпан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 192С)

Промежуточное соединение 192С получали из промежуточного соединения 192В и 1-бензилпиперазина используя те же условия, подобные тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,64$ мин, m/z 812,1 $[M+H]^+$

Стадия D



(S)-2-Амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(пиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он (пример 192)

В раствор промежуточного соединения 192С (200 мг, 0,247 ммоль), пиридин-4-бороновой кислоты (61 мг, 0,496 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мг, 0,012 ммоль) и карбоната калия (75 мг, 0,543 ммоль) в смеси DME (3 мл) и воды (1 мл) барботировали аргон в течение 5 мин. Смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 18 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры. Смесь наносили на картридж SCX-2 5 г, затем промывали ДХМ и метанолом. Продукт элюировали 2М раствором аммиака в метаноле, и упаривание давало остаток, который помещали в ДХМ (5 мл). Добавляли ТФУ (2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления легколетучих компонентов в вакууме продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH_4OH). Желаемое соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (53 мг).

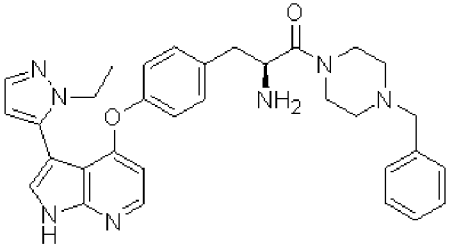
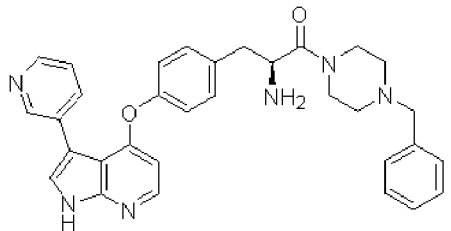
ЖХМС (метод 1): $R_t=1,69$ мин, m/z 533,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

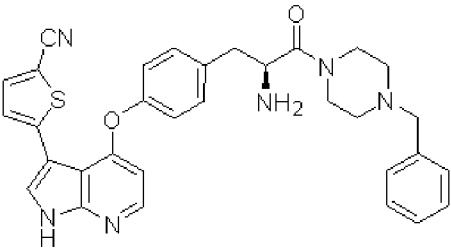
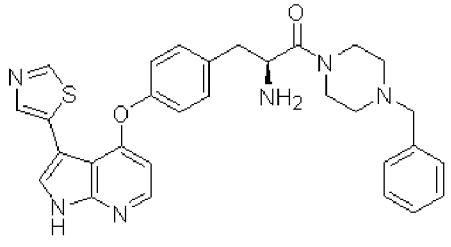
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 12,25 (с, 1H), 8,47-8,45 (м, 2H), 8,11 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,74-7,71 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 6H), 7,14 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,34 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=6,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,43-3,38 (м, 5H), 2,77 (дд, $J=6,7, 13,1$ Гц, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,35-2,17 (м, 3H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,71 (с, 1H).

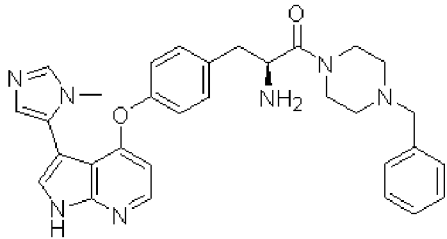
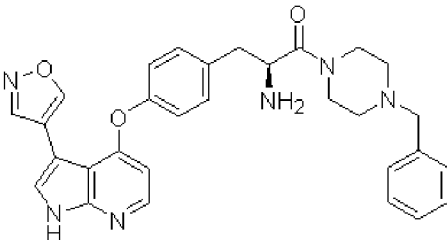
(% э.и. н.о.)

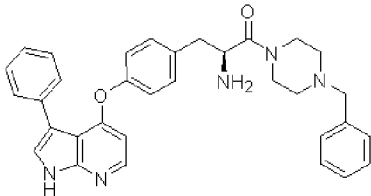
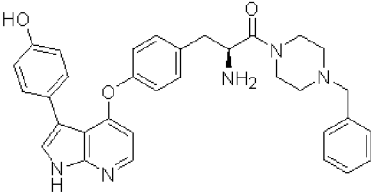
Примеры 193-202

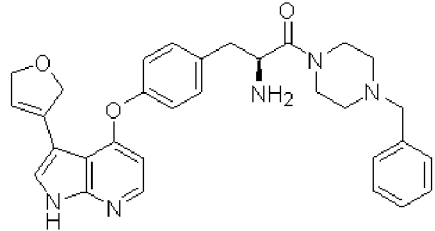
Следующие соединения по примерам были получены тем же способом, что и в соединение примера 192, путем замены на стадии D на бороновую кислота или боронатный эфир, указанные в таблице ниже.

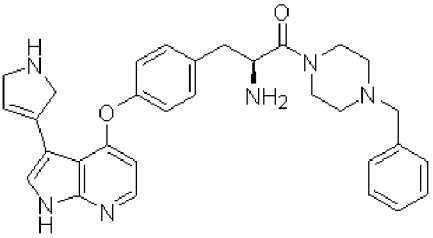
Пр.	Структура	Бороновая кислота	^1H ЯМР	ЖХ-МС
193	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-1-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	1-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,16 (с, 1H), 8,09 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,37 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 6H), 6,99 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,28-6,24 (м, 2H), 4,09 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (дд, $J=6,8$, 6,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,45-3,39 (м, 5H), 2,75 (дд, $J=6,6$, 13,1 Гц, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,34-2,28 (м, 2H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,25 (дд, $J=7,2$, 7,2 Гц, 3H).	Rt=2,16 мин, m/z 550,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
194	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-1-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-3-(4-((3-	3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиридин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,17 (с, 1H), 8,88 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,36 (дд, $J=1,6$, 4,7 Гц, 1H), 8,11-8,03 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,36-7,24 (м, 8H), 7,11 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,31 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,90 (дд, $J=6,8$, 6,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,47-3,39 (м, 5H), 2,77	Rt=1,86 мин, 533,1 m/z [M+H] ⁺ (способ 1)

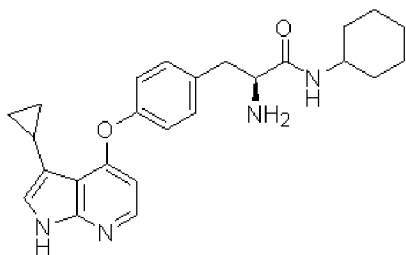
	(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		(дд, $J=6,6, 13,1$ Гц, 1H), 2,65 (дд, $J=7,1, 13,1$ Гц, 1H), 2,33-2,26 (м, 2H), 2,22-2,18 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,71 (с, 2H).	
195	 (% э.и. н.о.) (S)-5-(4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-фенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)тиофен-2-карбонитрил	(5-Циано-тиофен-2-ил)-бороновая кислота	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,38 (с, 1H), 8,11 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,25 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 7,18 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,36 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,92 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 5H), 2,79 (дд, $J=6,7, 13,1$ Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,53 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,35-2,30 (м, 2H), 2,18-2,16 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 1H), 1,74 (с, 2H).	Rt=2,53 мин, m/z 563,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
196	 (% э.и. н.о.)	5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)тиазол	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,22 (с, 1H), 8,88 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,32-7,24 (м, 6H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,33 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1H),	Rt=2,12 мин, m/z 539,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

	(S)-2-амино-1-(4-бензил- пиперазин-1-ил)-3-(4-(3- (тиазол-5-ил)-1Н- пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4- ил)окси)фенил)пропан-1-он		3,48-3,38 (м, 7Н), 2,78 (дд, J=6,7, 13,1 Гц, 1Н), 2,70-2,63 (м, 1Н), 2,36-2,27 (м, 2Н), 2,21-2,16 (м, 1Н), 2,03 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1Н), 1,70-1,70 (м, 2Н).	
197	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-1-(4- бензилпиперазин-1-ил)-3-(4- (3-(1-метил-1Н-имидазол-5- ил)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4- ил)окси)фенил)пропан-1-он	1-Метил-5-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2-диокса- боролан-2-ил)- 1Н-имидазол	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12,08 (с, 1Н), 8,08 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,34-7,23 (м, 6Н), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,89 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 6,27 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 3,91 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1Н), 3,57 (с, 3Н), 3,49-3,38 (м, 5Н), 2,77 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1Н), 2,68-2,60 (м, 1Н), 2,34-2,20 (м, 4Н), 2,12-2,05 (м, 2Н).	Rt=1,59 мин, m/z 536,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
198	 (% э.и. н.о.)	4-(4,4,5,5- тетраметил- 1,3,2-диокса- боролан-2- ил)изоксазол	¹ Н ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 12,09- 12,05 (м, 1Н), 9,00 (д, J=16,1 Гц, 2Н), 8,08 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,33-7,24 (м, 7Н), 7,19 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,30 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 3,92 (дд, J=6,9, 6,9 Гц,	Rt=2,14 мин, m/z 523,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

	(S)-2-амино-1-(4-бензил- пиперазин-1-ил)-3-(4-(3- (изоксазол-4-ил)-1Н- пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4- ил)окси)фенил)пропан-1-он		¹ Н ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 12,00 (с, 1Н), 8,07 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,69-7,66 (м, 2Н), 7,59 (с, 1Н), 7,34-7,24 (м, 9Н), 7,20-7,14 (м, 1Н), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,29 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 3,90 (т, J=6,9 Гц, 1Н), 3,47-3,39 (м, 5Н), 3,27-3,23 (м, 1Н), 2,76 (дд, J=6,7, 13,1 Гц, 1Н), 2,65 (дд, J=7,0, 13,1 Гц, 1Н), 2,34-2,18 (м, 3Н), 2,10-2,03 (м, 1Н), 1,71 (с, 2Н).	
Пр.	Структура	Бороновая кислота	¹ Н ЯМР	ЖХ-МС
199	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-фенил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	Фенилбороновая кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 12,00 (с, 1Н), 8,07 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,69-7,66 (м, 2Н), 7,59 (с, 1Н), 7,34-7,24 (м, 9Н), 7,20-7,14 (м, 1Н), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,29 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 3,90 (т, J=6,9 Гц, 1Н), 3,47-3,39 (м, 5Н), 3,27-3,23 (м, 1Н), 2,76 (дд, J=6,7, 13,1 Гц, 1Н), 2,65 (дд, J=7,0, 13,1 Гц, 1Н), 2,34-2,18 (м, 3Н), 2,10-2,03 (м, 1Н), 1,71 (с, 2Н).	Rt=2,50 мин, m/z 532,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
200	 (% э.и. н.о.) (4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-фенил)бороновая кислота	(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-фенил)бороновая кислота	¹ Н ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 11,83 (с, 1Н), 9,25 (с, 1Н), 8,04 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,46-7,42 (м, 3Н), 7,33-7,23 (м, 6Н), 7,06 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,72-6,69 (м, 2Н), 6,26	Rt=2,06 мин, m/z 548,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

	(S)-2-амино-1-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он		(д, J=5,4 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,48-3,39 (м, 6H), 2,76 (дд, J=6,7, 13,1 Гц, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,68-1,68 (м, 2H).	
201	 (S)-2-амино-1-(4-бензил-пиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	2-(2,5-Дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,97 (с, 1H), 8,06 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33-7,24 (м, 7H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,42-6,39 (м, 1H), 6,30 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,90-4,85 (м, 2H), 4,66-4,61 (м, 2H), 3,92 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 6H), 2,82-2,64 (м, 2H), 2,34-2,30 (м, 2H), 2,16 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 1,97 (дд, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 1,72-1,72 (м, 2H).	Rt=2,12 мин, m/z 524,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
Пр.	Структура	Бороновая кислота	¹ H ЯМР	ЖХ-МС

202	 (S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он	трет-Бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1Н), 8,04 (дд, $J=4,6$, 4,6 Гц, 1Н), 7,55-7,37 (м, 1Н), 7,34-7,24 (м, 7Н), 7,12 (дд, $J=7,6$, 7,6 Гц, 2Н), 6,37 (с, 1Н), 6,28 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 4,29 (д, $J=121,7$ Гц, 1Н), 3,97-3,89 (м, 2Н), 3,69 (с, 1Н), 3,47-3,37 (м, 8Н), 2,81-2,64 (м, 2Н), 2,36-2,30 (м, 2Н), 2,19-2,17 (м, 1Н), 2,02 (с, 1Н).	Rt=1,59 мин, m/z 523,2 [M+H]⁺ (способ 1)

Пример 203

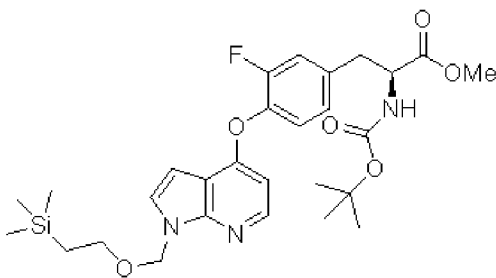
(S)-2-Амино-N-циклогексил-3-(4-((3-циклопропил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид (пример 203)

Пример 203 получали из промежуточного соединения 188С и циклопропилбороновой кислоты с использованием способа, подобного способу на стадии D примера 192.

ЖХМС (метод 1): $R_t=2,75$ мин, m/z 419,3 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,37 (с, 1H), 7,99 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,05 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,85 (дд, $J=5,9$, 13,2 Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,5$, 13,1 Гц, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 5H), 1,55-1,51 (м, 1H), 1,28-1,01 (м, 6H), 0,77-0,71 (м, 2H), 0,60-0,55 (м, 2H).

