



(51) МПК

C07D 471/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/00 (2020.08); C07D 487/04 (2020.08); A61K 31/437 (2020.08); A61K 31/519 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2019111169, 15.09.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.09.2017Дата регистрации:
30.10.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.09.2016 US 62/395,618

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2020 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 30.10.2024 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.04.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/051780 (15.09.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/053267 (22.03.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КАКАТЬЯН, Сальвасион (US),
КЛЭРМОН, Дэвид А. (US),
ДУН, Чэнго (US),
ФАНЬ, И (US),
ЦЗЯ, Ланьци (US),
ЛОТЕСТА, Стефен Д. (US),
СИНГХ, Суреш Б. (US),
ВЕНКАТРАМАН, Шанкар (US),
ЮАНЬ, Цзин (US),
ЧЖЭН, Яцзюнь (US),
ЧЖУАН, Линхан (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВИТЭ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЭлЭлСи
(US)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: ЕА 201290880 А1, 29.03.2013. US
20100144758 А1, 10.06.2010. WO 2015058084 А1,
23.04.2015. WO 2006114180 А1, 02.11.2006. RU
2631655 С2, 26.09.2017. WO 2010/066629 А2,
17.06.2010. WO 2014/078578 А1, 22.05.2014.
WO2016/143896 А1, 15.09.2016. WO 2011/152351
А1, 08.12.2011. US 2003/0187001 А1, 02.10.2003.
WO 2014/199171 А1, 18.12.2014. WO 2013/102059
(см. прод.)

(54) ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL

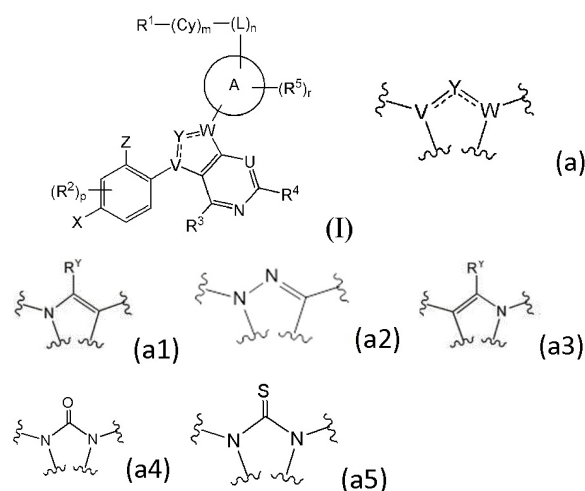
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет собой группу формул, приведенных в формуле изобретения, где е и f обозначают точки присоединения оставшейся части молекулы; U представляет собой N или CR^U, где R^U представляет собой H; группа (а) выбрана из (а1), (а2), (а3), (а4) или (а5), где R^Y представляет собой H; X представляет собой F или Cl; L выбран из -C₁₋₆ алкилена- и

-(C₁₋₄ алкилен)_а-Q-(C₁₋₄ алкилен)_б-, где C₁₋₆ алкиленовая группа и любая C₁₋₄ алкиленовая группа из -(C₁₋₄ алкилен)_а-Q-(C₁₋₄ алкилен)_б-группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃ алкила; Q представляет собой -O-, -NR^{q1}-, C(=O) или -C(=O)NR^{q1}-, где каждый R^{q1} независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила; Су представляет собой группу формул (приведены в формуле

изобретения), каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy} ; каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, CN, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ и $S(O)_2R^{b1}$, где указанные радикалы необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} , $OC(O)R^{b1}$ и $C(O)OR^{a1}$; R^1 представляет собой H, OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$ или C_{1-6} алкил; Z представляет собой OR^{a3} или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$; каждый R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой H; каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила, где указанные C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^g ; каждый R^g представляет собой OH; n имеет значение 0 или 1; m имеет значение 0 или 1; p имеет значение 0, 1, 2 или 3; r имеет значение 0, 1 или 2; a имеет значение 0 или 1; и b имеет значение 0 или 1, где любая циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно

дополнительно замещена 1 или 2 оксогруппами. Изобретение относится также к конкретным соединениям. Изобретение относится к фармацевтической композиции, ингибирующей взаимодействие между менином и MLL, включающей терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Соединения по изобретению предназначены для применения при получении лекарственного средства для ингибирования взаимодействия между менином и MLL. Технический результат - ингибиторы взаимодействия менина с MLL и белками слияния MLL. 15 н. и 32 з.п. ф-лы, 16 табл., 1 ил., 142 пр.



(56) (продолжение):

A1, 04.07.2013. Abunada, Nada M.; Hassaneen, Hamdi M.; Kandile, Nadia G.; Miqdad, Omar A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Pyrazole, Fused Pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidine Derivatives. Molecules, 2008, vol.13(7), p.1501-1517.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 471/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 471/00 (2020.08); *C07D 487/04* (2020.08); *A61K 31/437* (2020.08); *A61K 31/519* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

(21)(22) Application: **2019111169, 15.09.2017**

(24) Effective date for property rights:
15.09.2017

Registration date:
30.10.2024

Priority:

(30) Convention priority:
16.09.2016 US 62/395,618

(43) Application published: **20.10.2020 Bull. № 29**(45) Date of publication: **30.10.2024 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **16.04.2019**

(86) PCT application:
US 2017/051780 (15.09.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/053267 (22.03.2018)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**KAKATYAN, Salvation (US),
KLERMON, Devid A. (US),
DUN, Chengo (US),
FAN, I (US),
TSZYA, Lantsi (US),
LOTESTA, Stefen D. (US),
SINGKH, Suresh B. (US),
VENKATRAMAN, Shankar (US),
YUAN, Tszin (US),
CHZHEN, Yatszyun (US),
CHZHUAN, Linkhan (US)**

(73) Proprietor(s):

VITE FARMASYUTIKALZ, EIEISi (US)

(54) **INHIBITORS OF MENIN-MLL INTERACTION**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where ring A is a group of formulas given in the claim, where e and f denote points of attachment of the remaining part of the molecule; U is N or CR^U, where R^U is H; group (a) is selected from (a1), (a2), (a3), (a4) or (a5), where R^Y is H; X is F or Cl; L is selected from -C₁₋₆ alkylene- and -(C₁₋₄ alkylene)_a-Q-(C₁₋₄ alkylene)_b-, where C₁₋₆ alkylene group and any C₁₋₄ alkylene group from -(C₁₋₄ alkylene)_a-Q-(C₁₋₄

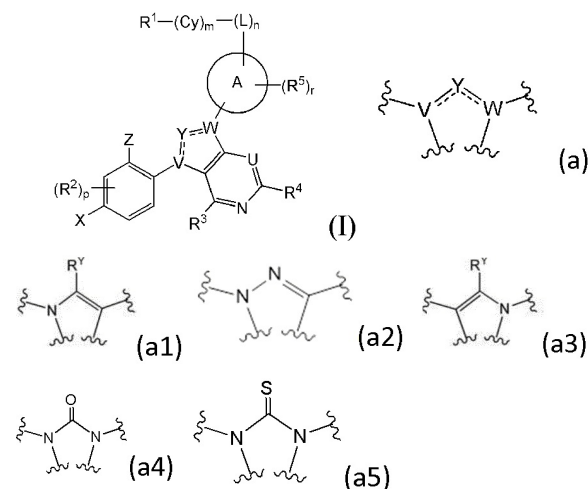
alkylene)_b-group is optionally substituted with 1, 2 or 3 substitutes independently selected from C₁₋₃ alkyl; Q is -O-, -NR^{q1}-, C(=O) or -C(=O)NR^{q1}-, where each R^{q1} is independently selected from H and C₁₋₆ alkyl; Cy is a group of formulas (given in the claim), each of which is optionally substituted with 1, 2, 3 or 4 substituents independently selected from R^{Cy}; each R^{Cy} is independently selected from halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ cyanoalkyl, CN, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1},

$\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$ and $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}$, where said radicals are optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from OR^{a1} , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}$ and $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}$; R^1 is H, OR^{a2} , $\text{NR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ or C_{1-6} alkyl; Z is OR^{a3} or $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}$; each R^2 , R^3 , R^4 and R^5 independently represents H; each R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{c3} and R^{d3} is independently selected from H, C_{1-6} alkyl and C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, where said C_{1-6} alkyl and C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 substituents independently selected from R^{g} ; each R^{g} is OH; n is 0 or 1; m is 0 or 1; p is 0, 1, 2 or 3; r is 0, 1 or 2; a has value of 0 or 1; and b is 0 or 1, where any cycloalkyl or heterocycloalkyl group is optionally further substituted with 1 or 2 oxo groups. Invention also relates to specific compounds. Invention relates to a pharmaceutical composition which inhibits the interaction between menin and MLL, comprising a therapeutically effective amount of a compound according to the invention or a pharmaceutically

acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier. Compounds according to the invention are intended for use in preparing a drug for inhibiting the interaction between menin and MLL.

EFFECT: inhibitors of interaction of menin with MLL and MLL fusion proteins.

47 cl, 16 tbl, 1 dwg, 142 ex



R U 2 8 2 9 4 8 4 C 2

C 2 4 8 4 6 2 8 2 R U

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на ингибиторы взаимодействия менина с MLL и белками слияния MLL, содержащие их фармацевтические композиции и их применение в лечении рака и других заболеваний, опосредованных менин-MLL взаимодействием.

Предпосылки создания изобретения

Белок лейкоз смешанного происхождения (MLL) представляет собой гистонметилтрансферазу, которая мутирует в клинически и биологически отличных подгруппах острого лейкоза. Реаранжированный лейкоз смешанного происхождения (MLL-r) включает повторные транслокации локуса хромосомы 11q23, которые приводят к агрессивной форме острого лейкоза с ограниченными терапевтическими возможностями. Эти транслокации нацелены на ген *MLL*, создавая онкогенный слитый белок, включающий amino-конец MLL, слитый в рамке с более чем 60 различными белками- партнерами слияния. Менин, повсеместно экспрессируемый ядерный белок, кодируемый геном-супрессором опухоли множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN1), обладает высокой аффинностью связывания при взаимодействии с белками слияния MLL, и является важным кофактором онкогенных слитых белков MLL-r (Yokoyama et al. al., 2005, Cell, 123: 207-18; Cierpicki & Grembecka, 2014, Future Med. Chem., 6: 447-462). Нарушение этого взаимодействия приводит к селективному ингибированию роста и апоптозу клеток лейкоза MLL-r как *in vitro* (Grembecka et al., 2012, Nat. Chem. Biol., 8:277-284), так и *in vivo* (Yokoyama et al., 2005, *op. cit.*; Borkin et al., 2015, Pак Cell, 27:589-602).