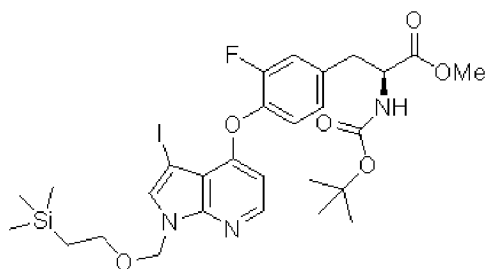
% э.и.=82%

Пример 204**Стадия А**

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 204А)

Промежуточное соединение 204А получали из промежуточного соединения 1С-с и промежуточного соединения 1А-а, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии D примера 1.

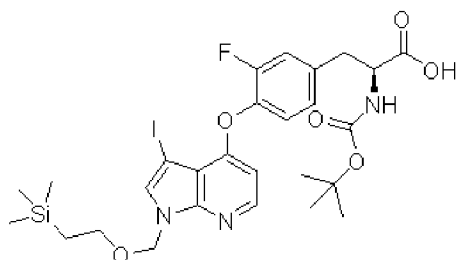
ЖХМС (метод 6): $R_t=1,99$ мин, m/z 560,3 $[M+H]^+$

Стадия В

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 204В)

Промежуточное соединение 204В получали из промежуточного соединения 204А, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 186С, заменяя NBS на NIS.

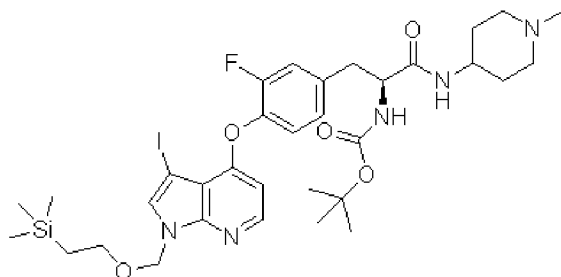
ЖХМС (метод 4): $R_t=2,09$ мин, m/z 686,3 $[M+H]^+$

Стадия С

(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 204С)

Промежуточное соединение 204С получали из промежуточного соединения 204В используя способ, подобный тому, который использовали на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 9): $R_t=2,70$ мин, m/z 672,1 $[M+H]^+$

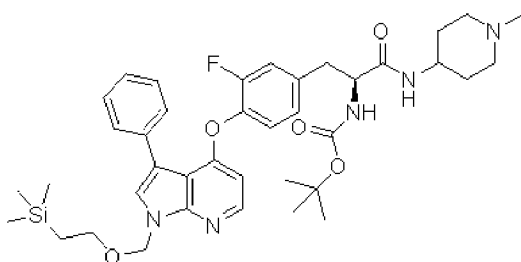
Стадия D

трет-Бутил (S) - (3- (3-фтор-4- ((3-йод-1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -1Н-пирроло[2,3-*b*] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- ((1-метилпиперидин-4-ил) amino) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 204D)

Промежуточное соединение 204D получали из промежуточного соединения 204С и 1-метилпиперидин-4-аминa, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,51$ мин, m/z 768,3 $[M+H]^+$

Стадия E

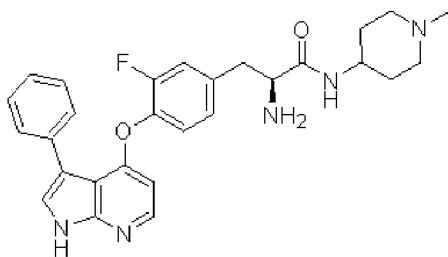


трет-Бутил (S) - (3- (3-фтор-4- ((3-фенил-1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -1Н-пирроло[2,3-*b*] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- ((1-метилпиперидин-4-ил) amino) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 204E)

Смесь промежуточного соединения 204D (500 мг, 0,651 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-фенил-1,3,2-диоксаборолана (266 мг, 1,30 ммоль), $Pd_2Cl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (27 мг, 0,033 ммоль), карбоната калия (198 мг, 1,43 ммоль), DME (4 мл) и воды (0,4 мл) нагревали при температуре 95°C в течение 19 ч. После охлаждения смесь фильтровали через Celite®. Раствор разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл) и сушили (Na_2SO_4). Упаривание давало сырой продукт, который подвергали хроматографии на картридже Si (24 г), элюируя 0-100% этилацетатом в циклогексане, затем 0-10% метанолом в ДХМ. Чистый продукт получали в виде бесцветной пены (180 мг).

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,35$ мин, m/z 718,5 $[M+H]^+$

Стадия F



**(S)-2-Амино-3-(3-фтор-4-((3-фенил-1Н-пирроло[2,3-
b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид
(пример 204)**

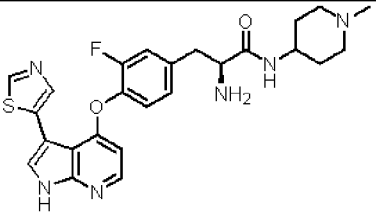
Пример 204 получали из промежуточного соединения 204Е, используя способ, подобный используемому на стадии G примера 1.

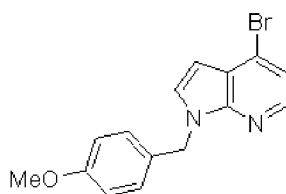
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,21$ мин, m/z 488,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,04 (с, 1H), 8,07 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 4H), 7,36-7,18 (м, 5H), 7,07 (дд, $J=1,3, 8,4$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,37 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,85 (дд, $J=6,1, 13,2$ Гц, 1H), 2,73-2,54 (м, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,75 (с, 2H), 1,62-1,54 (м, 2H), 1,42-1,24 (м, 2H).

Пример 205

Следующие соединения по примерам были получены из промежуточного соединения 204D и данного боронатного эфира, используя способ, подобный тому, который использовали при получении соединения по примеру 204, путем замены на боронатный эфир, данный на стадии E.

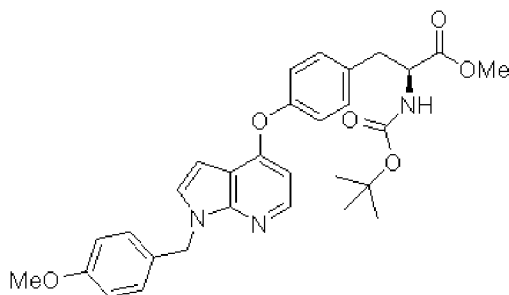
Пр.	Структура	Бороновая кислота	^1H ЯМР	ЖХ-МС
205	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид	5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,22 (с, 1H), 8,92 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 7,11 (дд, $J=1,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,28 (дд, $J=0,8, 5,5$ Гц, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,88 (дд, $J=5,9, 13,2$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=7,6, 13,1$ Гц, 1H), 2,66-2,57 (м, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 3H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,43-1,23 (м, 2H).	Rt=2,95 мин, m/z 495,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 2)

Пример 206**Стадия А**

4-Бром-1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин
(промежуточное соединение 206А)

4-Бром-7-азаиндол (2,5 г, 12,69 ммоль) растворяли в ДМФ (20 мл) и раствор охлаждали на ледяной бане в токе азота. Добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 635 мг, 15,88 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли 4-метоксибензил бромид (2,81 г, 13,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого времени смесь гасили осторожным добавлением воды (30 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Сырой продукт подвергали хроматографии на картридже Si 80 г, элюируя 0-30% этилацетатом в циклогексане. Чистый продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (3,62 г).

ЖХМС (метод 4): Rt=1,61 мин, m/z 316,9/318,9 [M+H]⁺

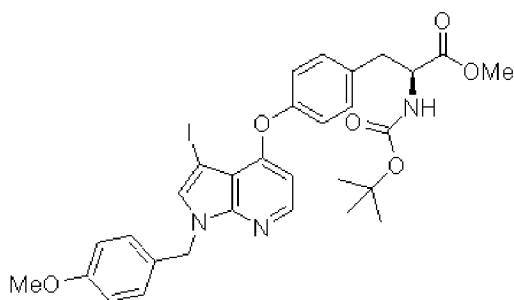
Стадия В

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((1-(4-метоксибензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 206В)

Промежуточное соединение 206В получали из промежуточного соединения 206А и 1В-с в соответствии со способом, используемым на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 4): Rt=1,65 мин, m/z 532,1 [M+H]⁺

Стадия С

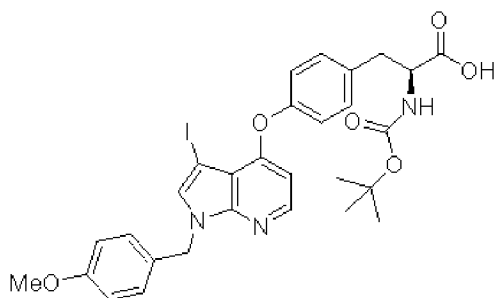


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 206C)

Промежуточное соединение 206C получали из промежуточного соединения 206B и NIS используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 186C, заменяя NBS на NIS.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,75$ мин, m/z 658,0 $[M+H]^+$

Стадия D

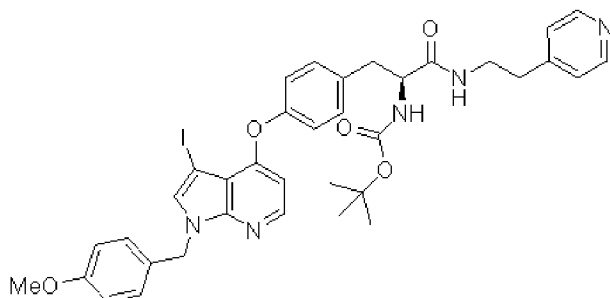


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 206D)

Промежуточное соединение 206D получали из промежуточного соединения 206C, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии E примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,68$ мин, m/z 644,0 $[M+H]^+$

Стадия E

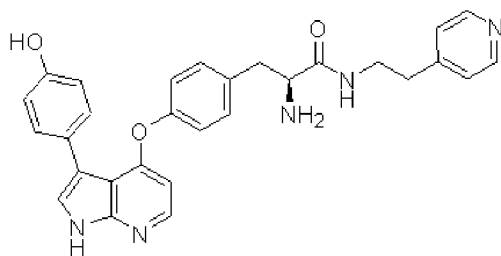


трет-Бутил (S) - (3 - (4 - ((3-йод-1 - (4-метоксибензил) -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-оксо-1 - ((2 - (пиридин-4-ил) этил) amino) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 206E)

Промежуточное соединение 206E получали из промежуточного соединения 206D и 2-(пиридин-4-ил)этан-1-амина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 4): Rt=1,27 мин, m/z 748,0 [M+H]⁺

Стадия F



(S) -2-Амино-3 - (4 - ((3 - (4-гидроксифенил) -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -N - (2 - (пиридин-4-ил) этил) пропанамид (пример 206)

Смесь промежуточного соединения 206E (170 мг, 0,228 ммоль), (4 - ((трет-бутилдиметилсилил) окси) фенил) бороновой кислоты (115 мг, 0,456 ммоль), Pd₂Cl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (9 мг, ммоль), карбоната калия (69 мг, ммоль), DME (3 мл) и воды (1 мл) нагревали при температуре 90°C в течение 19 ч. Упаривание давало сырой продукт, который подвергали хроматографии на картридже Si (24 г), элюируя 0-10% метанолом в ДХМ. Продукт растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при температуре 90°C в течение 18 ч. Добавляли трифторметансульфовую кислоту (34 мг, 0,288 ммоль) и нагревание продолжали при температуре 65°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали охладиться и выливали на картридж SCX-2 (5 г). После промывки ДХМ и метанолом продукт элюировали 2М раствором аммиака в метаноле. Упаривание давало сырой продукт, который очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98% ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% NH₄OH) с получением твердого вещества белого цвета (7 мг).

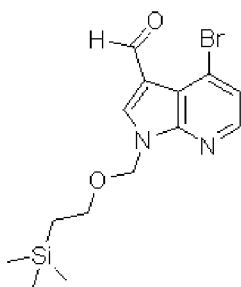
ЖХМС (метод 1): Rt=1,74 мин, m/z 494,1 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) δ 11,82 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,46-8,43 (м, 2H), 8,02 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,26-7,19 (м, 4H), 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,71-6,68 (м, 2H), 6,25 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,39-3,27 (м, 3H), 2,88 (дд, $J=5,1$, 13,3 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=7,1$, 7,1 Гц, 2H), 2,60 (кв, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,69 (с, 2H).

% э.и. (н.о.)

Пример 207

Стадия А

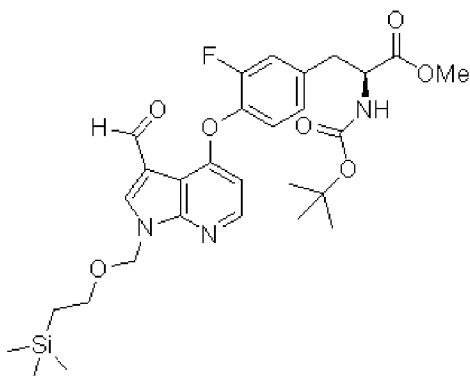


4-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегид (промежуточное соединение 207А)

Промежуточное соединение 207А получали из 3-формил-4-бром-7-азаиндола, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 1С-а.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,91$ мин, m/z 355,1/357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия В

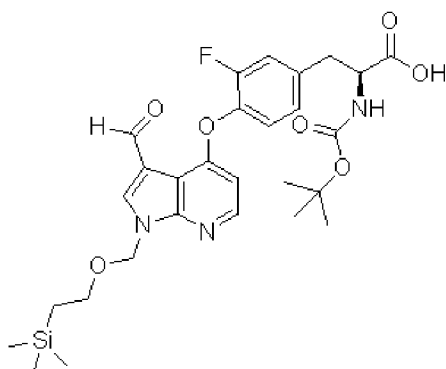


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 207В)

Промежуточное соединение 207В получали из промежуточного соединения 207А и промежуточного соединения 1В-а в соответствии со способом на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,76$ мин, m/z 588,4 $[M+H]^+$

Стадия С

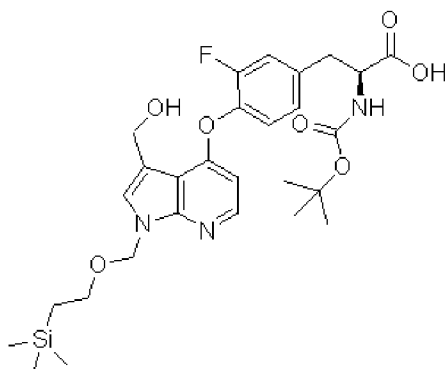


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 207C)

Промежуточное соединение 207C получали из промежуточного соединения 207B, используя способ, подобный используемому на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,69$ мин, m/z 574,3 $[M+H]^+$

Стадия D



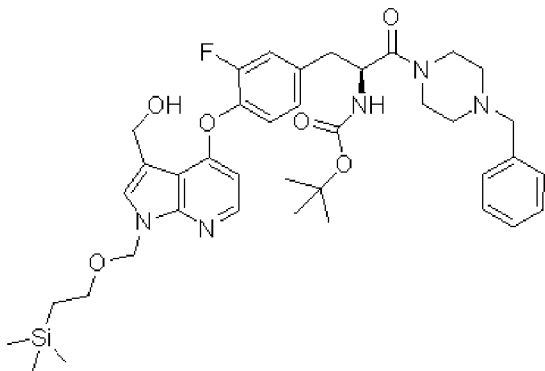
(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 207D)

Промежуточное соединение 207C (386 мг, 0,674 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (10 мл) и метанола (1 мл) и добавляли боргидрид натрия (26 мг, 0,684 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительную часть боргидрида натрия (52 мг, 1,37 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную

смесь промывали водой (10 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (346 мг).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,59$ мин, m/z 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия Е

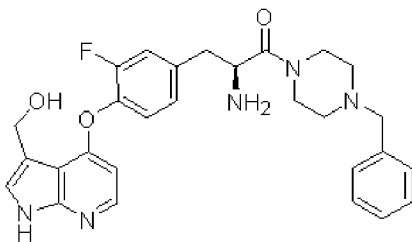


трет-Бутил (S) - (1 - (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (3-фтор-4-((3- (гидроксиметил) -1- (2- (триметилсилил) этокси) метил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 207Е)

Промежуточное соединение 207Е получали из промежуточного соединения 207D и 1-бензилпиперазина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,30$ мин, m/z 734,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия F



(S) -2-Амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (3-фтор-4- ((3- (гидроксиметил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он (пример 207)

Пример 207 получали из промежуточного соединения 207Е, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

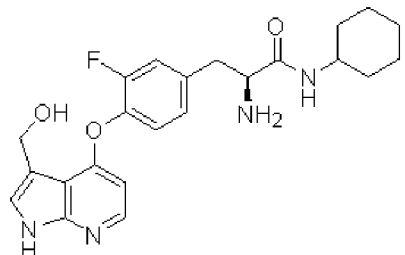
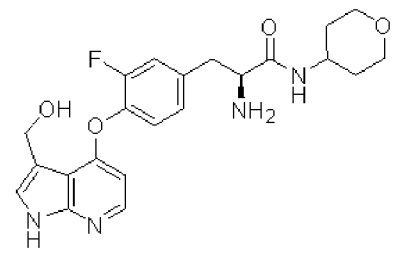
ЖХМС (метод 2): $R_t=3,23$ мин, m/z 504,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

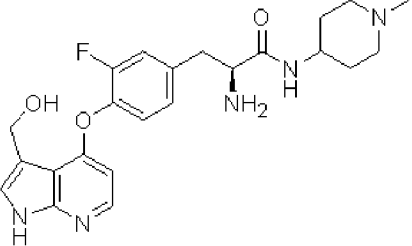
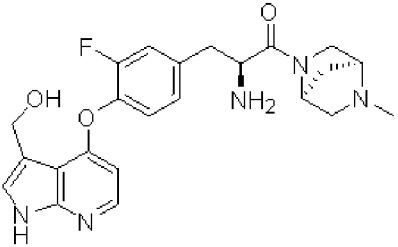
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,55 (с, 1H), 8,00 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 9H), 7,11 (дд, $J=1,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,17

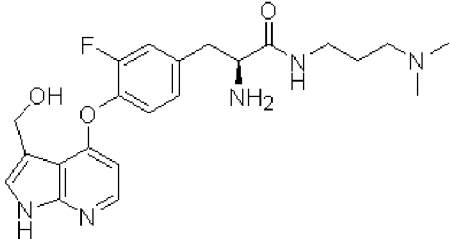
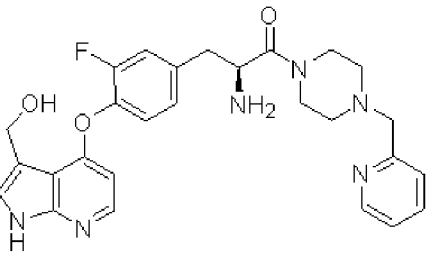
(д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,79-4,76 (м, 3H), 3,94 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,46-3,42 (м, 5H), 2,80 (дд, $J=6,3, 13,1$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,4, 13,1$ Гц, 1H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,72-1,71 (м, 2H).

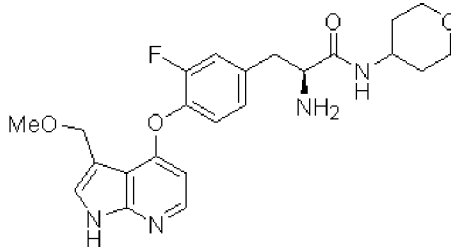
Примеры 208-215

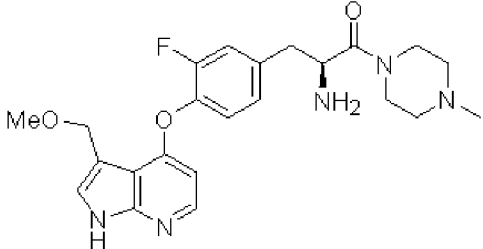
Следующие соединения по примерам были получены подобно получению соединения примера 207 путем замены 1-бензилпиперазина на стадии Е амином, показанным ниже.

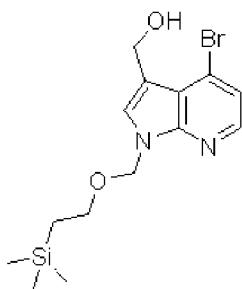
Пр.	Структура	Амин	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
208	 (S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил) пропанамид	Циклогексан-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,57 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 1H), 6,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,78-4,73 (м, 3H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,87 (дд, J=5,9, 13,2 Гц, 1H), 2,71 (дд, J=7,3, 13,3 Гц, 1H), 1,78 (с, 2H), 1,70-1,61 (м, 4H), 1,53 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,31-1,06 (м, 5H).	Rt=3,11 мин, m/z 427,4 [M+H] ⁺ (способ 2)
209	 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-	Тетрагидро-2H-пиран-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,54 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 3H), 7,09 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=0,9, 5,4 Гц, 1H), 4,78-4,73 (м, 3H), 3,83-3,71 (м, 3H), 3,42-3,35 (м, 2H), 2,88 (дд, J=5,9, 13,2 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 1,76 (с,	Rt=1,74 мин, m/z 429,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

	2H-пиран-4-ил) пропанамид		2H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,44-1,22 (м, 2H).	
210	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид	1-Метил-пиперидин-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,56 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 3H), 7,09 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,18 (дд, J=0,8, 5,5 Гц, 1H), 4,75 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 2,90 (дд, J=6,1, 13,3 Гц, 1H), 2,79-2,60 (м, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,68-1,56 (м, 2H), 1,46-1,23 (м, 2H).	Rt=2,44 мин, m/z 442,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
211	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2,2,1]-гептан	(1S,4S)-2-Метил-2,5-диазабицикло[2,2,1]-гептан	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,58-11,53 (м, 1H), 8,01 (дд, J=3,1, 5,4 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,13 (дд, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,25-6,14 (м, 1H), 4,79-4,72 (м, 3H), 4,50-4,22 (м, 1H), 3,78-3,50 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 3H), 2,27 (с,	Rt=2,29 мин, m/z 440,2 [M+H] ⁺ (способ 2)

	метил-2,5- диазабицикло[2,2,1]гептан-2- ил) пропан-1-он		¹ H), 2,15 (с, 3H), 1,72 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 1H), 1,50-1,28 (м, 1H).	
212	 (S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид	N,N-Диметил- пропан-1,3- диамин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 3H), 7,10 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,18-6,16 (м, 1H), 4,75 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,92 (дд, J=5,7, 13,3 Гц, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,51-1,42 (м, 2H).	Rt=2,42 мин, m/z 430,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
213	 (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-	1-(Пиридин- 2-илметил)- пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 11,56-11,56 (м, 1H), 8,49 (дд, J=0,9, 4,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 4H), 7,11 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,19-6,17 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 3H), 3,94 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 1H),	Rt=1,57 мин, m/z 505,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

	2-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он		3,58 (с, 2H), 3,54-3,37 (м, 4H), 2,80 (дд, J=6,4, 13,2 Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,42-2,23 (м, 3H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 2H).	
214	 Выделен при получении соединения по примеру 211 (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(метоксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид	Тетрагидро-2H-пиран-4-амин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,73 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,09 (дд, J=1,2, 8,3 Гц, 1H), 6,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,82-3,70 (м, 4H), 3,45 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,38-3,28 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,90 (дд, J=6,1, 13,3 Гц, 1H), 2,76 (дд, J=7,4, 13,3 Гц, 1H), 1,69-1,54 (м, 2H), 1,44-1,23 (м, 2H).	Rt=2,07 мин, m/z 443,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

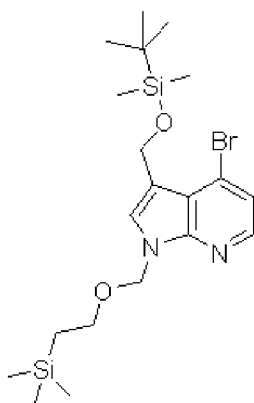
215	 Продукт выделен, когда синтезировали производное гидроксикалкана по R₁ (% э.и. н.о.) (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-(метоксиметил)-1H-пирроло-[2,3-b] пиридин-4-ил)окси)-фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол	1-Метил-пиперазин	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,70 (с, 1H), 8,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (дд, J=2,1, 12,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=1,4, 8,3 Гц, 1H), 6,23-6,21 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,95 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,80 (дд, J=6,6, 13,2 Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 1H), 2,28 (дд, J=3,5, 10,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,74 (с, 2H).	R _t =1,56 мин, m/z 442,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 213 (альтернативный способ)**Стадия А**

(4-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанол (промежуточное соединение 213А)

Промежуточное соединение 213А получали из промежуточного соединения 207А, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 207D.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,58$ мин, m/z 357,1/359,1 $[M+H]^+$

Стадия В

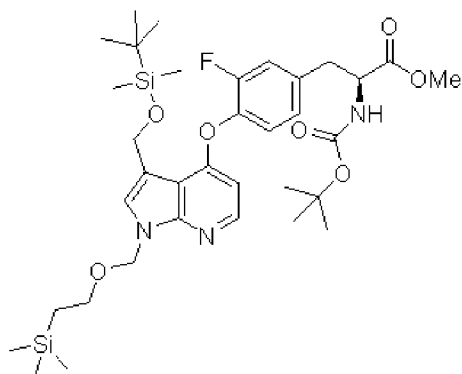
4-Бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 213В)

Промежуточное соединение 213А (204 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (6,5 мл) обрабатывали имидазолом (78 мг, 1,14 ммоль). Добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (102 мг, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и слой с ДХМ отделяли. Водный слой затем экстрагировали ДХМ (10 мл) и объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Остаток подвергали хроматографии на картридже Si 25 г, элюируя

0-30% этилацетатом в циклогексане с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (240 мг).

ЖХМС (метод 4): Rt=2,19 мин, m/z 471,2/473,2 [M+H]⁺

Стадия С

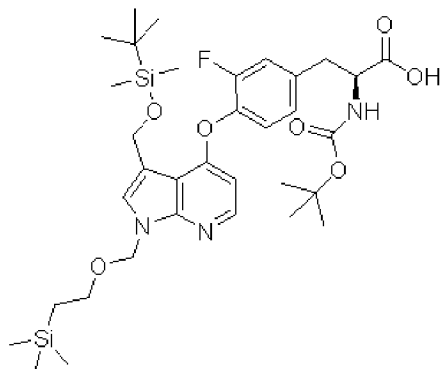


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)пропаноат (промежуточное соединение 213С)

Промежуточное соединение 213С получали из промежуточного соединения 213В и промежуточного соединения 1В-а в соответствии со способом на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 4): Rt=4,55 мин, m/z 704,5 [M+H]⁺

Стадия D

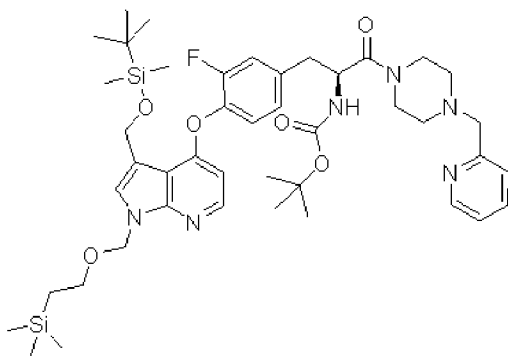


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 213D)

Промежуточное соединение 213D получали из промежуточного соединения 213С, используя способ на стадии Е примера 1.