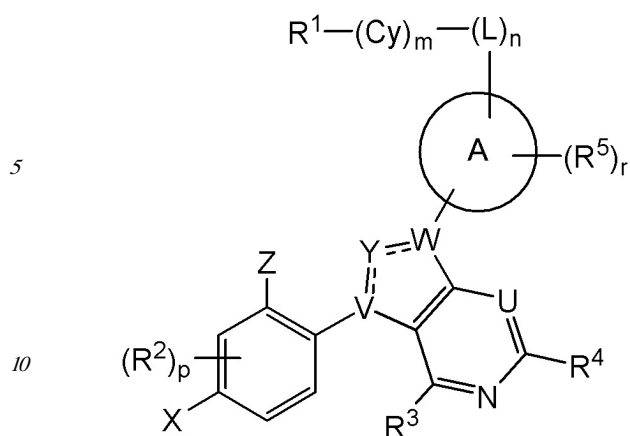
Комплекс менин-MLL играет роль в кастрационно-резистентном/распространенном раке предстательной железы, и было показано, что ингибитор менина-MLL уменьшает рост опухоли *in vivo* (Malik et al., 2015, Nat. Med., 21:344-352). Кроме того, было показано, что ингибитор менина-MLL усиливает пролиферацию β -клеток человека (Chamberlain et al., 2014, J. Clin. Invest., 124:4093-4101), подтверждая роль ингибиторов взаимодействия менин-MLL в лечении диабета (Yang et al., 2010, Proc Natl Acad Sci U S A., 107:20358-20363). Взаимодействие между менином и MLL или белками слияния MLL является привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства, и существует необходимость в новых средствах, которые ингибируют взаимодействие менин-MLL, для лечения различных заболеваний и состояний, включая лейкоз, другие раковые заболевания и диабет.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает рентгеновскую порошковую дифрактограмму, характерную для 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в форме соли моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцинат).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает ингибиторы взаимодействия менин-MLL, такие как соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где составляющие переменные определены
15 ниже.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ ингибирования взаимодействия
20 между менином и MLL, включающий контактирование менина и MLL с соединением любой из формул I или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения инсулинорезистентности, преддиабета, диабета, риска диабета или гипергликемии у пациента, включающий
25 введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы I или
30 его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования взаимодействия между менином и MLL.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для
лечения рака у пациента.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединения формулы I или
35 его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения инсулинорезистентности, преддиабета, диабета, риска диабета или гипергликемии у пациента.

Настоящая заявка также обеспечивает соединение формулы I или его
40 фармацевтически приемлемую соль для применения в ингибировании взаимодействия между менином и MLL.

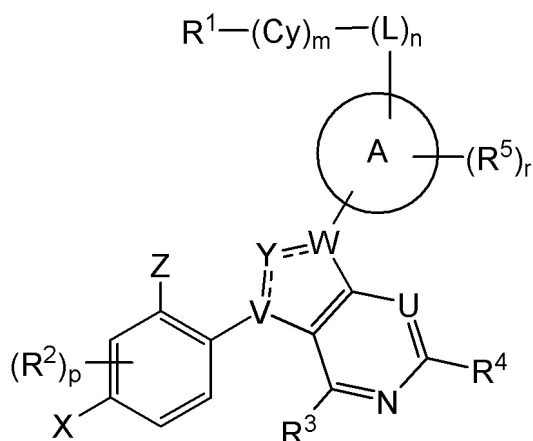
Настоящая заявка также обеспечивает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака у пациента.

Настоящая заявка также обеспечивает соединение формулы I или его
45 фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении инсулинорезистентности, преддиабета, диабета, риска диабета или гипергликемии у пациента.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает ингибиторы взаимодействия менин-MLL, такие

как соединение формулы I:



I

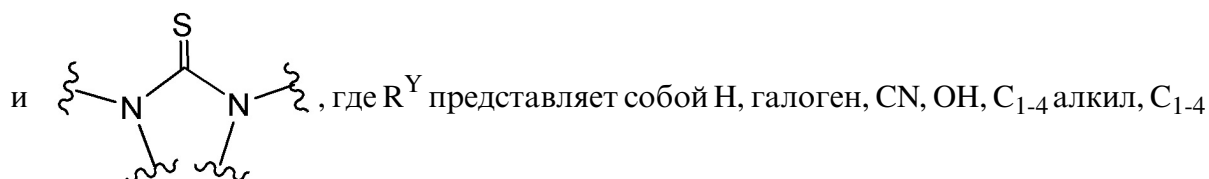
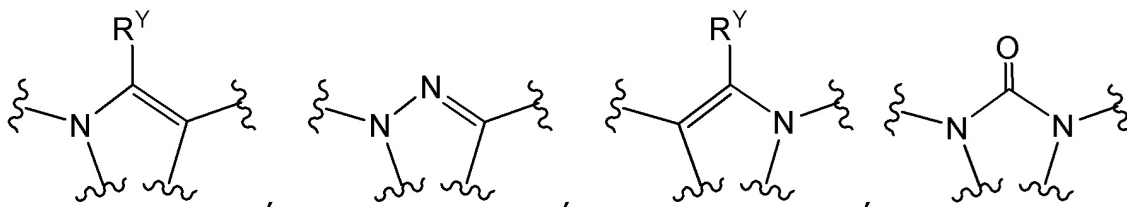
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу, 5-14-членную гетероарильную группу, C₃₋₁₄ циклоалкильную группу или 4-14членную гетероциклоалкильную группу;

U представляет собой N или CR^U, где R^U представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, amino, C₁₋₄ алкил amino или C₂₋₈ диалкиламино; группа



выбрана из:



алкокси, amino, C₁₋₄ алкиламино или C₂₋₈ диалкиламино;

X представляет собой F или Cl;

L выбран из -C₁₋₆ алкилена- и -(C₁₋₄ алкилен)_a-Q-(C₁₋₄ алкилен)_b-, где C₁₋₆ алкиленовая группа и любая C₁₋₄ алкиленовая группа из -(C₁₋₄ алкилен)_a-Q-(C₁₋₄ алкилен)_b- группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ гидроксиалкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

Q представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{q1}-, -C(=O)O-, -OC

(=O)NR^{q1}-, -NR^{q1}-, -NR^{q1}C(=O)O-, -NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-, -S(=O)₂NR^{q1}-, -C(=NR^{q2})- или -C(=NR^{q2})-NR^{q1}-, где каждый R^{q1} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₃ гидроксильного алкила, и где каждый R^{q2} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и CN;

Су представляет собой связывающую C₆₋₁₄ арильную, связывающую C₃₋₁₈ циклоалкильную, связывающую 5-16-членную гетероарильную или связывающую 4-18-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy};

каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ цианоалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R¹ представляет собой H, Cy¹, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

Z представляет собой Cy², галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(S)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и P(O)R^{c3}R^{d3}, где указанный

C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из Su^2 , галогена, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4}

галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый Su^1 независимо выбран из C_{6-14} арила, C_{3-18} циклоалкила, 5-16-членного гетероарила и 4-18-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy1} ;

каждый Su^2 независимо выбран из C_{6-14} арила, C_{3-18} циклоалкила, 5-16-членного гетероарила и 4-18-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy2} ;

каждый R^{Cy1} и R^{Cy2} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-7-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{d4} , R^{a5} ,

R^{b5} , R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

каждый R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, тиола, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилсульфинила, C_{1-6} алкилсульфонила, карбокси, C_{1-6} алкилкарбонила и C_{1-6} алкоксикарбонила;

n имеет значение 0 или 1;

m имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1, 2 или 3;

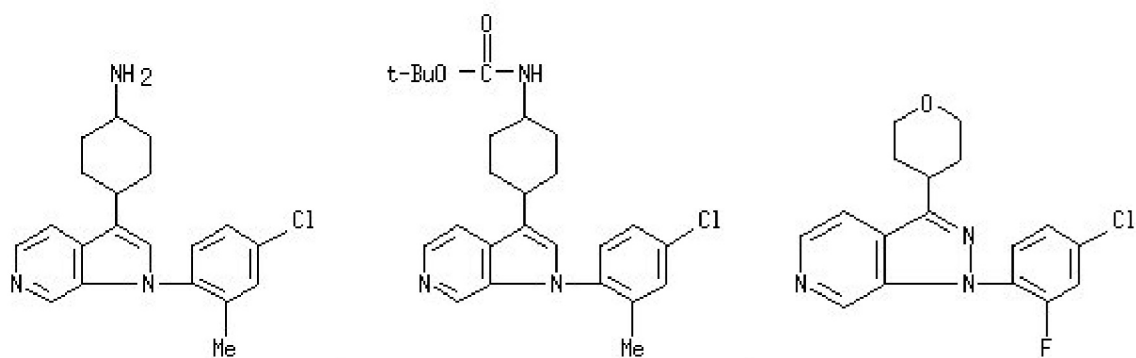
г имеет значение 0, 1 или 2;

а имеет значение 0 или 1; и

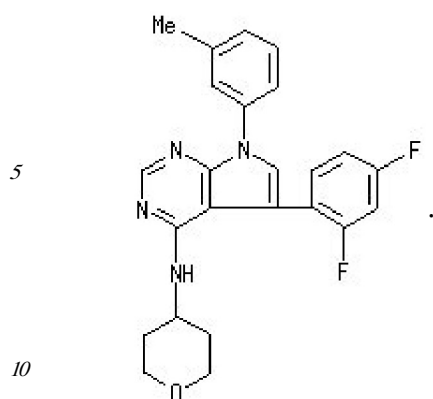
б имеет значение 0 или 1,

где любая циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно замещена 1 или 2 оксо группами,

и где соединение не является:



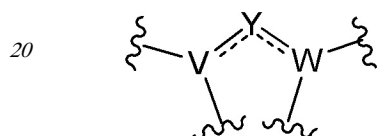
ИЛИ



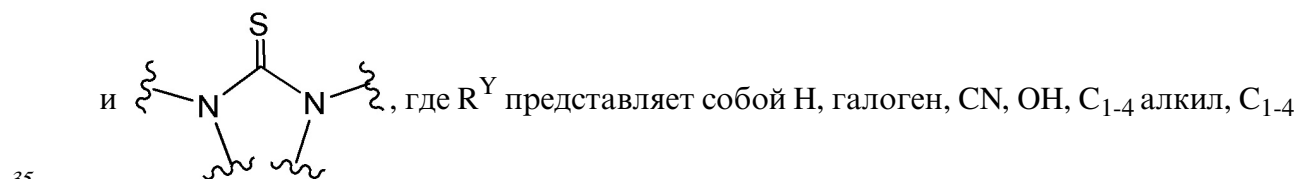
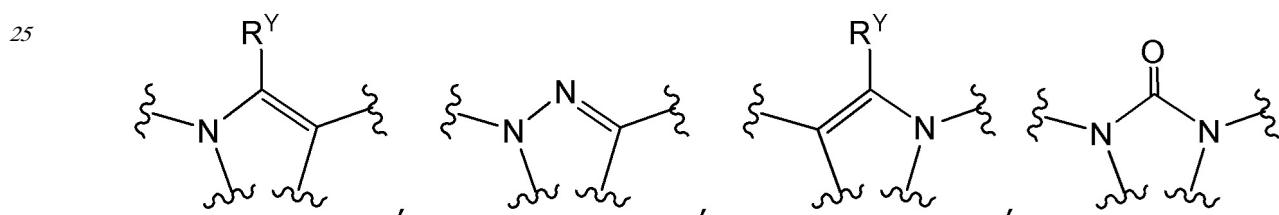
В некоторых вариантах осуществления:

Кольцо А представляет собой C₆₋₁₀ арильную группу, 5-14-членную гетероарильную группу, C₃₋₁₄ циклоалкильную группу или 4-14-членную гетероциклоалкильную группу;

15 U представляет собой N или CR^U, где R^U представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, amino, C₁₋₄ алкиламино или C₂₋₈ диалкиламино; группа