ЖХМС (метод 4): Rt=4,39 мин, m/z 690 [M+H]⁺

Стадия Е

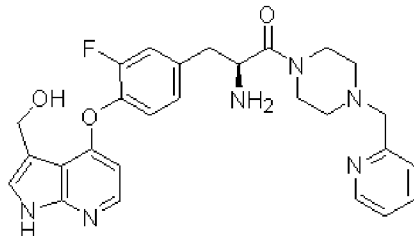


трет-Бутил (S) - (3 - (4 - ((3 - ((трет-бутилдиметилсилил) окси) - метил) - 1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) - 3-фторфенил) - 1-оксо-1 - (4 - (пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 213E)

Промежуточное соединение 213E получали из промежуточного соединения 213D и 1-(пиридин-2-илметил)пиперазина, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=3,33$ мин, m/z 849,5 $[M+H]^+$

Стадия F



(S) - 2-Амино-3 - (3-фтор-4 - ((3 - (гидроксиметил) - 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) - 1 - (4 - (пиридин-2-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он (пример 213)

Пример 213 получали из промежуточного соединения 213E, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

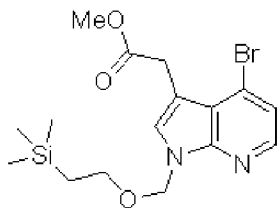
ЖХМС (метод 1): $R_t=1,57$ мин, m/z 505,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 11,56-11,56 (м, 1H), 8,49 (дд, $J=0,9, 4,9$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,44 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 4H), 7,11 (дд, $J=1,3, 8,3$ Гц, 1H), 6,19-6,17 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 3H), 3,94 (дд, $J=6,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,54-3,37 (м, 4H), 2,80

(дд, $J=6,4, 13,2$ Гц, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,42-2,23 (м, 3H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 2H).

Пример 216

Стадия А

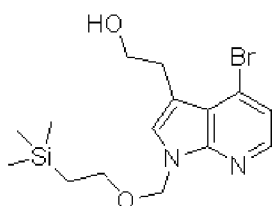


Метил 2-(4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)ацетат (промежуточное соединение 216А)

Промежуточное соединение 216А получали из метил 2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)ацетата, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 1С-а.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,70$ мин, m/z 399,1/401,1 $[M+H]^+$

Стадия В

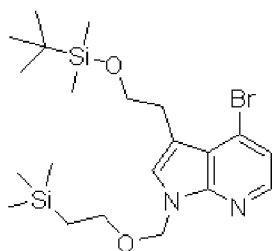


2-(4-Бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)этан-1-ол (промежуточное соединение 216В)

Промежуточное соединение 216В получали из промежуточного соединения 216А, используя способ, подобный тому, который использовали при получении промежуточного соединения 207D.

ЖХМС (метод 4): $R_t=1,64$ мин, m/z 371,0/373,0 $[M+H]^+$

Стадия С



4-Бром-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 216С)

Промежуточное соединение 216С получали из промежуточного соединения 216В, используя способ, подобный тому, который использовали при получении промежуточного соединения 213В.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,27$ мин, m/z 485,0/487,0 $[M+H]^+$

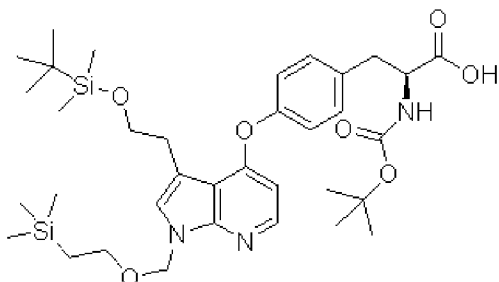
Стадия D

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-(2-((трет-бутилдиметил-силил)окси)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 216D)

Промежуточное соединение 216D получали из промежуточного соединения 216С и промежуточного соединения 1В-с, используя способ similar to Стадия D примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,11$ мин, m/z 700,5 $[M+H]^+$

Стадия E

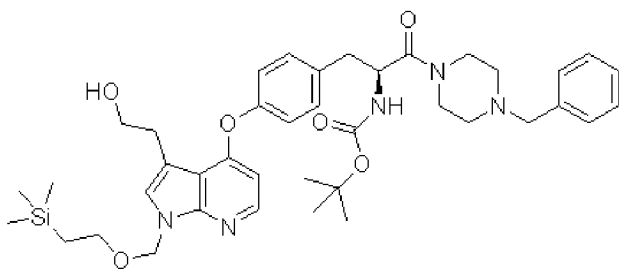


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропановая кислота (промежуточное соединение 216E)

Промежуточное соединение 216Е получали из промежуточного соединения 216D, используя способ, аналогичный тому, который использовался на стадии E примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,08$ мин, m/z 686,5 $[M+H]^+$

Стадия F

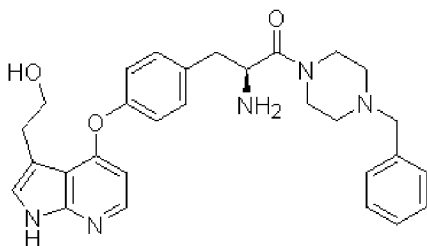


трет-Бутил (S) - (1 - (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3- (2-гидроксиэтил) -1- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 216F)

Промежуточное соединение 216F получали из промежуточного соединения 216Е и 1-бензилпиперазина, используя способ, подобный используемому на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,29$ мин, m/z 730,7 $[M+H]^+$

Стадия G



(S) -2-Амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3- (2-гидроксиэтил) -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он (пример 216)

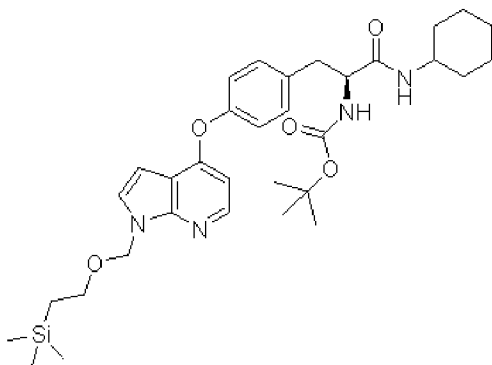
Пример 216 синтезировали из промежуточного соединения 216F, как описано на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 1): $R_t=1,71$ мин, m/z 500,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,42 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 7H), 7,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,21 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J=5,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=6,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,71-3,63 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 6H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,78 (дд, $J=6,8, 13,1$ Гц, 1H), 2,66 (дд, $J=6,6, 12,7$ Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,77 (с, 2H).

Пример 217

Стадия А

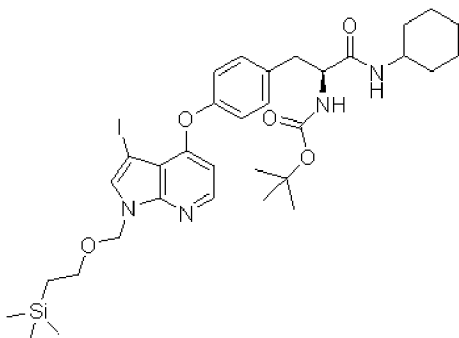


трет-Бутил (S) - (1 - (циклогексиламино) - 1-оксо-3 - (4 - ((1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4 - ил) окси) фенил) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 217A)

Промежуточное соединение 217A получали из промежуточного соединения 1E-е и циклогексанамина, используя тот же способ, что и на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,91$ мин, m/z 609,4 $[M+H]^+$

Стадия В

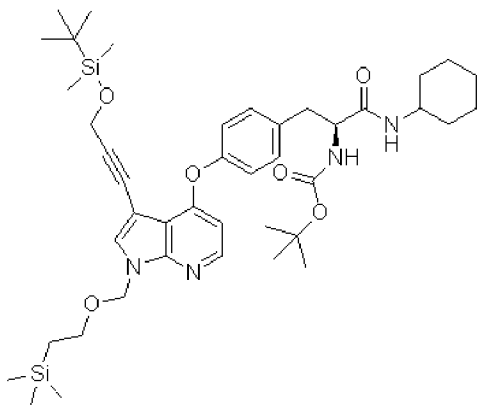


трет-Бутил (S) - (1 - (циклогексиламино) - 3 - (4 - ((3-йод-1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) - 1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4 - ил) окси) фенил) - 1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 217B)

Промежуточное соединение 217B получали из промежуточного соединения 217A, используя тот же способ, что и для получения промежуточного соединения 186C путем замены NBS на NIS.

ЖХМС (метод 4): $R_t=2,27$ мин, m/z 735,4 $[M+H]^+$

Стадия С

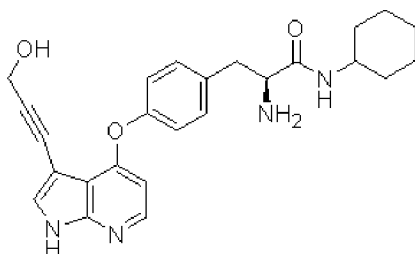


трет-Бутил (S) - (3 - (4 - ((3 - (3 - (трет-бутилдиметилсилил) - окси) проп-1-ин-1-ил) -1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1 - (циклогексиламино) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 217C)

Промежуточное соединение 217B (390 мг, 0,531 ммоль), трет-бутилдиметил(проп-2-ин-1-илокси)силан (181 мг, 1,06 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22 мг, 0,027 ммоль), йодид меди(I) (10 мг, 0,053 ммоль) и триметиламин (739 мл, 5,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) герметизировали в реакционной пробирке и сосуд продували аргоном в течение 5 мин. Смесь нагревали при температуре 90°C в течение ночи и затем давали охладиться до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на картридже Si 24 г, элюируя 0-30% этилацетатом в циклогексане. Продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (410 мг)

ЖХМС (метод 6): $R_t=2,18$ мин, m/z 777,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия D



(S) -2-Амино-N-циклогексил-3-(4-((3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил) -1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид (пример 217)

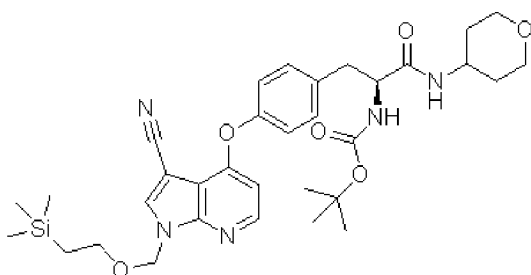
Пример 217 получали из промежуточного соединения 217C, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии G примера 1.

ЖХМС (метод 2): $R_t=3,25$ мин, m/z 433,1 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,09 (с, 1H), 8,07 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,32 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,36 (дд, $J=5,8, 7,4$ Гц, 1H), 2,87 (дд, $J=5,7, 13,3$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,8, 13,2$ Гц, 1H), 1,84 (с, 2H), 1,72-1,48 (м, 4H), 1,29-1,05 (м, 6H).

Пример 218

Стадия А

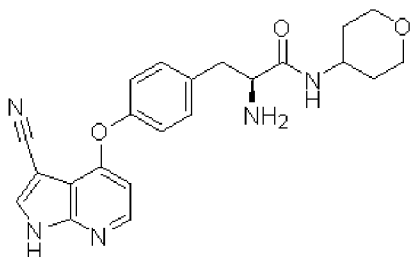


трет-Бутил (S) - (3 - (4 - ((3-циано-1 - ((2 - (триметилсилил) - этокси) метил) - 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) окси) фенил) - 1 - оксо-1 - ((тетрагидро-2H-пиран-4-ил) амино) пропан-2-ил) карбамат (промежуточное соединение 218A)

Промежуточное соединение 189А (122 мг, 0,177 ммоль), цианид цинка (13 мг, 0,111 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (8 мг, 0,009 ммоль), 1,1'-ферроцендиилбис(дифенилфосфин) (12 мг, 0,022 ммоль) и воду (5 капель) в ДМФ (3 мл) нагревали при температуре 125°C в течение ночи. Смеси давали остыть и затем распределяли между этилацетатом (10 мл) и насыщенным соевым раствором (8 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Сырой продукт (160 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (метод 8): $R_t=1,65$ мин, m/z 636,4 $[M+H]^+$

Стадия В



(S)-2-Амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид (пример 218)

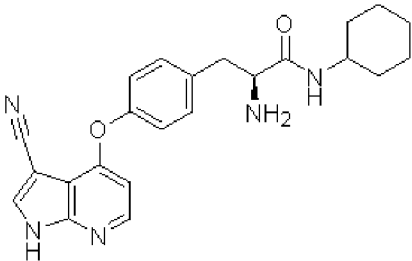
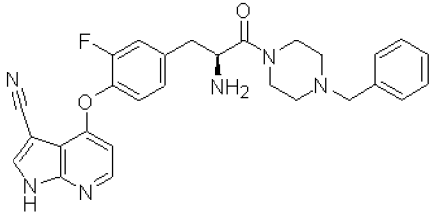
Пример 218 получали из промежуточного соединения 218А, используя способ подобный способу на стадии G примера 1.

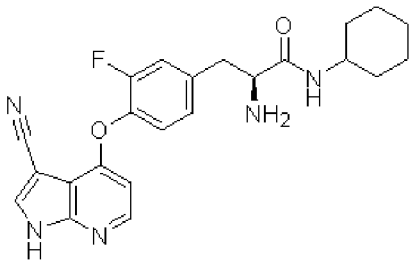
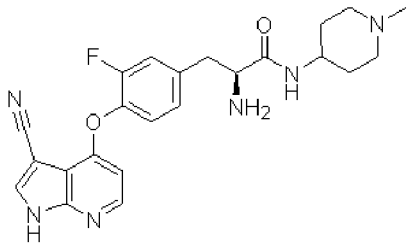
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,26$ мин, m/z 406,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,38 (с, 1H), 8,19 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,40 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,83-3,71 (м, 3H), 3,41-3,36 (м, 3H), 2,89 (дд, $J=5,8, 13,2$ Гц, 1H), 2,72 (дд, $J=7,6, 13,2$ Гц, 1H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Примеры 219-222

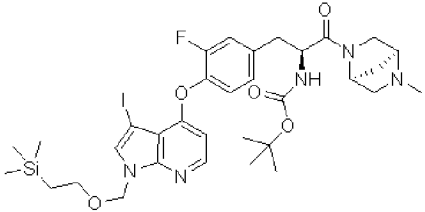
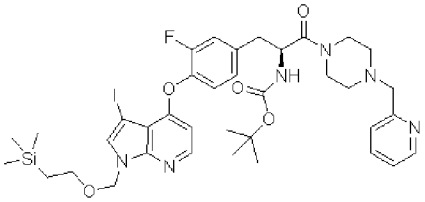
Следующие соединения по примерам были получены двустадийным синтезом способом, подобным способу по примеру 218 из показанных исходных соединений

Пр.	Структура	Исходно е соедин.	¹ H ЯМР	ЖХ-МС
219	 (% э.и.=87%) (S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид	Промеж. соедин. 217В	¹ H ЯМР (400 МГц, d6-ДМСО) δ 8,37 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,89 (дд, J=5,7, 13,2 Гц, 1H), 2,70 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H), 1,70-1,57 (м, 4H), 1,55-1,47 (м, 1H), 1,30-1,16 (м, 2H), 1,14-1,03 (м, 3H).	Rt=2,79 мин, m/z 404,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
220	 (% э.и. н.о.) (S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-	Промеж. соедин. 187С	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 6H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,16 (дд, J=1,2, 8,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,95 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,54-3,39 (м, 8H), 2,82 (дд, J=6,1, 13,2 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H).	Rt=2,15 мин, m/z 499,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

	карбонитрил			
221	 (S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-циклогексилпропанами́д	Промеж. соедин. 186С	¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=1,9, 11,7 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=1,2, 8,3 Гц, 1H), 6,39 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,90 (дд, J=5,8, 13,2 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=7,5, 13,2 Гц, 1H), 1,70-1,49 (м, 6H), 1,30-1,07 (м, 6H).	Rt=2,79 мин, m/z 422,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
222	 (S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанами́д	Промеж. соедин. 204D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,39 (с, 1H), 8,18 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,13 (дд, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=0,8, 5,5 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,39 (дд, J=6,0, 7,4 Гц, 2H), 2,89 (дд, J=5,8, 13,3 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=7,6, 13,3 Гц, 1H), 2,66-2,58 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,43-1,23 (м, 2H).	Rt=1,74 мин, m/z 437,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

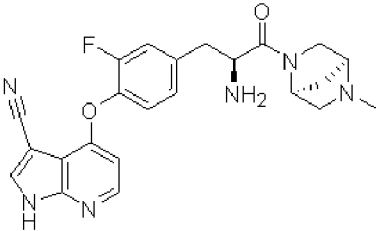
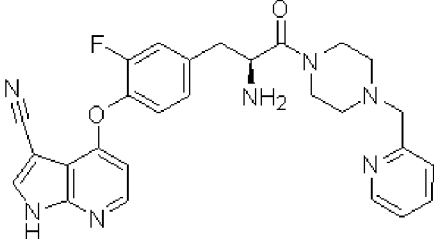
Примеры 223-224**Получение промежуточных соединений от 223А до 224В**

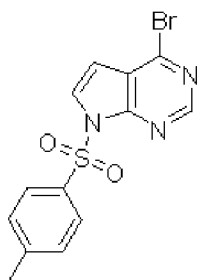
Следующие промежуточные соединения были получены из промежуточного соединения 204С и указанного амина способом, подобным тому, который представлен на стадии F примера 1.

Промежуточное соединение	Структура	Амин	ЖХ-МС
223А		(1S, 4S)-2-метил-2,5-диазабицикло-[2,2,1]гептан	Rt=2,83 мин, m/z 766,1 [M+H] ⁺ (способ 9)
224А		1-(пиридин-2-илметил)-пиперазин	Rt=3,19 мин, m/z 831,3 [M+H] ⁺ (способ 9)

Получение соединения по примеру

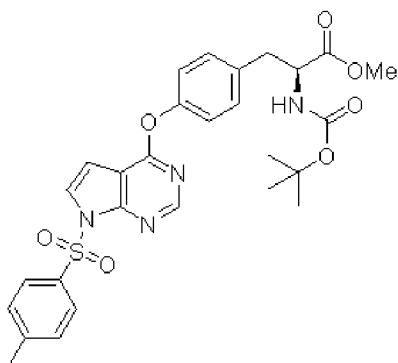
Следующие соединения по примерам были получены двухстадийным синтезом подобным примеру 218 исходя из показанных исходных соединений.

Пр.	Структура	Амин	¹ Н ЯМР	ЖХ-МС
223	 4-(4-((S)-2-амино-3-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло-[2,2,1]гептан-2-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил	Промеж · соедин · 223А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 1H), 6,47-6,34 (2×м, 1H), 4,51-31 (2×с, 1H), 3,70-3,55 (2×т, J=7,2 Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 4H), 3,14-3,00 (2×д, J=10,1 Гц, 1H), 2,84-2,65 (м, 3H), 2,28-2,26 (2×с, 3H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,57-1,25 (м, 1H).	Rt=1,73 мин, m/z 435,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
224	 (S)-4-(4-(2-амино-3-оксо-3-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил	Промеж · соедин · 224А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,50-8,48 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,16 (дд, J=1,1, 8,3 Гц, 1H), 6,40 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,56-3,40 (м, 5H), 2,84 (дд, J=6,0, 13,2 Гц, 1H), 2,72-2,64 (м, 1H), 2,47-2,21 (м, 5H).	Rt=1,96 мин, m/z 500,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 225**Стадия А****4-Бром-7-тозил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин (промежуточное соединение 225А)**

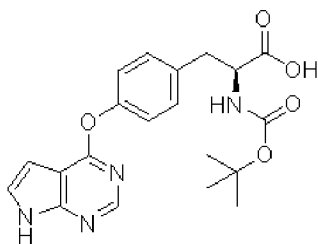
Промежуточное соединение 225А получали способом, подобным способу получения промежуточного соединения 131А-а из 4-бром-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидина.

ЖХМС (метод 7): $R_t=3,82$ мин, m/z 351,9/353,9 $[M+H]^+$

Стадия В**Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((7-тозил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропаноат (промежуточное соединение 225В)**

Промежуточное соединение 225В получали из промежуточного соединения 225А и 1В-с, используя способ, подобный тому, который использовали на стадии D примера 1.

ЖХМС (метод 5): $R_t=1,73$ мин, m/z 567,3 $[M+H]^+$

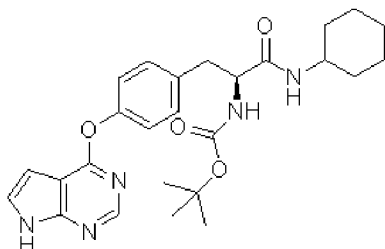
Стадия С

(S)-2-трет-Бутоксикарбониламино-3-{4-[7-(толуол-4-сульфонил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-илокси]фенил}-пропионовая кислота (промежуточное соединение 225C)

Промежуточное соединение 225В (406 мг, 1,02 ммоль) растворяли в метаноле и добавляли 2М раствор гидроксида лития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Метанол упаривали в вакууме и полученный водный раствор подкисляли до pH 5 путем добавления 1н HCl. Продукт экстрагировали ДХМ (3×8 мл) и объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (299 мг).

ЖХМС (метод 5): Rt=1,29 мин, m/z 399,2 [M+H]⁺

Стадия D

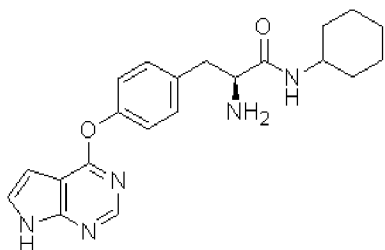


трет-Бутил (S)-3-(4-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(циклогексиламино)-1-оксопропан-2-ил карбамат (промежуточное соединение 225D)

Промежуточное соединение 225D получали из промежуточного соединения 225С и циклогексанамина, используя способ, подобный способу на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): Rt=1,43 мин, m/z 480,4 [M+H]⁺

Стадия E



(S)-3-(4-((7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид (пример 225)

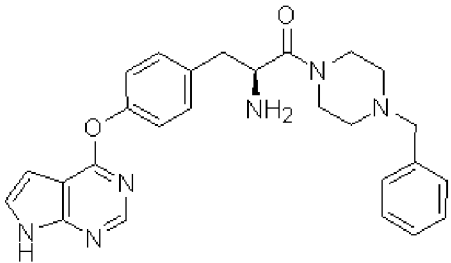
Пример 225 получали из промежуточного соединения 225D, используя способ, подобный способу на стадии G примера 1.

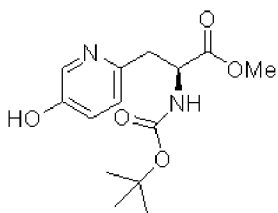
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,82$ мин, m/z 380,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,19 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,41 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,90 (дд, $J=5,5, 13,3$ Гц, 1H), 2,66 (дд, $J=7,8, 13,3$ Гц, 1H), 1,72-1,62 (м, 5H), 1,54 (дд, $J=3,6, 8,9$ Гц, 1H), 1,29-1,05 (м, 6H).

Пример 226

Следующее пример получали подобно способу примера 225, путем замены амина на стадии D указанными в таблице аминами.

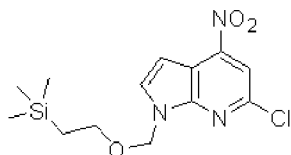
Пр.	Структура	Амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
226	 (S)-3-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)-фенил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол	1-Бензил-пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 12,20 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,45 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 7H), 7,14 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,44 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,47-3,41 (м, 6H), 2,79 (дд, $J=6,7$, 13,1 Гц, 1H), 2,67 (дд, $J=7,2$, 13,2 Гц, 1H), 2,32-2,24 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,77-1,77 (м, 2H).	$R_t=2,08$ мин, m/z 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

Пример 227**Стадия А**

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 227А)

Промежуточное соединение 227А получали из метил (S)-2-амино-3-(5-гидроксипиридин-2-ил)пропаноата гидрохлорида, используя способ, подобный способу на стадии В примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=0,86$ мин, m/z 297,1 $[M+H]^+$

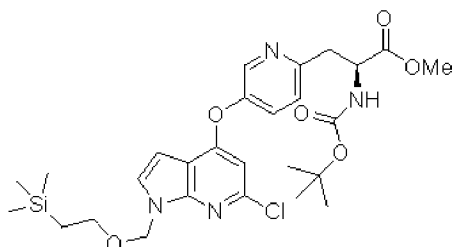
Стадия В

6-Хлор-4-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 227В)

Промежуточное соединение 227В получали из 6-хлор-4-нитро-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, используя способ, подобный способу на стадии С примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=4,71$ мин

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,99 (с, 1H), 7,68 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,60 (м, 2H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

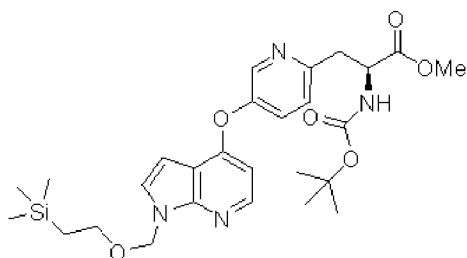
Стадия С

Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-((6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 227С)

Промежуточное соединение 227В (302 мг, 0,924 ммоль), промежуточное соединение 227А (273 мг, 0,922 ммоль) и карбонат калия (382 мг, 2,77 ммоль) нагревали при температуре 120°C в ДМСО (5 мл) в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться и затем выливали в воду (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Чистый продукт получали с помощью хроматографии на картридже Si (24 г), элюируя 0-40% этилацетатом в циклогексане. Продукт получали в виде твердого вещества кремового цвета (320 мг).

ЖХМС (метод 6): Rt=1,85 мин, m/z 577,3 [M+H]⁺

Стадия D

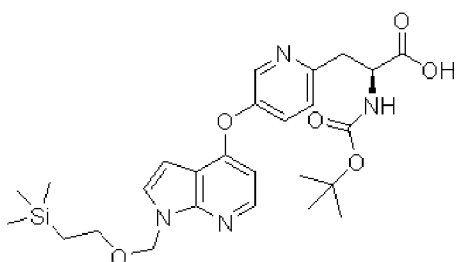


Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пропаноат (промежуточное соединение 227D)

Раствор промежуточного соединения 227С (320 мг, 0,556 ммоль) и триметиламина (93 мкл, 0,663 ммоль) в IMS (20 мл) перемешивали в присутствии 10% палладия на углероде (32 мг) под «подушкой» газообразного водорода. Через 18 ч при комнатной температуре смесь фильтровали через Celite® и растворитель упаривали с получением желаемого продукта в виде твердого вещества кремового цвета (309 мг).