выбрана из:



алкокси, amino, C₁₋₄ алкиламино или C₂₋₈ диалкиламино;

X представляет собой F или Cl;

40 L выбран из -C₁₋₆ алкилена- и -(C₁₋₄ алкилен)_a-Q-(C₁₋₄ алкилен)_b-, где C₁₋₆ алкиленовая группа и любая C₁₋₄ алкиленовая группа из -(C₁₋₄ алкилен)_a-Q-(C₁₋₄ алкилен)_b- группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

45 Q представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{q1}-, -C(=O)O-, -OC(=O)NR^{q1}-, -NR^{q1}-, -NR^{q1}C(=O)O-, -NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-, -S(=O)₂NR^{q1}-, -C(=NR^{q2})- или -C(=NR^{q2})-NR^{q1}-, где каждый R^{q1} независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, и где каждый R^{q2}

независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и CN;

Су представляет собой связывающую C₆₋₁₄ арильную, связывающую C₃₋₁₈ циклоалкильную, связывающую 5-16-членную гетероарильную или связывающую 4-18-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy};

каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ цианоалкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R¹ представляет собой H, Cy¹, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} и S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

Z представляет собой Cy², C₂₋₆ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(S)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} и P(O)R^{c3}R^{d3}, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из Cy², галогена, CN, NO₂, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)

гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкила, где указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^g;

каждый R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила и CN;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из OH, NO₂, CN, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, амина, C₁₋₆ алкиламино, ди(C₁₋₆ алкил)амино, тиола, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкилсульфинила, C₁₋₆ алкилсульфонила, карбокси, C₁₋₆ алкилкарбонила и C₁₋₆ алкоксикарбонила, где C₁₋₆ алкил дополнительно замещен C₁₋₆ алкильной группой;

n имеет значение 0 или 1;

m имеет значение 0 или 1;

r имеет значение 0, 1, 2 или 3;

g имеет значение 0, 1 или 2;

a имеет значение 0 или 1; и

b имеет значение 0 или 1,

где любая циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно дополнительно замещена 1 или 2 оксо группами.

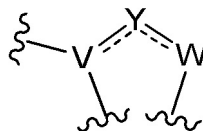
В некоторых вариантах осуществления U представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления U представляет собой CR^U.

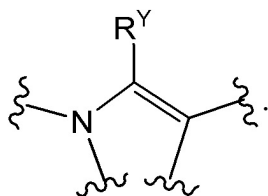
В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой Cl.

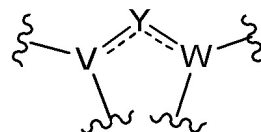
В некоторых вариантах осуществления группа



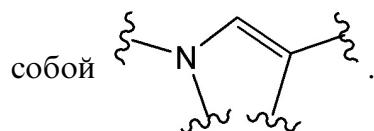
представляет собой



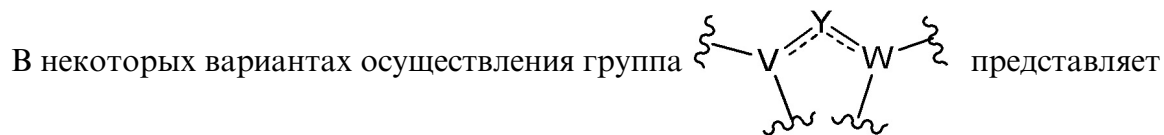
В некоторых вариантах осуществления группа



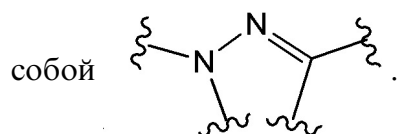
представляет



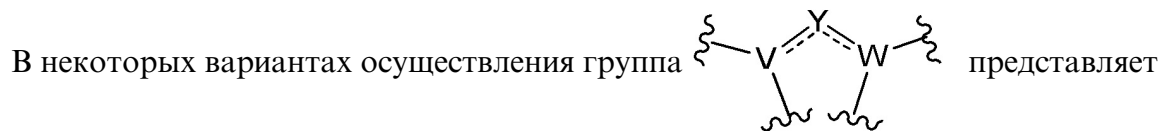
5



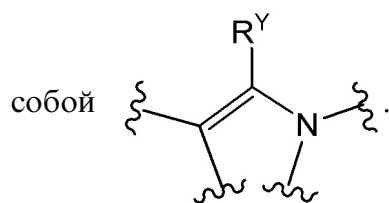
10



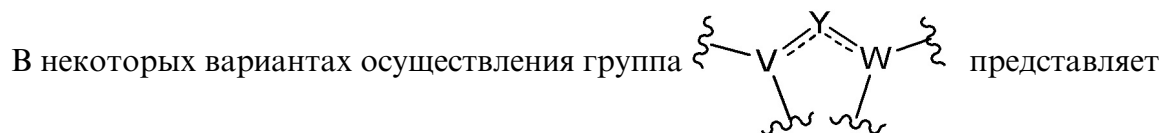
15



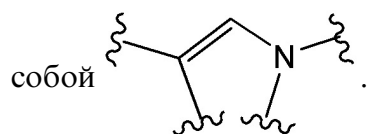
20



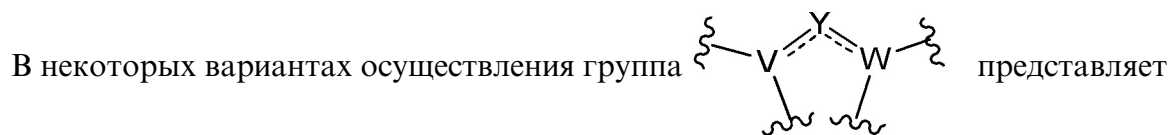
25



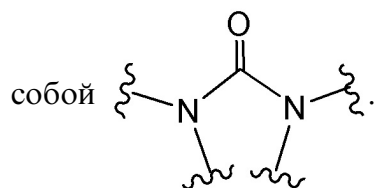
30




35

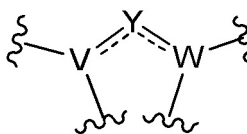


40




45

В некоторых вариантах осуществления группа  представляет



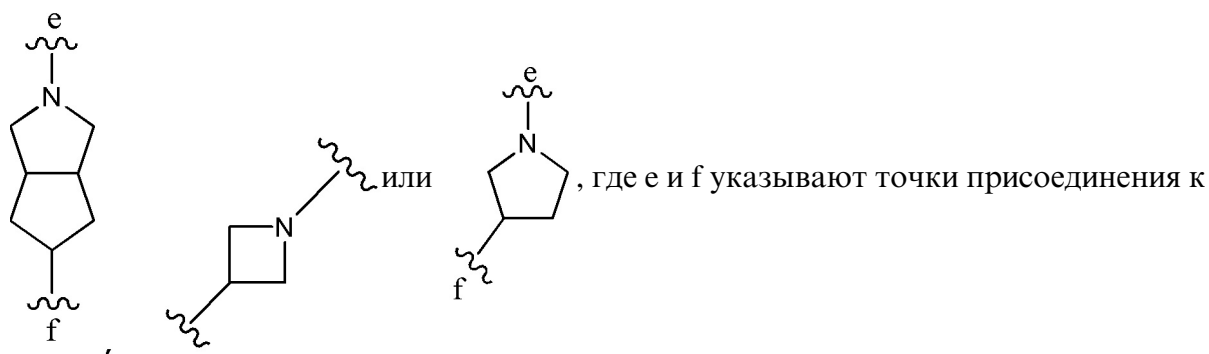
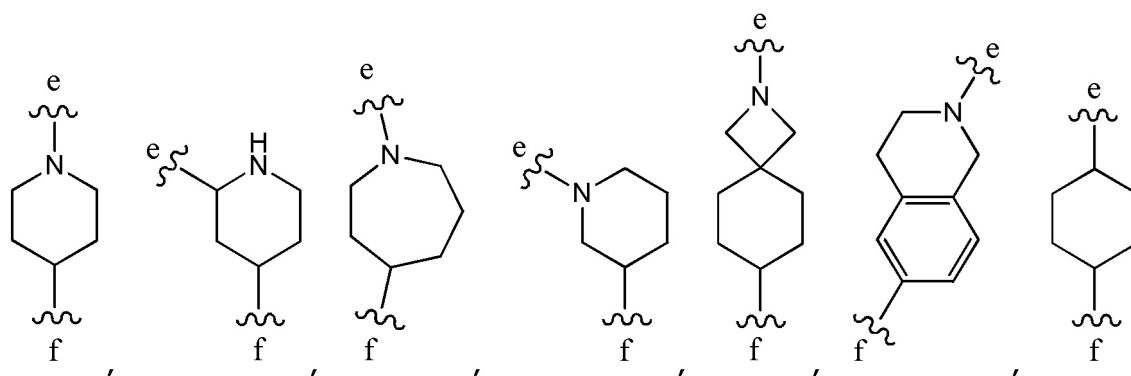
с собой



с собой

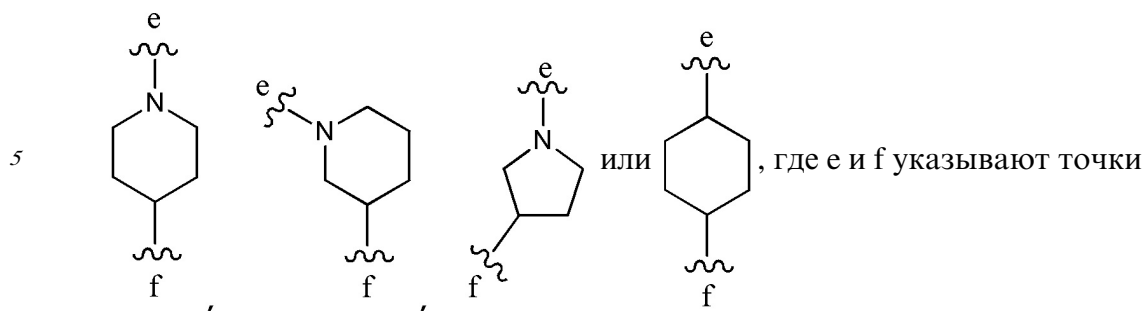
В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой 5-10-членную гетероарильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой C_{3-6} циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой моноциклическую кольцевую группу. В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой полициклическую кольцевую группу (например, бициклическую, конденсированную или спиро кольцевую группу).

В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой группу, имеющую формулу:



остальной части молекулы.

В некоторых вариантах осуществления Кольцо А представляет собой группу, имеющую формулу:



10 присоединения к остальной части молекулы.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из $-C_{1-6}$ алкилена- и $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ -, где C_{1-6} алкиленовая группа и любая C_{1-4} алкиленовая группа из $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ - группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из метилен, этилен и бутилен.

В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ -, где любая C_{1-4} алкиленовая группа из $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ - группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O) $_2$ -, -C(=O)-, -C(=O)NR^{q1}-, -C(=O)O-, -OC(=O)NR^{q1}-, -NR^{q1}-, -NR^{q1}C(=O)O-, -NR^{q1}C(=O)NR^{q1}-, -S(=O) $_2$ NR^{q1}-, -C(=NR^{q2})- или -C(=NR^{q2})-NR^{q1}-, где каждый R^{q1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, и где каждый R^{q2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и CN;

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой -O-, -C(=O)-, -C(=O)NR^{q1}-, -C(=O)O-, -OC(=O)NR^{q1}-, -NR^{q1}-, -NR^{q1}C(=O)O-, -NR^{q1}C(=O)NR^{q1}- или -C(=NR^{q2})-NR^{q1}-.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой -O-, -C(=O)-, -NR^{q1}- или -NR^{q1}C(=O)O-.