ЖХМС (метод 4): Rt=1,96 мин, m/z 543,3 [M+H]⁺

Стадия E

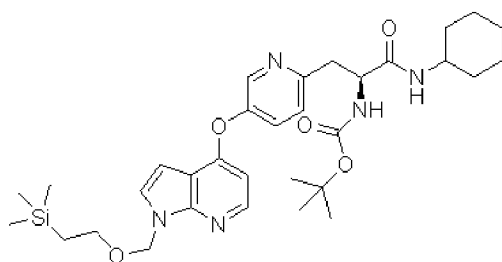


(S)-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-(5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пропановая кислота (промежуточное соединение 227E)

Промежуточное соединение 227E получали из промежуточного соединения 227D в соответствии со способом, описанным на стадии E примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,65$ мин, m/z 529,3 $[M+H]^+$

Стадия F

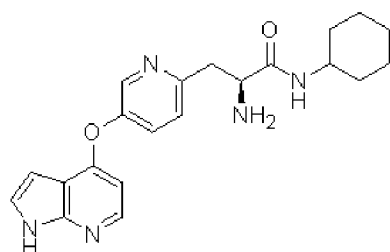


трет-Бутил (S)-2-((1-(циклогексиламино)-1-оксо-3-(5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 227F)

Промежуточное соединение 227F получали из промежуточного соединения 227E и циклогексанамина, используя способ, аналогичный способу, используемому на стадии F примера 1.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,79$ мин, m/z 610,4 $[M+H]^+$

Стадия G



(S)-3-(5-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид (пример 227)

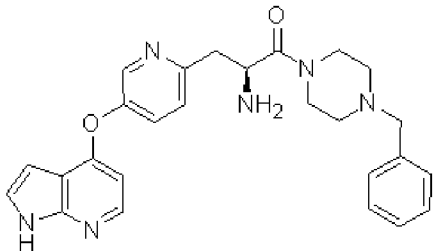
Пример 227 получали из промежуточного соединения 227F, используя способ, аналогичный способу, используемому на стадии G примера 1.

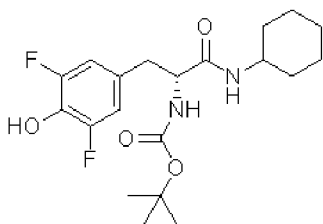
ЖХМС (метод 1): $R_t=2,36$ мин, m/z 380,2 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,80 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,9, 8,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,43 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,24 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,05 (дд, J=5,3, 13,4 Гц, 1H), 2,83 (дд, J=8,2, 13,4 Гц, 1H), 1,83 (с, 2H), 1,72-1,59 (м, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,28-1,06 (м, 6H).

Пример 228

Следующее соединение по примеру получали способом, подобным способу по примеру 227, путем замены амина на стадии F на амины, указанные в таблице.

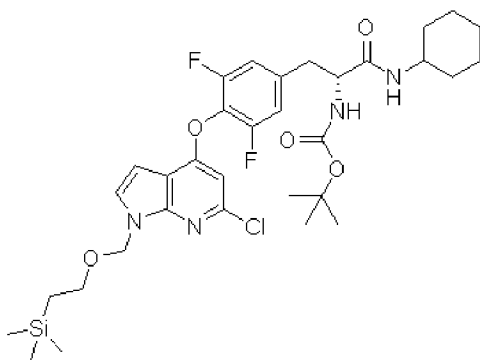
Пр.	Структура	Амин	^1H ЯМР	ЖХ-МС
228	 (S)-3-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол	1-Бензил-пиперазин	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,81 (с, 1H), 8,42 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=2,9$, 8,5 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 8H), 6,44 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J=5,7$, 7,8 Гц, 1H), 3,55-3,37 (м, 4H), 2,96 (дд, $J=5,6$, 13,5 Гц, 1H), 2,78 (дд, $J=8,0$, 13,5 Гц, 1H), 2,39-2,18 (м, 4H), 1,78 (с, 2H).	Rt=1,77 мин, m/z 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

Пример 229**Стадия А**

трет-Бутил (R) - (1 - (циклогексиламино) -3- (3,5-дифтор-4-гидроксифенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (пример 229А)

(R) -2- ((трет-Бутоксикарбонил) amino) -3- (3,5-дифтор-4-гидроксифенил) пропановую кислоту (500 мг, 1,58 ммоль) и циклогексанамина (172 мг, 1,74 ммоль), DIPEA (822 мкл, 4,74 ммоль) и HATU (719 мг, 1,90 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в смеси ДМФ (2 мл) и ДХМ (10 мл). Спустя 3 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между ДХМ (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на картридже Si (40 г), элюируя 0-100% этилацетатом в циклогексане с получением пены кремового цвета (468 мг).

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,40$ мин, m/z 397,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Стадия В

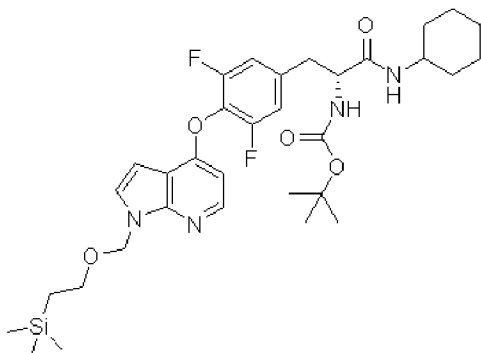
трет-Бутил (R) - (3- (4- ((6-хлор-1- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) -3,5-дифторфенил) -1- (циклогексиламино) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (пример 229В)

Промежуточное соединение 229В получали из промежуточного соединения 229А и промежуточного соединения 227В, используя

способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 227С.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,97$ мин, m/z 679,3 $[M+H]^+$

Стадия С

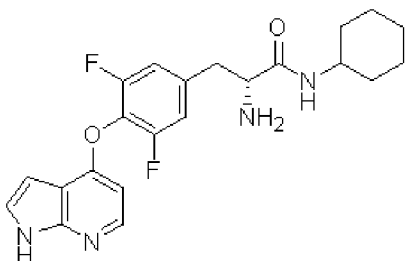


трет-Бутил (R) - (1 - (циклогексиламино) -3 - (3,5-дифтор-4 - ((1 - ((2 - (триметилсилил) этокси) метил) -1Н-пирроло[2,3-*b*] пиридин-4 - ил) окси) фенил) -1-оксопропан-2-ил) карбамат (пример 229С)

Промежуточное соединение 229С получали из промежуточного соединения 229В, используя способ, подобный тому, который использовали для получения промежуточного соединения 227D.

ЖХМС (метод 6): $R_t=1,87$ мин, m/z 645,4 $[M+H]^+$

Стадия D



(R) -3 - (4 - ((1Н-Пирроло[2,3-*b*] пиридин-4-ил) окси) -3,5-дифторфенил) -2-амино-N-циклогексилпропанамид (пример 229)

Промежуточное соединение 229С (216 мг, 0,336 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч летучие вещества упаривали и остаток растворяли в метаноле (10 мл). Добавляли 2М раствор гидроксида лития (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Метанол упаривали и водную смесь экстрагировали ДХМ (12 мл). Органический продукт сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ, элюируя с градиентом 10-98%

ацетонитрила в воде (добавляли 0,1% муравьиной кислоты) с получением твердого вещества белого цвета (67 мг).

ЖХМС (метод 1): Rt=2,86 мин, m/z 415,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,85 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=1,9, 3,4 Гц, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,47 (т, J=6,7 Гц, 1H), 2,91 (дд, J=6,1, 13,2 Гц, 1H), 2,77 (дд, J=7,5, 13,3 Гц, 1H), 1,73-1,49 (м, 6H), 1,32-1,03 (м, 6H).

Следующие рацемические соединения по примерам разделяли с использованием условий, приведенных ниже, с получением чистых энантиомеров.

Рацемат	Выделение	Анализ	1-ый, элюируя	2-ой, элюируя
Пример 8 Выделение 1	MD CФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 230 нМ; размеры колонки 250×20 мм вн. диам. 5 мкм	MD CФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C; размеры колонки 150×2 мм, 5 мкм	Rt=5,6 мин (требуется дальнейшая очистка)	Rt=6,4 мин (требуется дальнейшая очистка)
Пример 8 Выделение 2 Первый, элюируя диастереоизомер А	MD CФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 220 нМ; размеры колонки 250×20 мм вн. диам. 5 мкм	MD CФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C; размеры колонки 150×2 мм, 5 мкм	Пример 8А Rt=5,6 мин	

Пример 8 Выделение 2 Второй, элюируя диастереоизомер В	MD СФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 220 нМ; размеры колонки 250×20 мм вн. диам. 5 мкм	MD СФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH/MeCN (50/50/0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C; размеры колонки 150×2 мм, 5 мкм		Пример 8В Rt=6,3 мин
Пример 132	MD СФК УМС Амилоза-С 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 225 нМ; размеры колонки 250×20 мм вн. диам. 5 мкм	MD СФК УМС Амилоза-С 30/70 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 225 нМ; размеры колонки 250×4,6 мм 5 мкм	Пример 132А Rt=3,1 мин	Пример 132В Rt=3,9 мин
Пример 91	MD СФК УМС Амилоза-С 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 70 мл/мин 40°C 250 нМ; размеры колонки 250×20 мм вн. диам. 5 мкм	MD СФК УМС Амилоза-С 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 250 нМ; размеры колонки 250×4,6 мм 5 мкм	Пример 91А Rt=2,1 мин	Пример 91В Rt=3,2 мин

Пример 57	MD СФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 220 нМ; размеры колонки 250×20мм вн. диам. 5 мкм	MD СФК УМС Амилоза-С 30/70 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 5,0 мл/мин 40°C 220 нМ; размеры колонки 250×4,6 мм 5мкм	Пример 57А Rt=5,0 мин	Пример 57В Rt=6,1 мин																					
Пример 55	Хиральная ВЭЖХ (способ А)	Diacel Chiralpak IA, Растворитель А CO ₂ Растворитель В IPA (+0,1% DEA) 1,7 мл/мин <table><tr><td>Время</td><td>%А</td><td>%В</td></tr><tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>0,5</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>2</td><td>45</td><td>55</td></tr><tr><td>4,5</td><td>45</td><td>55</td></tr><tr><td>4,6</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>5</td><td>95</td><td>5</td></tr></table> 40°C 400 нМ; размеры колонки 100×3,0 мм 3 мкм	Время	%А	%В	0	95	5	0,5	95	5	2	45	55	4,5	45	55	4,6	95	5	5	95	5	Пример 54 Rt=3,16 мин	Пример 55 Rt=3,22 мин
Время	%А	%В																							
0	95	5																							
0,5	95	5																							
2	45	55																							
4,5	45	55																							
4,6	95	5																							
5	95	5																							

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ.

Описание анализа ингибирующей активности *in vitro*

Эффективность соединений по настоящему изобретению в отношении ингибирования активности Rho-киназы можно определить в 10 мкл анализе, содержащем 40 мМ Трис pH 7,5, 20 мМ $MgCl_2$ 0,1 мг/мл BSA, 50 мкМ DTT и 2,5 мкМ пептидный субстрат (основной белок миелина) с использованием набора ADP-Glo (Promega). Соединения растворяли в ДМСО, так что конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. Все реакции/инкубации проводятся при 25°C. Соединение (2 мкл) и Rho-киназу 1 или 2 (4 мкл) смешивали и инкубировали в течение 30 минут. Реакции инициировали добавлением АТФ (4 мкл), так что конечная концентрация АТФ в анализе составляла 10 мкМ. После 1-часовой инкубации добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo и после дальнейшей 45-минутной инкубации добавляли 20 мкл буфера для обнаружения киназы и смесь инкубировали в течение дополнительных 30 минут. Люминесцентный сигнал измеряли на люминометре. Контроли состояли из лунок для анализа, которые не содержали соединения с фоном, определенным с использованием лунок для анализа без добавления фермента. Соединения тестировали в формате доза-ответ, и ингибирование активности киназы рассчитывали для каждой концентрации соединения. Для определения IC_{50} (концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% активности фермента) данные были подобраны для графика зависимости % ингибирования от концентрации соединения Log_{10} с использованием сигмоидального подбора с переменным наклоном и фиксации максимума до 100% и минимума до 0%. Для определения значений K_i использовали уравнение Ченга-Пруссоффа ($K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$).

Соединения по изобретению показали значения K_i ниже 5 мкМ, а для большинства соединений по изобретению K_i даже ниже, чем 500 нМ.

Результаты для отдельных соединений представлены ниже в таблице 1 и представлены в виде диапазона активности.