В некоторых вариантах осуществления L выбран из -NH₂CH₂-, -N(CH₃)CH₂-, -NHC(O)-, -O-, -C(O)- и -C(O)CH₂-.

В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую C_6 -арильную, связывающую C_{3-10} циклоалкильную, связывающую 5-10-членную гетероарильную или связывающую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, каждая

из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cu} .

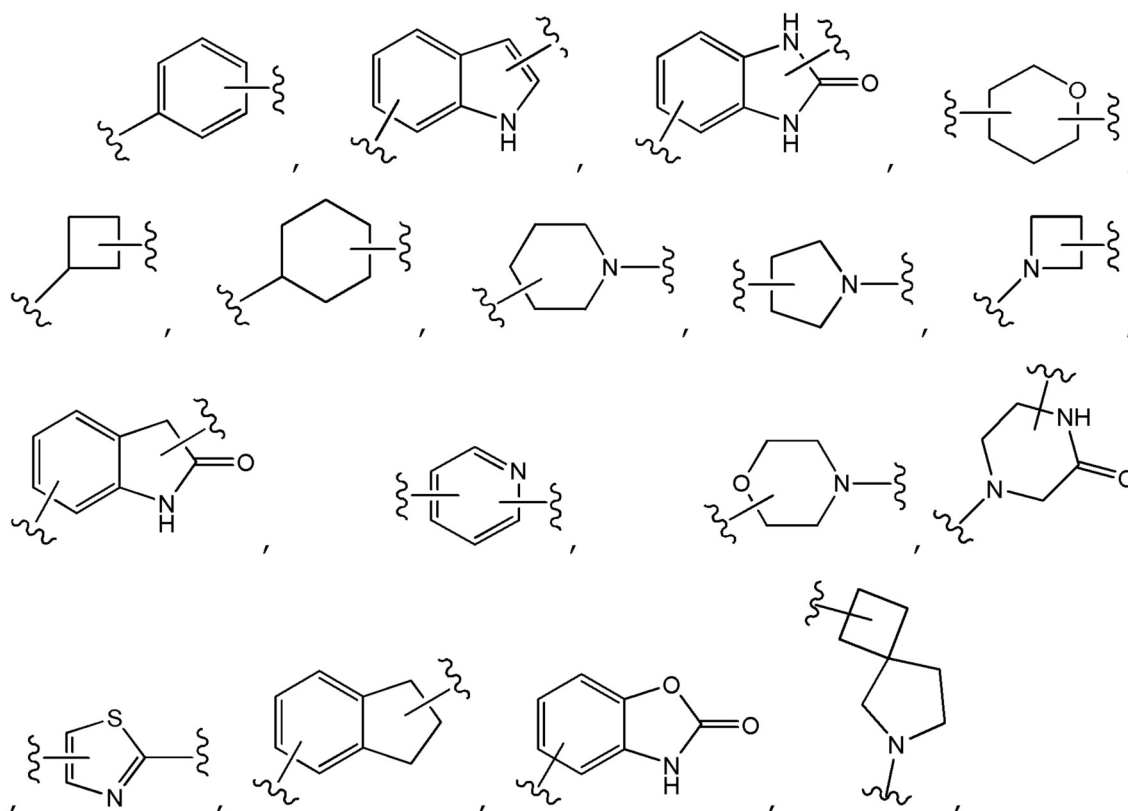
В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую C_6 -

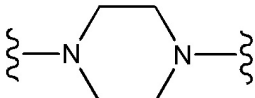
10 арильную, связывающую C_{6-10} циклоалкильную, связывающую 5-10-членную гетероарильную или связывающую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{Cu} .

10 В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую фенильную, связывающую C_{3-10} циклоалкильную, связывающую 5-10-членную гетероарильную или связывающую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{Cu} .

15 В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую фенильную, связывающую C_{3-10} циклоалкильную, связывающую 5-10-членную гетероарильную или связывающую 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, каждая из которых необязательно замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{Cu} .

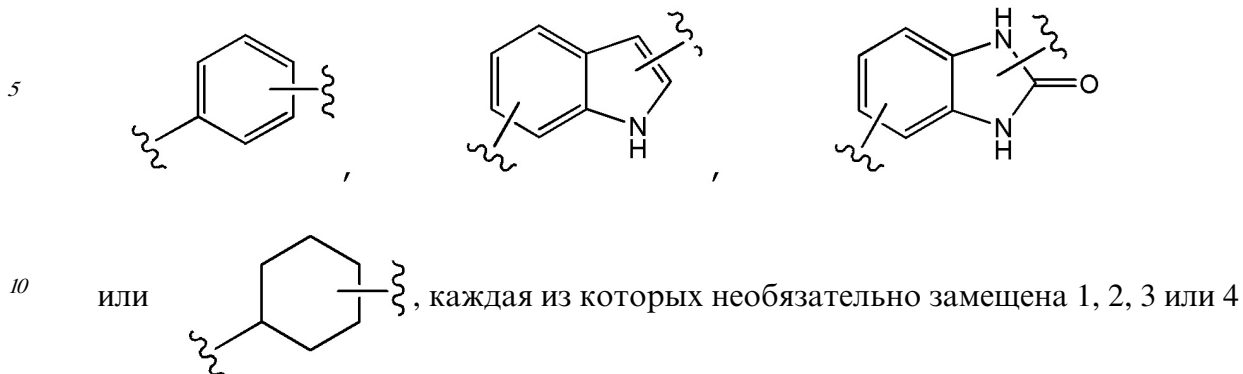
20 В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую группу, имеющую формулу:



45 или , каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4

заместителями, независимо выбранными из R^{Cu} .

В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой связывающую группу, имеющую формулу:



заместителями, независимо выбранными из R^{Cy} .

15 В некоторых вариантах осуществления каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4

20 заместителями, независимо выбранными из CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

25

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} и $OC(O)R^{b1}$.

30

35

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} цианоалкила, CN, OR^{a1} , $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} и $OC(O)R^{b1}$.

40

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Sy^2 , C_{1-6} алкил, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ или $C(O)OR^{a3}$, где Sy^2 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy2} .

45

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Sy^2 , C_{1-6} алкил, OR^{a3}

или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, где Cy^2 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy2} .

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой Cy^2 , OR^{a3} или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, где Cy^2 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{Cy2} .

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, и R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g .

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, и R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, и R^{c3} и R^{d3} оба представляют собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, и R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из метила и изопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 1.

В некоторых вариантах осуществления m имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления m имеет значение 1.

В некоторых вариантах осуществления p имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления p имеет значение 1.

В некоторых вариантах осуществления r имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления r имеет значение 1.

В некоторых вариантах осуществления s имеет значение 0.

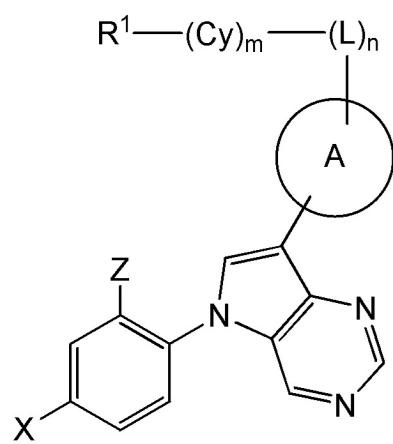
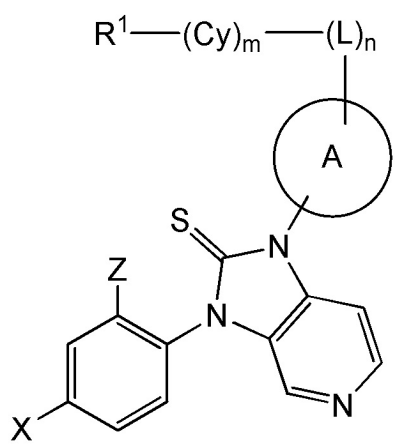
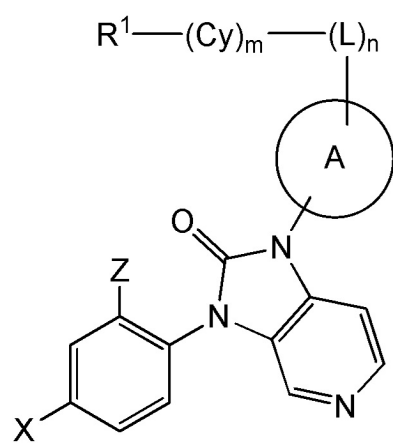
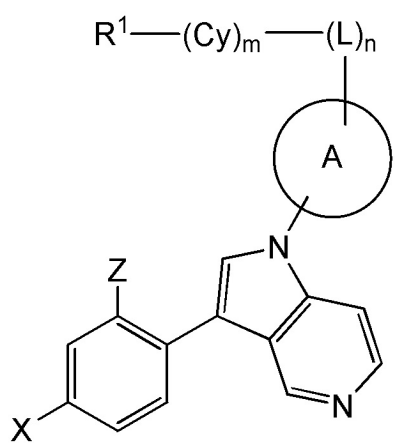
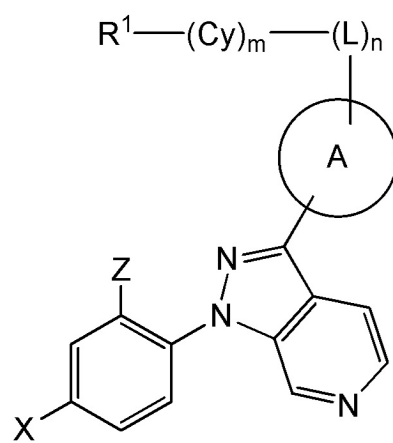
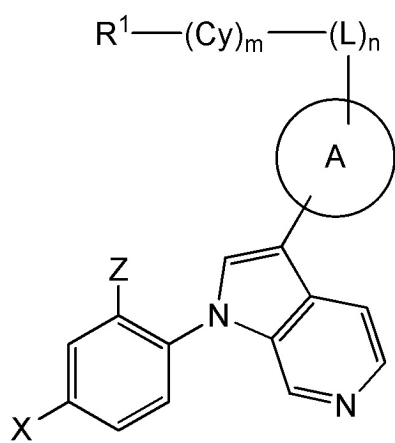
В некоторых вариантах осуществления s имеет значение 1.

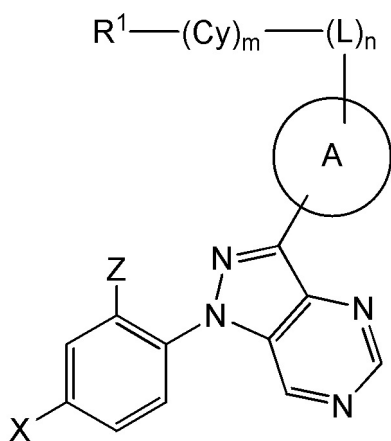
В некоторых вариантах осуществления t имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления t имеет значение 1.