Таблица 1

Пример	Активнос ть ROCK 1	Активност ь ROCK 2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	++	++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	+++
10	+++	+++
11	+++	+++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	+++	+++
15	+++	+++
16	+++	+++
17	+++	+++
18	+++	+++
19	+++	+++
20	+++	+++
21	+++	+++
22	+++	+++
23	+++	+++
24	+++	+++
25	+++	+++
26	+++	+++
27	+++	+++
28	+++	+++
29	+++	+++
30	+++	+++
31	+++	+++

32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	+++
35	+++	+++
36	+++	+++
37	+++	+++
38	+++	+++
39	++	++
40	++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	++	+++
45	+++	+++
46	+++	+++
47	+++	+++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+++	+++
54	+++	+++
55	++	++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	+++	+++
61	+++	+++
62	+++	+++
63	+++	+++
64	++	+++
65	+++	+++

66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	+++
74	+++	+++
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++
80	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	++	++
85	++	++
86	+	+
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	++	+++
92	++	++
93	++	++
94	+++	+++
95	+	+
96	+	+
97	++	++
98	+	+
99	++	++

100	+	+
101	++	++
102	+	+
103	++	++
104	+	+
105	++	++
106	+	+
107	+++	+++
108	++	++
109	++	++
110	+	++
111	++	+++
112	+	++
113	+	++
114	+++	+++
115	+++	+++
116	++	++
117	++	++
118	++	++
119	+++	+++
120	++	+++
121	++	++
122	++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	++	++
126	++	++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	+++
131	++	+++
132	+++	+++
133	+++	+++

134	+++	+++
135	+++	+++
136	++	++
137	+++	+++
138	++	++
139	+++	+++
140	++	++
141	+++	+++
142	++	++
143	+	+
144	+	+
145	+++	+++
146	+++	+++
147	++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	++	++
151	+	+
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++

168	+++	+++
169	+++	+++
170	+++	+++
171	++	++
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	++	+++
177	+++	+++
178	+	+
179	++	++
180	++	++
181	+	+
182	+	+
183	+	++
184	+++	+++
185	+	+
186	+++	+++
187	+++	+++
188	+++	+++
189	+++	+++
190	+++	+++
191	+++	+++
192	+++	+++
193	++	++
194	+++	+++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	+++

202	++	++
203	+++	+++
204	+++	+++
205	+++	+++
206	+++	+++
207	+++	+++
208	+++	+++
209	++	+++
210	++	++
211	++	++
212	++	++
213	+++	+++
214	++	++
215	++	++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+	+
226	++	++
227	+	+
228	+	++
229	++	++
132A	+++	+++
132B	++	+++
8A	+++	+++
8B	+++	+++
91A	+++	+++
91B	++	++

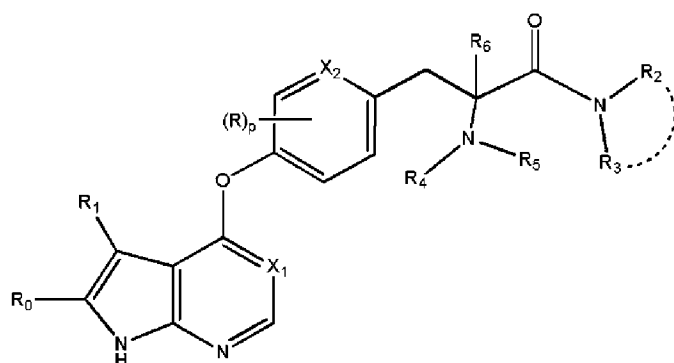
57A	++	+++
57B	+++	+++

где соединения классифицированы по эффективности относительно их ингибирующей активности в отношении изоформ ROCK-I и ROCK-II в соответствии со следующим критерием классификации:

+++	: $K_i < 3$ нМ
++	: K_i в интервале 3–30 нМ
+	: $K_i > 30$ нМ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где

X_1 и X_2 в каждом случае независимо представляют собой группу CH или атом азота;

p обозначает ноль или целое число от 1 до 3;

каждый R , когда присутствует, представляет собой галоген;

R_0 и R_1 независимо выбраны из группы, включающей

-H,

галоген,

$-NR_7R_8$,

$-CN$,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксиалкил,

(C_1-C_6) аминоалкил,

(C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_{10}) циклоалкил,

(C_2-C_6) алкенил,

(C_5-C_7) циклоалкенил,

(C_2-C_6) алкинил,

(C_2-C_6) гидроксиалкинил,

арил, гетероарил и (C_3-C_6) гетероциклоалкил,

где каждый из указанных арила, гетероарила и (C_3-C_6) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещены одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

$-\text{OH}$,
 $-\text{CN}$,
 $-\text{NR}_7\text{R}_8$,
 $-\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$,
 (C_1-C_6) алкила,
 (C_1-C_6) галогеналкила,
 (C_1-C_6) гидроксипалкила,
 (C_2-C_6) алкенила,
 (C_2-C_6) алкинила,
 (C_2-C_6) гидроксипалкинила;

R_2 и R_3 , одинаковые или различные, выбраны из группы, включающей

$-\text{H}$,
 (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипалкил,
 (C_1-C_6) аминопалкил,
 (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил,
 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ циклоалкил,
 (C_3-C_8) гетероциклоалкил,
 арил,
 гетероарил,
 арил (C_1-C_6) алкил,
 гетероарил (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил,
 (C_3-C_8) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,

каждый из указанных арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ алкокси, арила, арил (C_1-C_6) алкила, карбамоила, (C_1-C_6) аминопалкила, (C_1-C_6) гидроксипалкила; или

R_2 и R_3 , альтернативно, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно- или бициклический насыщенный или частично насыщенный гетероциклический радикал, предпочтительно, 4-6-членный моноциклический радикал, где по

меньшей мере еще один кольцевой атом углерода в указанном гетероциклическом радикале необязательно заменен на по меньшей мере еще один гетероатом, независимо выбранный из N, S или O, и/или может иметь -оксо (=O) заместитель, где указанный гетероциклический радикал дополнительно необязательно включает спиро дизамещение, а также замещение двух соседних или вицинальных атомов, образующих дополнительное 5-6-членное циклическое или гетероциклическое, насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо;

где указанный гетероциклический радикал в свою очередь необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами, выбранными из группы, включающей

галоген,
 гидроксил,
 $-NR_7R_8$,
 $-CH_2NR_7R_8$,
 (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) галогеналкил,
 (C_1-C_6) гидроксипалкил,
 (C_2-C_6) алкенил,
 (C_2-C_6) алкинил,
 (C_2-C_6) гидроксипалкинил,
 (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил,
 (C_1-C_6) алканойл,
 карбамоил,
 (C_3-C_6) циклоалкил-карбонил,
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил-карбонил,
 арил (C_1-C_6) алкил,
 арил алканойл,
 арилсульфонил,
 гетероарил (C_1-C_6) алкил,
 гетероарил-карбонил,
 гетероарилоксил,
 (C_3-C_6) циклоалкил,
 (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_6) алкил
 (C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,

арил и гетероарил,

где каждый из указанных циклоалкила, арила и гетероарила необязательно дополнительно замещен галогеном, (C_1-C_8) алкилом, (C_1-C_{10}) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) аминоалкилом, (C_1-C_6) аминоалкоксилем, карбамоилом, (C_1-C_6) алкил-сульфонилом;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо выбраны из группы, включающей

H,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксипалкил,

(C_1-C_6) аминопалкил,

(C_1-C_6) алкоксил,

(C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_6) циклоалкил- (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_6) гетероциклоалкил- (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_6) циклоалкил-карбонил,

(C_3-C_6) гетероциклоалкил-карбонил,

арил, гетероарил и (C_3-C_6) гетероциклоалкил;

где любой из указанных (C_3-C_6) циклоалкила, арила, гетероарила и (C_3-C_6) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещены одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

-OH,

(C_1-C_6) алкила;

R_6 выбран из группы, включающей -H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил;

R_7 и R_8 в каждом случае независимо выбраны из группы, включающей

H,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксипалкил,

(C_1-C_6) аминопалкил,

(C_1-C_6) алкоксил,

(C₁-C₆) алкокси- (C₁-C₆) алкил,

(C₃-C₆) гетероциклоалкил- (C₁-C₆) алкил,

арил, гетероарил и (C₃-C₆) гетероциклоалкил;

где любой из указанных арила, гетероарила и (C₃-C₆) гетероциклоалкила в свою очередь необязательно и независимо замещены одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

-ОН,

(C₁-C₆) алкила; или

R₇ и R₈, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-6-членный гетероциклический радикал, где по меньшей мере еще один атом углерода в указанном гетероциклический радикал может быть заменен по меньшей мере на одну группу, выбранную из N, S или O; где указанный гетероциклический радикал может быть необязательно дополнительно замещен группой, выбранной из

H,

-CN,

галогена,

-оксо,

-NR₇R₈,

(C₁-C₆) алкила,

(C₁-C₆) галогеналкила,

(C₁-C₆) гидроксипалкила,

(C₁-C₆) аминопалкила,

(C₁-C₆) алкоксила,

(C₁-C₆) алкокси- (C₁-C₆) алкила,

алканойла;

или его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

2. Соединение по п.1, где каждый из X₁ и X₂ представляет собой группу СН, все остальные переменные соответствуют определениям в п.1;

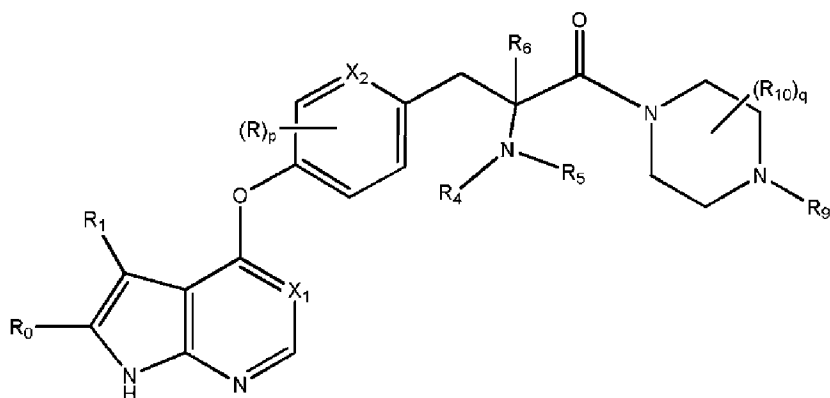
или его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

3. Соединение по п.1,

где R₂ и R₃, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно-циклический насыщенный

гетероциклический радикал, который является пиперазиновым кольцом;

представленное формулой Ib:



где R₉ выбран из группы, включающей

(C₁-C₆) алкил,

(C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил,

(C₁-C₆) алканоил,

карбамоил,

(C₃-C₆) циклоалкил-карбонил,

(C₃-C₆) гетероциклоалкил-карбонил,

арил (C₁-C₆) алкил,

арил алканоил,

арилсульфонил,

гетероарил (C₁-C₆) алкил,

гетероарил-карбонил,

гетероарилоксил,

(C₃-C₆) циклоалкил,

(C₃-C₈) циклоалкил (C₁-C₆) алкил,

(C₃-C₆) гетероциклоалкил- (C₁-C₆) алкил,

арил и гетероарил,

где каждый из указанных циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила необязательно дополнительно замещены одним или несколькими заместителями галоген, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₁₀) алкокси, (C₁-C₆) алкилтио, (C₁-C₆) аминоалкил, (C₁-C₆) аминоалкоксил, карбамоил, (C₁-C₆) алкил-сульфонил;

и где указанное пиперазиновое кольцо необязательно дополнительно замещено одним или несколькими заместителями R_{10} , выбранными из группы, включающей (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) гидроксialкил и арил;

все остальные переменные соответствуют определениям в п.1,

или его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

4. Соединение по п.1, где

X_1 и X_2 , оба представляют собой группу СН;

p обозначает ноль или целое число от 1 до 3;

каждый R , когда присутствует, представляет собой галоген;

R_0 представляет собой -Н, и

R_1 независимо выбран из группы, включающей
-CN,

(C_1-C_6) алкил,

(C_1-C_6) гидроксialкил,

R_2 представляет собой -Н,

и R_3 выбран из группы, включающей

(C_3-C_{10}) циклоалкил,

(C_3-C_8) гетероциклоалкил,

гетероарил (C_1-C_6) алкил;

где каждый из указанных гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими (C_1-C_8) алкилами или (C_1-C_6) гидроксialкилами;

R_4 и R_5 , оба представляют собой Н,

R_6 представляет собой -Н;

или его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

5. Соединение по п.1, где

X_1 и X_2 в каждом случае независимо представляют собой группу СН или атом азота,

p обозначает ноль или целое число от 1 до 3;

каждый R , когда присутствует, представляет собой фтор;

R_0 представляет собой -Н или (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил, и R_1 независимо выбран из группы, включающей

-Н,

галоген, который представляет собой бром, хлор, йод, Фтор,

$-NR_7R_8$,

$-CN$,

(C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксиалкил, который представляет собой гидроксиметил, гидроксипропил,

(C_1-C_6) аминоалкил,

(C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метоксиметил,

(C_3-C_{10}) циклоалкил, который представляет собой циклопропил,

(C_2-C_6) алкенил,

(C_5-C_7) циклоалкенил,

(C_2-C_6) алкинил,

(C_2-C_6) гидроксиалкинил, который представляет собой гидроксипропинил,

арил, который представляет собой фенил, гидроксифенил,

гетероарил, который представляет собой изоксазолил, N-метилимидазолил, пиридинил, тиазолил, N-этилпиразолил, тиофенил-карбонитрил, и

(C_3-C_6) гетероциклоалкил, который представляет собой дигидропирролил, дигидрофуранил,

R_2 представляет собой $-H$ или (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил и R_3 , независимо выбран из группы, включающей

(C_1-C_6) алкил, который представляет собой метил,

(C_1-C_6) галогеналкил,

(C_1-C_6) гидроксиалкил,

(C_1-C_6) аминоалкил, который представляет собой диметиламиноэтил, диметиламинопропил,

(C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкил, который представляет собой метоксипропил,

(C_3-C_{10}) циклоалкил, который представляет собой циклогексил, гидроксиметилциклогексил,

гидроксиэтилциклогексил, циано-циклогексил, 4-аминокарбонил-циклогексан-4-ил, 4-диметиламинометил-циклогексан-4-ил,

(C₃-C₈) гетероциклоалкил, который представляет собой N-метилпиперидинил, (гидроксиметил)-N-метилпиперидинил, N-бензилпиперидинил, N-метилазетидин-3-ил, тетрагидропиранил, 4-гидроксиметил-тетрагидропиран-4-ил, хинуклидинил,

арил, который представляет собой фенил, трифторметилфенил, дигидроинденил,

гетероарил, который представляет собой тиазолил, пиридинил, хлорпиридинил, изохинолинил,

арил (C₁-C₆) алкил, который представляет собой бензил, о-, м-, п-гидроксиметилбензил, фенетил,

гетероарил (C₁-C₆) алкил, который представляет собой (пиридинил) этил, (тиофенил) метил, (N-фенил-пиразолил) этил,

(C₃-C₈) циклоалкил (C₁-C₆) алкил, который представляет собой циклогексилметил,

(C₃-C₈) гетероциклоалкил-(C₁-C₆) алкил, который представляет собой (пиперидин-4-ил) метил, (N-бензилпиперидинил) метил, (N-метилпиперидин-4-ил) метил, N-метилазетидин-3-ил-метил, морфолинопропил; или