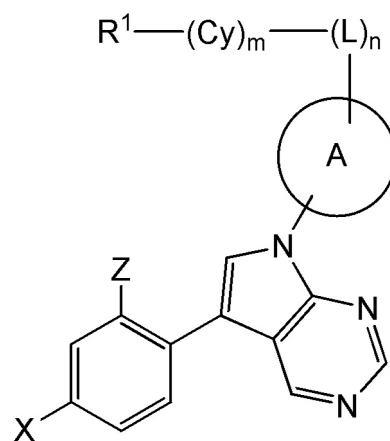
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его

фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, имеющее формулу Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, IIc или IIId:

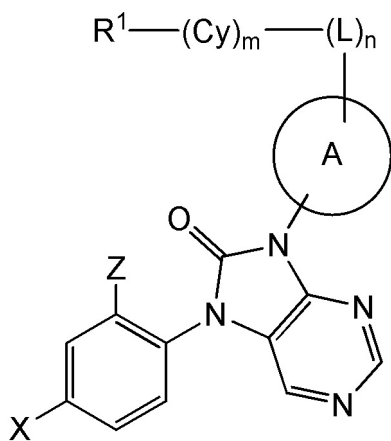




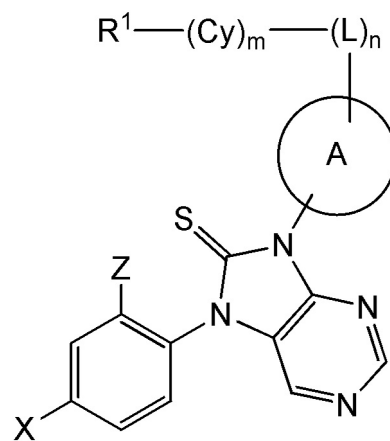
IIIIb



IIIIc



IIIIId

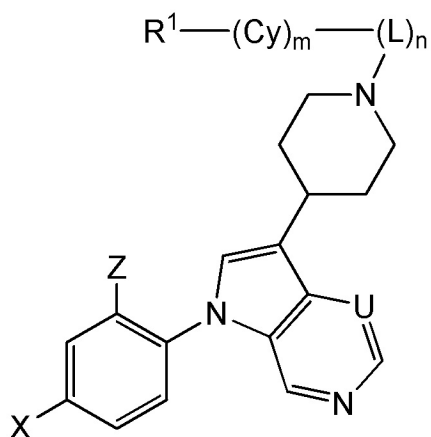


IIIIe

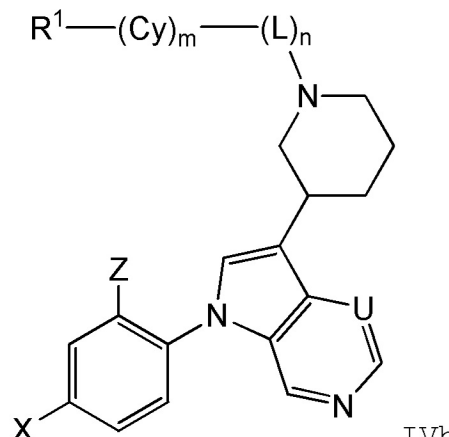
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение, имеющее формулу

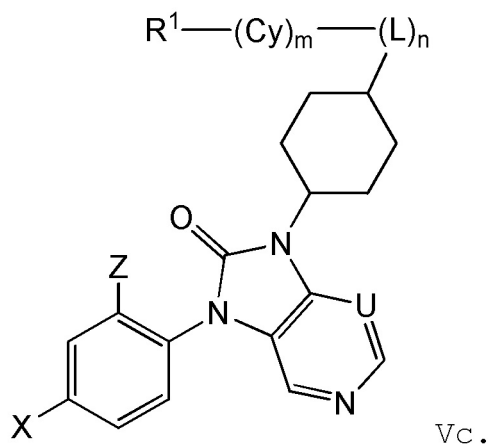
IVa, IVb, IVc, IVd, Va, Vb или Vc:



IVa



IVb



Разные кристаллические формы одного и того же соединения или соли могут иметь разные объемные свойства, связанные, например, с гигроскопичностью,

растворимостью, стабильностью и т.п. Формы с высокими температурами плавления часто имеют хорошую термодинамическую стабильность, что является преимуществом для продления срока хранения лекарственных препаратов, содержащих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но имеют такое преимущество, как повышенная водорастворимость, что приводит к увеличению биодоступности лекарственного средства. Формы, которые слабо гигроскопичны, желательны, поскольку они устойчивы к нагреванию и влажности и устойчивы к разложению при длительном хранении.

Различные кристаллические формы могут быть идентифицированы методами характеризации твердого состояния, такими как рентгеновская порошковая дифракция (XRPD). Другие методы характеризации, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS) и т.п., также помогают идентифицировать форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму отражений (пиков) обычно рассматривают как "отпечатки пальцев" определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности XRPD пиков могут широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от способа подготовки образца, распределения размеров кристаллов, различных используемых фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого инструмента. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики, или существующие пики могут исчезнуть, в зависимости от типа инструмента или настроек. В контексте настоящей заявки термин "пик" относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность по меньшей мере около 5% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, изменение инструмента и другие факторы могут влиять на значения 2-тета. Таким образом, отнесения пиков, такие как приведенные в настоящей заявке, могут варьироваться плюс или минус около 0,2° (2-тета), и термин "по существу" и "около", используемый в контексте XRPD, предназначен для охвата указанных выше изменений.

Настоящее изобретение обеспечивает кристаллические формы некоторых соединений формулы I или их солей. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на фармацевтически приемлемую соль 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид, соль моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцинат). В других вариантах осуществления муцинатная соль является кристаллической.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида, соли моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцината), характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре пика, выраженные как значения угла 2-тета, выбранные из около 7,2°, около 11,4°, около 12,4°, около 14,5°, около 15,7°, около 16,2°, около 17,6°, около 18,4°, около 18,8°, около 20,9°, около 21,6°, около 21,8°, около 23,9°, около 24,6°, около 24,8°, около 29,9°, около 28,0°, около 35,0° и около 37,3°.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида, соли моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцината), характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре пика, выраженные как значения угла 2-тета, выбранные из около 7,2°, около 12,4°, около 17,6°, около 18,4°, около 20,9°, около 21,6°, около 21,8°, около 23,9°, около 24,6°, около 24,8° и около 29,9°.

В некоторых вариантах осуществления 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид, соль моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцинат), является кристаллическим и характеризуется XRPD профилем, по существу таким, который показан на Фиг. 1.

Должно быть понятно, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации.

В контексте настоящей заявки выражение "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. В контексте настоящей заявки термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Термин "замещенный" может также означать, что два атома водорода удалены и заменены двухвалентным заместителем, таким как оксо или сульфидная группа. Следует понимать, что замещение по данному атому ограничено валентностью.

В различных местах в настоящем описании заместители соединений по изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, подразумевается, что изобретение включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов.

Например, термин "C₁₋₆ алкил" специально предназначен для индивидуального раскрытия метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

Термин "z-членный" (где z представляет собой целое число) обычно описывает число образующих кольцо атомов в группе, где число образующих кольцо атомов равно z. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах настоящего описания описаны связывающие заместители. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную форму связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R")_n- включает как -NR(CR'R")_n-, так и -(CR'R")_nNR-. В тех случаях, когда структура явно требует связывающую группу, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, понимаются как связывающие группы. Например, если структура требует связывающую группу, и определение группы Маркуша для этой переменной включает "алкил" или "арил", то подразумевается, что "алкил" или "арил" представляет собой связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

В различных местах настоящего описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано

иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы по любому члену кольца, как это допускается валентностью. Например, термин "пиридиновое кольцо" или "пиридинил" может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

5 Что касается соединений по изобретению, в которых переменная встречается более одного раза, каждая переменная может представлять собой разную группу, независимо выбранную из группы, определяющей переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять собой разные группы, независимо
10 выбранные из группы, определенной для R.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов
15 углерода, или от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил и трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления, где алкильная группа представляет собой связывающую группу, она может быть указана как " C_{i-j} алкилен."

20 В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа содержит $i - j$ атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси и пропокси (*например*, *n*-пропокси и изопропокси). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-3 атома углерода.
25

В контексте настоящей заявки " C_{i-j} алкенил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ненасыщенной углеводородной группе, содержащей одну или несколько двойных углерод-углеродных связей и содержащей $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа
30 содержит 2-6 или 2-4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, втор-бутенил и т.п.

В контексте настоящей заявки, " C_{i-j} алкинил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ненасыщенной углеводородной группе, содержащей одну или несколько тройных углерод-углеродных связей и содержащей $i - j$ атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются
35 этим, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа содержит 2-6 или 2-4 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкиламино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил), где
40 алкильная группа содержит $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 или 1-4 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки термин "ди- C_{i-j} -алкиламино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)₂, где
45 каждая из двух алкильных групп независимо содержит $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит 1-6 или 1-4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления диалкиламино группа представляет собой -N(C_{1-4} алкил)₂, например, диметиламино или диэтиламино.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкилтио", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-S$ -алкил, где алкильная группа содержит $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 или 1-4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкилтио группа представляет собой C_{1-4} алкилтио, например, метилтио или этилтио.

В контексте настоящей заявки термин "тиол", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к $-SH$.

В контексте настоящей заявки термин "амино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-NH_2$.

В контексте настоящей заявки " C_{i-j} галогеналкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-O$ -галогеналкил, содержащей $i - j$ атомов углерода. Примером галогеналкокси группы является OCF_3 .

Дополнительным примером галогеналкокси группы является $OCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления галогеналкокси группа является только фторированной. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1-6 или 1-4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления галогеналкокси группа представляет собой C_{1-4} галогеналкокси.

В контексте настоящей заявки термин "галоген", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к атому галогена, выбранному из F, Cl, I или Br. В некоторых вариантах осуществления "галоген" относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галогеновый заместитель представляет собой F.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} галогеналкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, где "s" означает количество атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа является только фтор-замещенной. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой 2,2,2-трифторэтил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой 2,2-дифторэтил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа содержит 1-6 или 1-4 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки " C_{i-j} цианоалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $CN-(C_{i-j} \text{ алкил})-$.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} гидроксиалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одной гидрокси группы (т.е. OH группа) до $2s+1$ гидрокси групп, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга, где "s" означает количество атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит $i - j$ атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления C_{i-j} гидроксиалкильная группа включает одну, две или три гидрокси группы. В некоторых вариантах осуществления C_{i-j}

гидроксиалкильная группа включает одну гидроксигруппу. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкильная группа содержит 1-6 или 1-3 атомов углерода. В контексте настоящей заявки термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (*например*, содержащему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому углеводороду, такому как, но не ограничиваясь этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C₆₋₁₀ арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой C₆₋₁₄ арил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой нафталиновое кольцо или фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил.