R₂ и R₃, альтернативно, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют моно-циклическую группу, которая представляет собой пиперазин-N-ил, метилпиперазин-N-ил, фенил-N-метилпиперазин-N-ил, N-фенил-пиперазин-N-ил, триметилпиперазин-N-ил, 4-бензил-3,5-диметилпиперазин-N-ил, (гидроксиметил)-N-метилпиперазин-N-ил, ацетил (пиперазин-N-ил), фенилацетил (пиперазин-N-ил), бензоил (пиперазин-N-ил), 4-((диметиламино)метил) бензоил) пиперазин-1-ил, циклопропил (пиперазин-N-ил), циклопропилметил (пиперазин-N-ил), циклопропанкарбонил (пиперазин-N-ил), циклогексанкарбонил (пиперазин-N-ил), N-метилпиперидин-4-карбонил (пиперазин-N-ил), 4-(пиридин-3-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-(1H-тиазол-4-карбонил) пиперазин-N-ил, 4-диметиламинокарбонил (пиперазин-N-ил), (фенилсульфонил) пиперазин-N-ил, (пиридинил) пиперазин-N-

ил, (пиридирилметил) пиперазин-N-ил, (метоксиэтил) пиперазин-N-ил, (бензил) пиперазин-N-ил, (метоксибензил) пиперазин-N-ил, (3-(диметиламино)пропоксид) бензил) пиперазин-N-ил, (фторбензил) пиперазин-N-ил, (метилбензил) пиперазин-N-ил, N-((метиламинокарбонил) фенил) метил) пиперазин-N-ил, N-((метиламинокарбонил) фуранил) метил) пиперазин-N-ил, (фенетил) пиперазин-N-ил, (пиримидинилметил) пиперазин-N-ил, (2-(метилтио) пиримидинилметил) пиперазин-N-ил, ((метилсульфонил) пиперидин-4-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((N-метил-имидазол-5-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((1-метил-1H-имидазол-2-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((метилтиазолил) метил) пиперазин-N-ил, ((пиперазин-2-ил) метил) пиперазин-N-ил, ((1-метил-1H-пиперазин-4-ил) метил) пиперазин-N-ил, бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил) пиперазин-N-ил, (хиноксалин-2-илметил) пиперазин-N-ил, ((1,2,3-тиадиазол-4-ил) метил) пиперазин-N-ил, (пиридазин-4-илметил) пиперазин-N-ил, пирролидин-N-ил, фенилпирролидин-N-ил, (пиридирил) пирролидин-N-ил, пиперидин-N-ил, (диметиламино) пиперидин-N-ил, 4-((диметиламино) метил) пиперидин-N-ил, бензилпиперидин-N-ил, бензилгидроксипиперидин-N-ил, пиридирилпиперидин-N-ил, пиридинилоксипиперидин-N-ил, (фенилсульфонил) пиперидин-N-ил, 4-фенил-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил, фенилморфолин-N-ил, 3-(диметиламино) азетидин-N-ил, 3-(диметиламино) метил-азетидин-N-ил, 3-(диметиламино) пирролидин-N-ил, 3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) пирролидин-N-ил, 3-(диметиламино) пиперидин-N-ил, или би-циклическую группу, которая представляет собой 5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пиперазин-7(8H)-ил, 3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил, 1H-пирроло[3,4-c]пиперидин-2(3H)-ил, гексагидропиперазино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил, 5-метил-2,5-диазабицикло[2,2,1]гептан-2-ил, 5-бензил-2,5-

диазабицикло [2, 2, 1] гептан-2-ил, 7, 8-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-6 (5Н) -ил), 2, 6-диазаспиро [3, 3] гептан-2-ил, 6-метил-2, 6-диазаспиро [3, 3] гептан-2-ил, 7-метил-2, 7-диазаспиро [3, 5] нонан-2-ил, 2-метил-2, 9-диазаспиро [5, 5] ундекан-9-ил, 9-метил-3, 9-диазаспиро [5, 5] ундекан-3-ил, октагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2-ил или 5-метил-октагидропирроло [3, 4-с] пиррол-2-ил;

R₄ выбран из группы, включающей Н, (C₁-C₆) алкил, который представляет собой метил, (C₃-C₆) циклоалкил- (C₁-C₆), который представляет собой циклогексилметил, и (C₃-C₆) циклоалкил-карбонил, который представляет собой циклогексилкарбонил или (пирролидин-3-ил) карбонил;

и R₅ независимо выбран из группы, включающей Н, (C₁-C₆) алкил, который представляет собой метил;

R₆ выбран из группы, включающей -Н и (C₁-C₆) алкил, который представляет собой метил;

или его фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

6. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

(S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид;

(S) -2-амино-1- (7, 8-дигидропиридо [4, 3-d] пиримидин-6 (5Н) -ил) -3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (6-метил-2, 6-диазаспиро [3.3] гептан-2-ил) пропан-1-он;

(2S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (2-фенилморфолино) пропан-1-он;

(S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (4-фенилпиперазин-1-ил) пропан-1-он;

(2S) -2-амино-3- (3-фтор-4- ((3-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(2S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид;

(S)-2-амино-1-((1S,4S)-5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-((3S,5R)-4-бензил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-N-(1-цианоциклогексил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-1-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)циклогексил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-N-(1-((диметиламино)метил)циклогексил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропанамид;

(S)-2-амино-1-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-1-((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-1-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-((R)-хинуклидин-3-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)метил)пропанамид;

(S)-2-амино-1-(3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-((R)-3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-1-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фенетилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(R)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид;

2-амино-1-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тиофен-2-илметил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)пропанамид;

2-амино-N-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2(3Н)-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(пиридин-4-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-1-(3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1Н)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(3-метоксипропил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-2-ил)этил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(пиридин-3-ил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(пиридин-4-ил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(3-метилбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-*N*-фенетилпропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-*N*-(изохинолин-5-ил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-*N*-(3-морфолинопропил)пропанамид;

2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-1-(5,6-дигидроимидазо[1,5-*a*]пиазин-7(8Н)-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

2-амино-*N*-(1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

2-амино-*N*-(1-бензилпиперидин-4-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

первый элюируемый рас-диастереоизомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-она;

второй элюируемый рас-диастереоизомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(2-фенилпирролидин-1-ил)пропан-1-она;

(*S*)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((2-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(*S*)-2-амино-*N*-(3-метоксипропил)-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(*S*)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(*S*)-2-амино-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-*N*-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид;

(S) -2-амино-3-(4-(3-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид;

3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(4-(трифторметил) фенил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)-N-метилпропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-бензил-N-метилпропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(6-хлорпиридин-3-ил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(2-(диметиламино) этил) пропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(2-(диметиламино) этил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-бензилпропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-бензилпропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-циклогексил-N-метилпропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(тиазол-2-ил) пропанамид;

(R) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(тиазол-2-ил) пропанамид;

(S) -3-(4-(1H-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил) пропанамид;

(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(циклогексилметил)пропанамид;

(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид;

(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-фенилпропанамид;

(S)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид;

(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид;

3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N,N-диметилпропанамид;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-4-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензил-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-3-илокси)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(фенилсульфонил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-1-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-карбонитрил;

(S)-3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексил-2-(метиламино)пропанамид;

2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-циклогексил-N-метил-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-N-бензил-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(R)-2-амино-N-бензил-3-(4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S) -2-амино-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-фенилпропанамид;

(R) -2-амино-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-фенилпропанамид;

(S) -2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(R) -2-амино-N-(циклогексилметил)-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(S) -2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(R) -2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(R) -3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N-(циклогексилметил) -N-метилпропанамид;

(R) -3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N-бензил-N-метилпропанамид;

(S) -2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-фенилпропанамид;

(S) -3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) -3-фторфенил) -2-амино-N-циклогексилпропанамид;

(S) -3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) -3-фторфенил) -2-амино-N-фенилпропанамид;

(R) -2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(R) -2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-фенилпропанамид;

3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-N-циклогексил-2-метилпропанамид;

3-(4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2-амино-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) пропанамид;

(S) -2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(пиперазин-1-ил) пропан-1-он;

(S) -2-амино-3-(3-фтор-4-(3-метил-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1-(4-(пиридазин-4-илметил) пиперазин-1-ил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиразин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-метилтиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(хиноксалин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(4-(3-(диметиламино)пропокси)бензил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиримидин-5-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-1-(4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-3-((4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)-N-метилбензамид;

(S)-5-((4-(2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)-N-метилfuran-2-карбоксамид;

(S)-2-амино-1-(4-бензоилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(циклогексанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(2-фенилацетил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метилпиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(4-((диметиламино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-(3-((диметиламино)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-никотиноилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(тиазол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

N- (3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (диметиламино) -1-оксопропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид;

N- (3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- оксо-1- (фениламино) пропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид;

N- (3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- (циклогексиламино) -1-оксопропан-2-ил) пирролидин-3-карбоксамид;

N- (3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -1- ((2- (диметиламино) этил) амино) -1-оксопропан-2-ил) циклогексанкарбоксамид;

3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2- (диметиламино) -N- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид;

3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- циклогексил-2- (диметиламино) пропанамид;

(S) -N-циклогексил-2- (диметиламино) -3- (4- ((3-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

3- (4- ((1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -2- ((циклогексилметил) амино) -N-метилпропанамид;

(S) -2-амино-3- (4- ((3-бром-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) -3-фторфенил) -N-циклогексилпропанамид;

(S) -2-амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3-бром-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) -3-фторфенил) пропан-1-он;

(S) -2-амино-3- (4- ((3-бром-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-циклогексилпропанамид;

(S) -2-амино-3- (4- ((3-бром-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) пропанамид;

(S) -2-амино-N-циклогексил-3- (4- ((3-йод-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(S) -2-амино-3- (4- ((3-хлор-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) -N-циклогексилпропанамид;

(S) -2-амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3- (пиридин-4-ил) -1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S) -2-амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3- (1-этил-1H-пирразол-5-ил) -1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S) -2-амино-1- (4-бензилпиперазин-1-ил) -3- (4- ((3- (пиридин-3-ил) -1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-5-(4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил) фенокси)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-ил) тиофен-2-карбонитрил;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(изоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-фенил-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-циклопропил-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-фенил-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил) пропанамид;

(S)-2-амино-3-(4-(3-(4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил) этил) пропанамид;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил) окси) фенил) пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-(3-(диметиламино)пропил)-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(метоксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-(3-(метоксиметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(4-(3-(2-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-он;

(S)-2-амино-N-циклогексил-3-(4-(3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(4-(3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид;

(S)-2-амино-3-(4-(3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-циклогексилпропанамид;

(S)-4-(4-(2-амино-3-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил;

(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-циклогексилпропанамид;

(S)-2-амино-3-(4-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пропанамид;

4-(4-((S)-2-амино-3-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-оксопропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил;

(S)-4-(4-(2-амино-3-оксо-3-(4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-фторфенокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил;

(S)-3-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид;

(S)-3-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-3-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид;

(S)-3-(5-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(R)-3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)-3,5-дифторфенил)-2-амино-N-циклогексилпропанамид;

первый элюируемый отдельный энантиомер 2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-она;

второй элюируемый отдельный энантиомер 2-амино-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)пропан-1-она;

первый элюируемый диастереоизомер (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-она;

второй элюируемый диастереоизомер (S)-2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пирролидин-1-ил)пропан-1-она;

первый элюируемый энантиомер 3-(4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)пропанамид;

второй элюируемый энантиомер 3-(4-((1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)пропанамида;

первый элюируемый энантиомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамида;

второй элюируемый энантиомер 2-амино-3-(3-фтор-4-((3-метил-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)окси)фенил)-N-(2-(пиридин-4-ил)этил)пропанамида;

или их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль, отдельно или в комбинации с другим одним или несколькими активными ингредиентами, в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителем или эксципиентом.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, подходящая для введения ингаляцией, такая как вдыхаемые порошки, пропеллентсодержащие дозирующие аэрозоли или ингаляционные составы, не содержащие пропеллент.

9. Соединение по любому из пп.1-6 для применения в качестве лекарственного средства.

10. Соединение по любому из пп.1-6 для применения при профилактике и/или лечении заболевания легких, выбранного из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких ХОБЛ, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), легочной гипертензии (ЛГ) и, особенно, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

11. Комбинация соединения по любому из пп.1-6 с одним или несколькими активными ингредиентами, выбранными из классов, состоящих из следующих: органические нитраты и доноры NO; вдыхаемый NO; стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC); аналог простациклина PGI₂ и агонист рецепторов простациклина; соединения, которые ингибируют разложение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); ингибиторы нейтрофильной эластазы человека; соединения, ингибирующие каскад сигнальной

трансдукции; активные вещества для снижения артериального давления; ингибитор нейтральной эндопептидазы; осмотические агенты; блокаторы ENaC; противовоспалительные средства, включая кортикостероиды и антагонисты хемокиновых рецепторов; бронходилататоры; антигистаминные препараты; противокашлевые препараты; антибиотики и лекарственные вещества ДНКазы и селективные агенты расщепления; агенты, которые ингибируют фосфорилирование Smad2 и Smad3 ALK5 и/или ALK4; ингибиторы триптофангидроилазы 1 (TPH1) и ингибиторы мультикиназ.

12. Устройство, содержащее фармацевтическую композицию по п.7, которое может представлять собой ингалятор сухого порошка, состоящий из одной или нескольких доз, ингалятор с отмеренной дозой и ингалятор мягкого тумана.

По доверенности