В контексте настоящей заявки термин "C_{i-j} циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической циклической углеводородной группе, содержащей i - j образующих кольцо атомов углерода, которая необязательно может содержать одну или несколько алкениленовых групп как часть кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические кольцевые системы. Полициклические кольцевые системы могут включать конденсированные кольцевые системы и спироциклы. Также в определение циклоалкила включены группы, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (*т.е.* имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например, бензо или пиридо производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и т.п. Гетероциклоалкильная группа, которая включает конденсированную ароматическую (*например*, арил или гетероарил) группу, может быть присоединена к молекуле через атом либо из ароматической, либо неароматической части. Один или несколько образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкил или C₅₋₆ циклоалкил. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и т.п. Другие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Дополнительные примеры циклоалкильных групп, где циклоалкильная группа содержит конденсированную арильную или гетероарильную группу, включают тетрагидронафтален-2-ил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил; 2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-7-ил; 2,6,7,8-тетрагидробензо[cd]индазол-4-ил; и 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклопента[b]индол-3-ил.

В контексте настоящей заявки термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклической или полициклической (*например*, содержащей 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматической гетероциклической группе, содержащей один или несколько гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве членов кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве членов кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 1 гетероатом в качестве кольцевого члена. В некоторых вариантах осуществления

гетероарильная группа является 5-10-членной или 5-6-членной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 5-членной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 6-членной. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа является 9- или 10-членной бициклической. В некоторых вариантах осуществления гетероарил является 9-членным бициклическим. Когда гетероарильная группа содержит больше одного гетероатома в качестве члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Атомы азота в кольце(кольцах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенеил, бензофуранил, бензизоксазолил, бензоимидазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил, триазинил и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой 9H-карбазол-2-ил; 1H-бензо[d]имидазол-6-ил; 1H-индол-6-ил; 1H-индазол-6-ил; 2H-индазол-4-ил; 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил; бензо[d]оксазол-2-ил; хинолин-6-ил; или бензо[d]тиазол-2-ил.

В контексте настоящей заявки термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической гетероциклической кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или несколько ненасыщенностей как часть кольцевой структуры, и которая содержит по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит 1 один гетероатом в качестве кольцевого члена. Когда гетероциклоалкильная группа содержит больше одного гетероатома в кольце, гетероатомы могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Примеры образующих кольцо членов включают СН, СН₂, С(О), N, NH, O, S, S(O) и S(O)₂. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (*например*, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы. Полициклические кольца могут включать как конденсированные системы, так и спироциклы. Также в определение гетероциклоалкила включены группы, которые содержат одно или несколько ароматических колец, конденсированных (*т.е.* имеющих общую связь с) с неароматическим кольцом, например, 1, 2, 3, 4-тетрагидрохиолин, дигидробензофуран и т.п. Гетероциклоалкильная группа, которая включает конденсированную ароматическую группу, может быть присоединена к молекуле через атом либо из ароматической, либо неароматической части. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(кольцах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, сульфинильной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизирован. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является 5-10-членным, 4-10-членным, 4-7-членным, 5-членным или 6-членным. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил, дигидробензофуранил, азетидинил, азепанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиранил. Примеры гетероциклоалкильных групп, которые включают одну или несколько конденсированных

ароматических групп (*например*, арил или гетероарил), включают N-(2'-оксоспиро [циклогексан-1,3'-индолин]-6'-ил; 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил; 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил; 1,3-дигидроспиро[инден-2,3'-индолин]-6'-ил; 2,3-дигидробензо [d]оксазол-5-ил; 1,2-дигидрохинолин-7-ил; индолин-6-ил; спиро[циклопентан-1,3'-индолин]-6'-ил; спиро[циклогексан-1,3'-индолин]-6'-ил; хроман-6-ил; 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил; и бензо[d][1,3]диоксол-5-ил.

В контексте настоящей заявки термин "арилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

В контексте настоящей заявки термин "циклоалкилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой.

В контексте настоящей заявки, термин "гетероарилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

В контексте настоящей заявки термин "гетероциклоалкилалкил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкилсульфинил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-S(=O)-(C_{i-j} \text{ алкил})$.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкилсульфинил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-S(=O)_2-(C_{i-j} \text{ алкил})$.

В контексте настоящей заявки термин "карбокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к $-C(=O)OH$ группе.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкилкарбонил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-C(=O)-(C_{i-j} \text{ алкил})$.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкоксикарбонил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-C(=O)O-(C_{i-j} \text{ алкил})$.

В контексте настоящей заявки термин "аминокарбонил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-C(=O)NH_2$.

Описанные в настоящей заявке соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Предусматриваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры, если не указано иное. В тех случаях, когда название или структура не указывает стереохимии стереоцентра, подразумеваются все возможные конфигурации стереоцентра. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ известны в данной области, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез.

Геометрические изомеры олефинов, $C=N$ двойных связей и т.п. также могут присутствовать в описанных в настоящей заявке соединениях, и все такие стабильные изомеры предусматриваются в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Когда соединения по изобретению содержат хиральный центр, соединения могут быть любыми из возможных стереоизомеров. В соединениях с одним хиральным центром стереохимия хирального центра может быть (R) или (S). В соединениях с двумя хиральными центрами стереохимия хиральных центров может быть независимо (R) или (S), таким образом, конфигурация хиральных центров может быть (R) и (R), (R) и (S); (S) и (R) или (S) и (S). В соединениях с тремя хиральными центрами стереохимия каждого из трех хиральных центров может быть независимо (R) или (S), таким образом, конфигурация хиральных центров может быть (R), (R) и (R); (R), (R) и (S); (R), (S) и (R); (R), (S) и (S); (S), (R) и (R); (S), (R) и (S); (S), (S) и (R); или (S), (S) и (S).

Разделение рацемических смесей соединений можно осуществить любым из многочисленных способов, известных в данной области. Пример такого способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими агентами разделения для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как формы D и L винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, S и R формы или диастереоизомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей также можно осуществить путем элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области.

Когда раскрытое соединение названо или показано без указания стереохимии одного или нескольких стереоцентров, подразумевается, что должен охватываться каждый из стереоизомеров, возникающих в результате возможной стереохимии в не определенном стереоцентре (стереоцентрах). Например, если стереоцентр не обозначен как R или S, то подразумевается один или оба.

Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена простой связи со смежной двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидокислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидокислота, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать, например, два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически замкнуты в одну форму путем соответствующего замещения.

Соединения по изобретению также могут включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Изотопы атомов, составляющих соединения по изобретению, могут присутствовать при природном или не природном содержании. Примеры изотопов водорода включают дейтерий и тритий. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по

изобретению дейтерированы, что означает, что по меньшей мере один атом дейтерия присутствует вместо атома водорода. В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода в соединении по изобретению замещены дейтерием. Способы замещения водорода дейтерием в молекуле известны в данной области.

5 В контексте настоящей заявки термин "соединение" означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы показанных структур. Подразумевается, что соединения, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное (например, в случае пуриновых колец, если не указано иное, когда название соединения
10 или структура имеет 9Н таутомер, подразумевается, что охватывается также 7Н таутомер).

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

15 В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению или их соли являются по существу выделенными. "По существу выделенный" означает, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Существенное
20 разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 99% масс. соединений по изобретению или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются рутинными в данной области.

25 Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, согласно взвешенной медицинской оценке, являются подходящими для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным
30 соотношением польза/риск.

Используемые в контексте настоящей заявки выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура" понятны в данной области техники и, как правило относятся к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором осуществляют реакцию, например, температуре от
35 около 20°C до около 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей
40 кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и подобные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли
45 исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут

быть получены взаимодействием форм свободной кислоты или свободного основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN).

Перечни подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19, и в Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (Wiley, 2002).

В контексте настоящей заявки термины "субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, например, домашних животных (например, собак, кошек и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, свиней, лошадей, овец, коз и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок и т.п.). Как правило, субъект или пациент представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Синтез

Соединения по изобретению, включая их соли, можно получить с использованием известных методов органического синтеза и можно синтезировать в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений по изобретению можно осуществлять в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не взаимодействовать с исходными (взаимодействующими) веществами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляют реакции, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Реакции можно осуществлять в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции специалист в данной области может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений по изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость в защите и снятии защиты, а также выбор подходящих защитных групп ("Pg") легко может определить специалист в данной области. Химию защитных групп ("Pg") можно найти, например, в P.G.M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006), который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

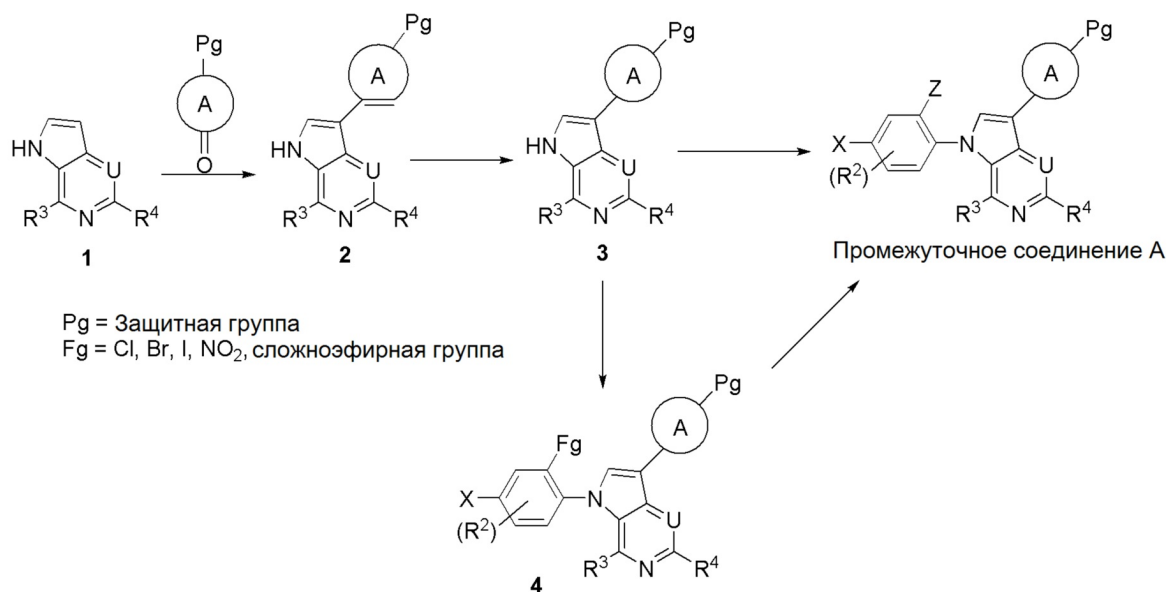
Соединения по изобретению можно получить с использованием обычных способов, в которых используют легко доступные реагенты и исходные вещества. Реагенты, используемые для получения промежуточных соединений по настоящему изобретению, могут быть либо коммерчески получены, либо их можно получить с использованием стандартных процедур, описанных в литературе. Различные технологии, такие как твердофазная химия, микроволновая химия или химия потока и т.д., также можно использовать для синтеза промежуточных соединений или конечных соединений. Кроме того, другие способы получения соединений по изобретению будут очевидны специалистам в данной области техники в свете следующих реакций, схем и примеров. Если не указано иное, все переменные определены ниже. Подходящие способы синтеза описаны в следующих ссылочных документах: March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985; Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*,

2nd edition, John Wiley & Sons 1991; и Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4th edition, VCH publishers Inc., 1989. Кроме того, в любом синтезе один или несколько реагентов, промежуточных соединений или химических веществ могут использоваться в избыточном количестве для обеспечения завершения реакции. Подходящие температуры реакции обычно находятся в диапазоне от около 0°C до около температуры кипения растворителя. Более типично, температуры являются достаточно высокими, чтобы обеспечить возможность кипячения с обратным холодильником, например, около 68°C для тетрагидрофурана. В некоторых случаях, например, в условиях микроволнового нагрева, температура реакции может превышать температуру кипения растворителя.

Соединения по изобретению можно синтезировать способами, описанными на Схемах 1-3 ниже. Многие из стадий синтеза подробно описаны в F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., Plenum publication в 1983. Синтез различных гидроксил-замещенных гетероциклов широко известен из литературы, и их можно синтезировать известными из литературы методами. Общий синтез полезных гетероциклических колец описан в *The Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Alan R. Katritzky, Pergamon Press, NY, USA, 1st ed., 1986. Показанные промежуточные соединения также могут быть доступны в качестве коммерческих реагентов от многочисленных поставщиков.

Соединения по изобретению можно синтезировать многочисленными способами, основанными на ретросинтетическом анализе конечных целевых соединений. Иллюстративные способы показаны на Схемах 1-3.

Схема 1. Синтез Промежуточного соединения А



Коммерчески доступные исходные гетероциклы можно подвергнуть взаимодействию с различными кетонами, содержащими α -кислотный протон, либо в щелочных условиях, либо в кислотных условиях с получением Промежуточного соединения 2 Схемы 1. Щелочные условия могут включать различные органические и неорганические основания, и реакции можно осуществить в самых различных протонных или апротонных растворителях при варьирующихся температурах до температур кипения растворителя. Подобным образом, различные органические или неорганические кислоты можно использовать в протонных или апротонных растворителях при варьирующихся

температурах до температуры кипения растворителя. Один способ синтеза включает использование одного или нескольких неорганических оснований и одного или нескольких протонных растворителей. Иллюстративную реакцию можно осуществить с использованием NaOH в качестве основания, спиртового растворителя и условий

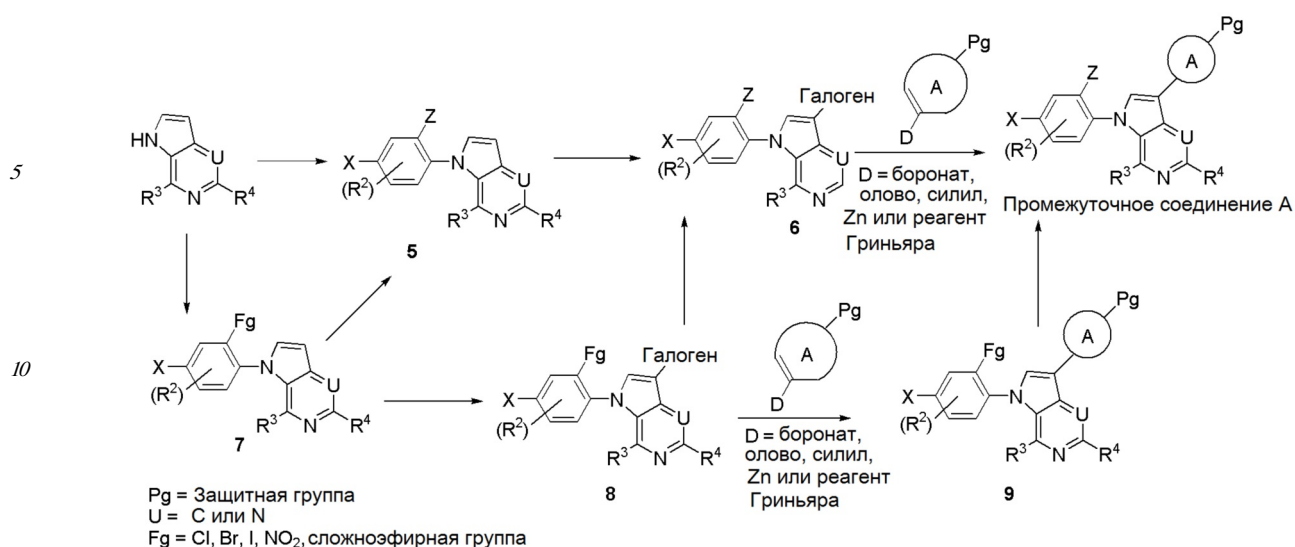
кипячения с обратным холодильником, как описано в Agarwal, Atul et al в JMC, 36(25), 4006-14; 1993. Промежуточное соединение, описанное выше, можно подвергнуть гидрированию в присутствии различных металлических катализаторов и водорода в различных растворителях. Например, реакцию гидрирования можно осуществить с использованием газообразного водорода или условий переноса водорода.

Иллюстративный способ включает использование палладиевого катализатора в спиртовом растворителе в атмосфере водорода.

Промежуточное соединение 3 Схемы 1 можно подвергнуть арилированию в различных условиях. Например, реакция арилирования может быть выбрана из SNAr реакции или металл-опосредованного ароматического связывания. Различные способы N-арилирования азот-содержащих гетероциклов описаны в "Copper-Mediated Cross-

Coupling Reactions", Gwilherm Evano (ed.), John Wiley & Sons, 1st ed., 2013. Иллюстративный способ включает взаимодействие подходяще замещенных галоген-арильных соединений с Промежуточным соединением 3 Схемы 1 в присутствии металлического катализатора, в одном или нескольких апротонных растворителях, и одного или нескольких органических или неорганических оснований. Примеры металлических катализаторов включают, но не ограничиваются этим, палладий или медь с подходящими лигандами. Примеры апротонных полярных растворителей включают, но не ограничиваются этим, диоксан, диметилформамид и диметилацетамид. Еще один пример включает взаимодействие подходяще замещенных хлор-, бром- или иод-арильных соединений с иодидом меди в присутствии 1,2-диамина в диметилформамиде вместе с фосфатом калия или карбонатом цезия в 1,4-диоксане. Альтернативно, бромарилгалогенид может содержать одну или несколько подходящих функциональных групп, которые можно далее модифицировать после реакции перекрестного сочетания. Функциональные группы выбирают таким образом, чтобы они были совместимы для реакции перекрестного сочетания и чтобы их можно было далее модифицировать для введения желаемой группы. Например, кислота может быть выбрана в качестве функциональной группы и затем далее модифицирована с получением различных желаемых заместителей. В некоторых вариантах осуществления кислоту преобразуют в соответствующий амид с использованием стандартной процедуры амидного связывания.

Схема 1А. Синтез Промежуточного соединения А



Первая стадия Схемы 1А включает N-арилрование гетероцикла. Используемые процедура и способы аналогичны тем, которые описаны на Схеме 1. Вторая стадия включает взаимодействие Промежуточного соединения 5 или 7 Схемы 2 с электрофильным галогенирующим агентом для введения галогеновой группы в молекулу. Это можно осуществить различными способами, как описано в "Heterocyclic Chemistry", John A. Joule & Keith Mills (eds.), John Wiley & Sons, 1st ed., 2013.

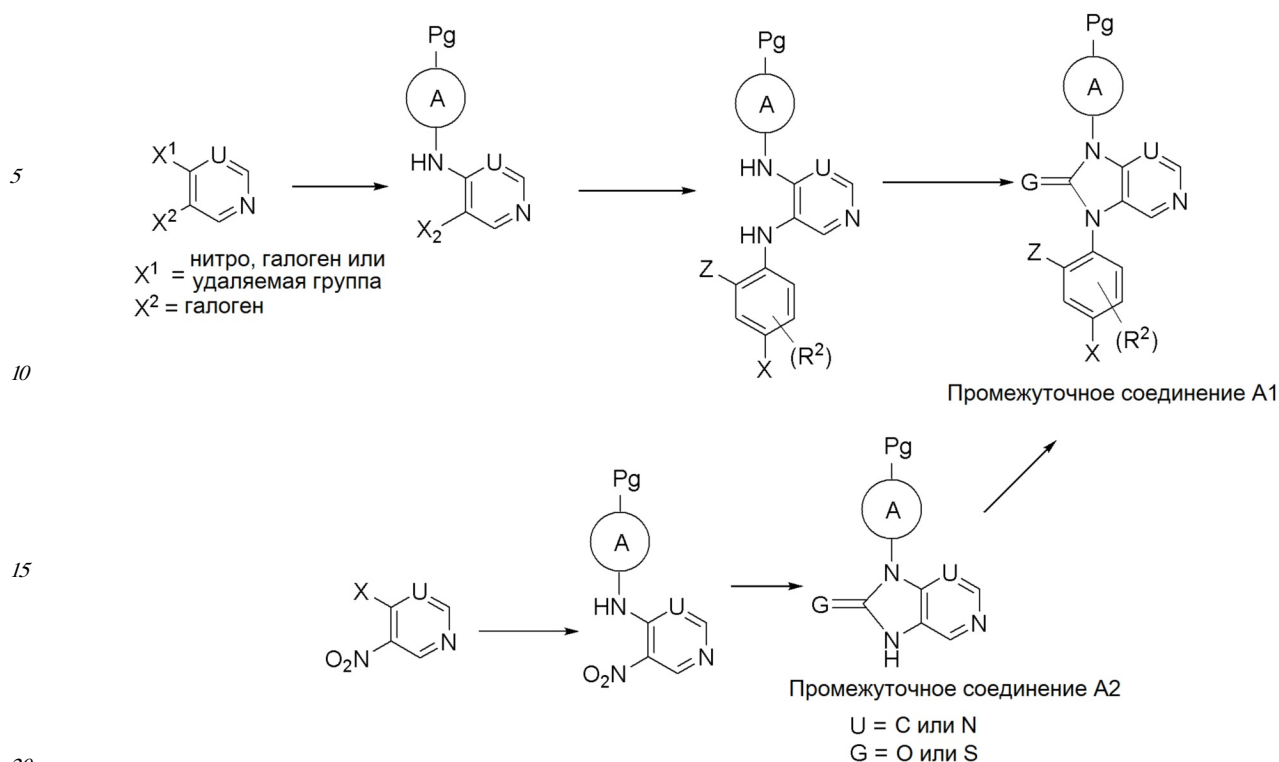
Иллюстративный способ включает использование электрофильного галогенирующего реагента, такого как N-галогенсукцинимид, в апротонном растворителе (например, галогенированный растворитель или формамид), или использование галогена в качестве электрофила в присутствии основания и апротонного растворителя.

Дополнительный пример включает использование N-бромсукцинимид в апротонном растворителе (например, диметилформамид) при комнатной температуре. Реакции перекрестного сочетания арилгалогенидов (*т.е.* Промежуточное соединение 6 или 8 Схемы 1А) с различными реагентами, такими как боранаты (Сузуки), оловосодержащие реагенты (Стилль), цинковые реагенты (Негиши) или магниевые реагенты (Гриньяр), хорошо известны из литературы. Альтернативно, галогенид можно преобразовать в металлизированный реагент для сочетания с различными электрофилами, как хорошо известно в данной области техники. Эти преобразования описаны, например, в "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide" by Norio Miyaura, 1st ed., 2003, Springer.

Иллюстративный способ включает взаимодействие арилбораната или винилбораната с Промежуточным соединением 6 или 8 Схемы 2 в катализируемых палладием реакционных условиях в присутствии неорганического основания и растворителя (например, протонного или апротонного) при повышенных температурах.

В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение А Схем 1-1А представляет собой соединение формулы I, представленное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль.

Схема 2А. Синтез Промежуточного соединения А1



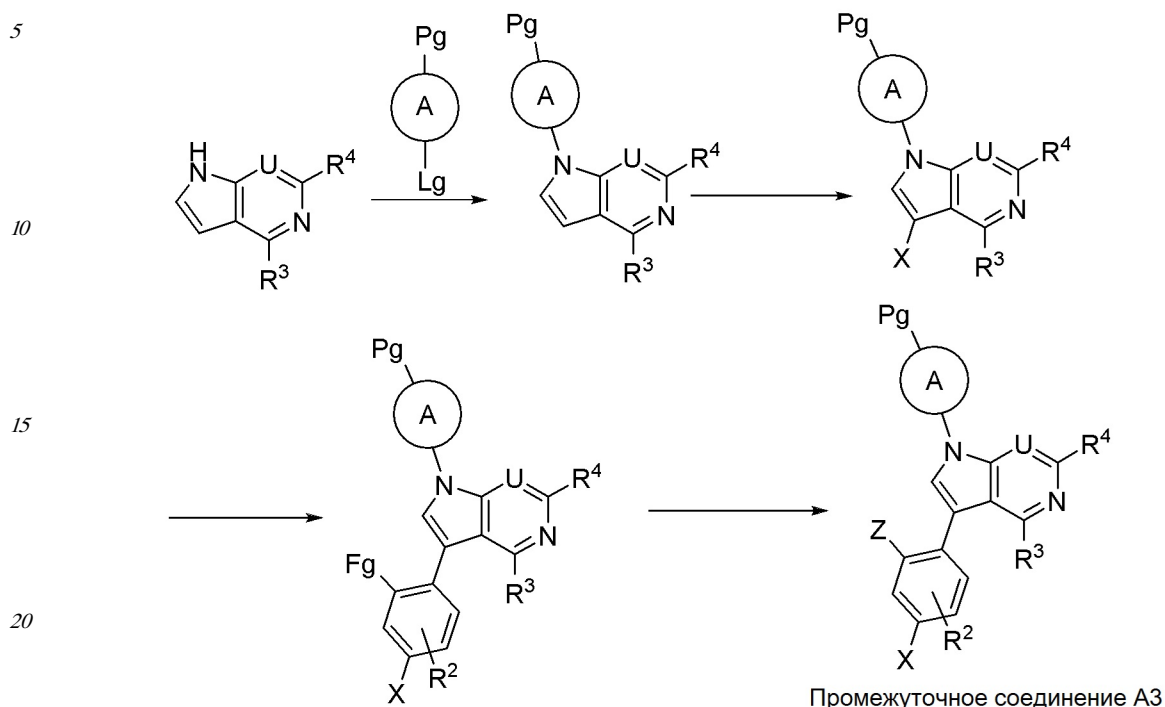
Промежуточное соединение A1, содержащее 1,3-дигидро-2H-имидазо или 7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, можно синтезировать из подходящего ди-галоген пиридина или пиримидина или любого другого подходящего исходного вещества, как описано в Burgey *et al.*, 2006, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(19):5052-5056. Галоген может быть последовательно аминирован подходящими выбранными аминами в 3- и 4-положении. Замещение галогена в 4-положении можно осуществить при помощи нуклеофильных замещений. Замещение галогена в 3-положении пиридина или 5-положении пиримидина можно осуществить при помощи реакций перекрестного сочетания с использованием, например, различных палладий- или медь-катализируемых реакций, как описано в "Synthesis and Modification of Heterocycles by metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions", Patonay & Kónya (eds.), 1st ed., 2016, Springer.

Различные способы синтеза для синтеза Промежуточного соединения A2 описаны в литературе (см., например, Pryde *et al.*, 2013, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(3):827-833). Этот способ включает нуклеофильное замещение амином, начиная с подходяще замещенного 4-галоген-3-нитропиридина или 4-галоген-5-нитропиримидина (где X представляет собой галоген). Восстановление нитро групп путем гидрирования или другими способами хорошо известно из литературы и средним специалистам в данной области техники. Диамин далее может быть конденсирован в присутствии трифосгена или карбонилдиимидазола и т.п. при повышенной температуре в апротонных растворителях.

Иллюстративный способ включает использование 4-хлорпиридина или 4-хлорпиримидина с замещением аминами в присутствии неорганического основания (например, карбоната цезия) в DMF. Восстановление нитро может достигаться через металл/кислота-опосредованное восстановление. Например, один иллюстративный способ включает использование цинка и HCl при повышенных температурах. Иллюстративный способ для циклизации осуществляют путем конденсации диамина с 1,1-карбонилдиимидазолом при повышенной температуре в присутствии одного или нескольких апротонных растворителей (например, ацетонитрила). Тиоаналоги могут

быть конденсированы, например, с 1,1-тиокарбонилдиимидазолом с получением Промежуточного соединения А2.

Схема 2В. Синтез Промежуточного соединения А3



Lg = удаляемая группа

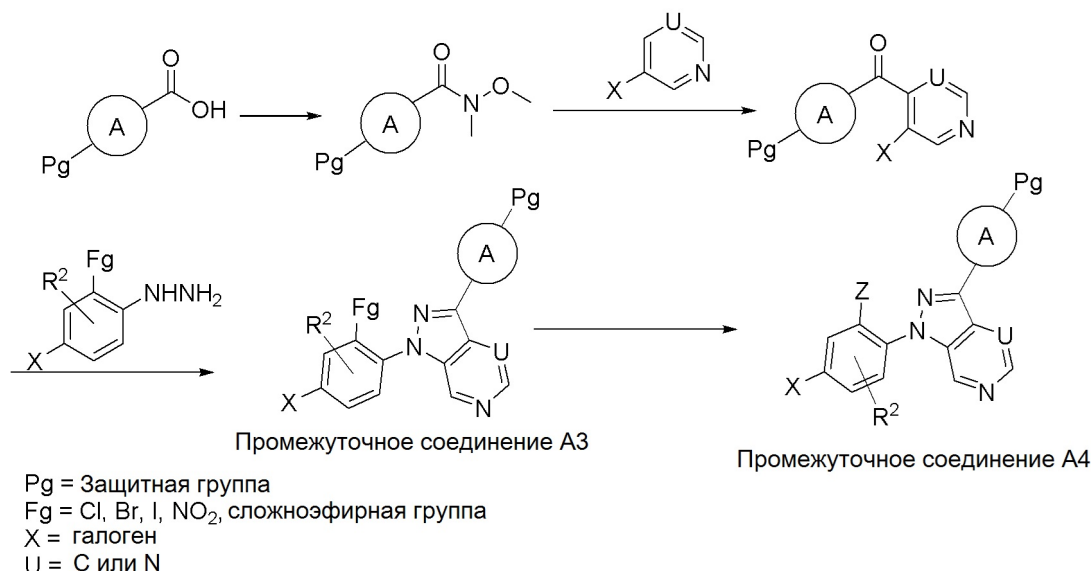
Pg = Защитная группа

Fg = Cl, Br, I, NO₂, сложноэфирная группа

Подходяще замещенный пиридин/пиримидин может быть конденсирован с различными алифатическими спиртами, например, посредством реакции Мицунобу или путем преобразования спиртов в подходящее нуклеофильное замещение, каждый из таких способов хорошо известен из литературы и средним специалистам в данной области техники. Иллюстративный способ включает взаимодействие гетероцикла с алифатическим спиртом с использованием условий реакции Мицунобу в апротонном растворителе. В некоторых вариантах осуществления алифатический спирт преобразовывают в подходящую удаляемую группу (например, трифлат) и затем подвергают взаимодействию с гетероциклом в присутствии неорганического основания (например, карбоната цезия) в одном или нескольких апротонных растворителях (например, DMF или ацетонитрил) при повышенной температуре. Другой иллюстративный способ включает взаимодействие алифатического спирта с гетероциклом в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата в одном или нескольких апротонных растворителях (например, THF) при комнатной температуре или повышенной температуре. Полученный таким образом продукт может быть галогенирован с использованием различных способов, например, как показано на стадии 2 Схемы 2В. Другой иллюстративный способ включает использование N-бромсукцинимиды в апротонном растворителе, который можно осуществить при различных температурах. Полученный таким образом бром-содержащий продукт можно подвергнуть взаимодействию с подходящим арилборонатом в стандартных катализируемых металлом реакционных условиях (например, реакция Сузуки). Один вариант осуществления включает использование арилбороната с палладиевым

катализатором (*например*, $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$) в присутствии основания (*например*, карбоната цезия) и комбинации апротонного растворителя и воды при повышенной температуре. Полученный таким образом продукт может служить в качестве Промежуточного соединения А, его можно подвергнуть дальнейшей обработке путем модификации функциональных групп, как описано в настоящей заявке. Например, такая модификация функциональных групп может включать преобразование кислоты в амид или замещение брома различными алкильными и амидными группами и т.п. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа представляет собой кислотную или сложноэфирную группу, которую затем преобразовывают в амид.

Схема 2С. Синтез Промежуточного соединения А4



Промежуточные соединения А3-А4, содержащие пиразольную группу, можно синтезировать, например, различными способами, хорошо известными в данной области техники. Пример синтеза включает использование алифатической кислоты. Например, алифатическую кислоту преобразовывают в альдегид или амид Вайнреба с использованием процедур, хорошо известных в данной области техники, которые затем подвергают взаимодействию с подходяще замещенным 3-галогенпиридином или 5-галогенпиримидинами (где X представляет собой галоген, Схема 2С) путем орто литиирования (см., *например*, *Tetrahedron*, vol. 39, 1983, 2009-2021). Арилкетон, полученный таким образом, затем конденсируют с подходяще замещенным фенилгидразином с получением желаемого Промежуточного соединения А3. Дальнейшая модификация функциональных групп фенилгидразина может привести к Промежуточному соединению А4.

Другой иллюстративный способ включает преобразование алифатической кислоты в амид Вайнреба путем взаимодействия подходяще замещенной кислоты с *N*-метил-*O*-метилгидроксиламином в условиях сочетания (*например*, реакция с НАТУ) в присутствии органического основания в одном или нескольких апротонных растворителях. Хлор-пиримидин или -пиридин затем может быть литирован (*например*, с использованием диизопропиламида лития при низкой температуре) в апротонном растворителе (*например*, THF или диэтиловый эфир), а затем его подвергают взаимодействию с амидом Вайнреба с получением желаемого арилкетона. Арилкетон затем конденсируют с подходяще замещенным фенилгидразином с получением индазольного Промежуточного соединения А3. Эту реакцию можно осуществить,

например, при повышенной температуре в присутствии неорганического основания (например, карбоната калия) в одном или нескольких апротонных растворителях (например, DMF) или протонном растворителе (например, спиртовом растворителе, таком как этанол и т.п.). В некоторых вариантах осуществления фенилгидразин представляет собой подходяще замещенную 2-гидразинилбензойную кислоту, которую можно далее модифицировать для включения различных функциональных групп, как описано в настоящей заявке. Еще один вариант осуществления включает преобразование кислоты в амид.

Схема 3. Синтез Соединений формулы I

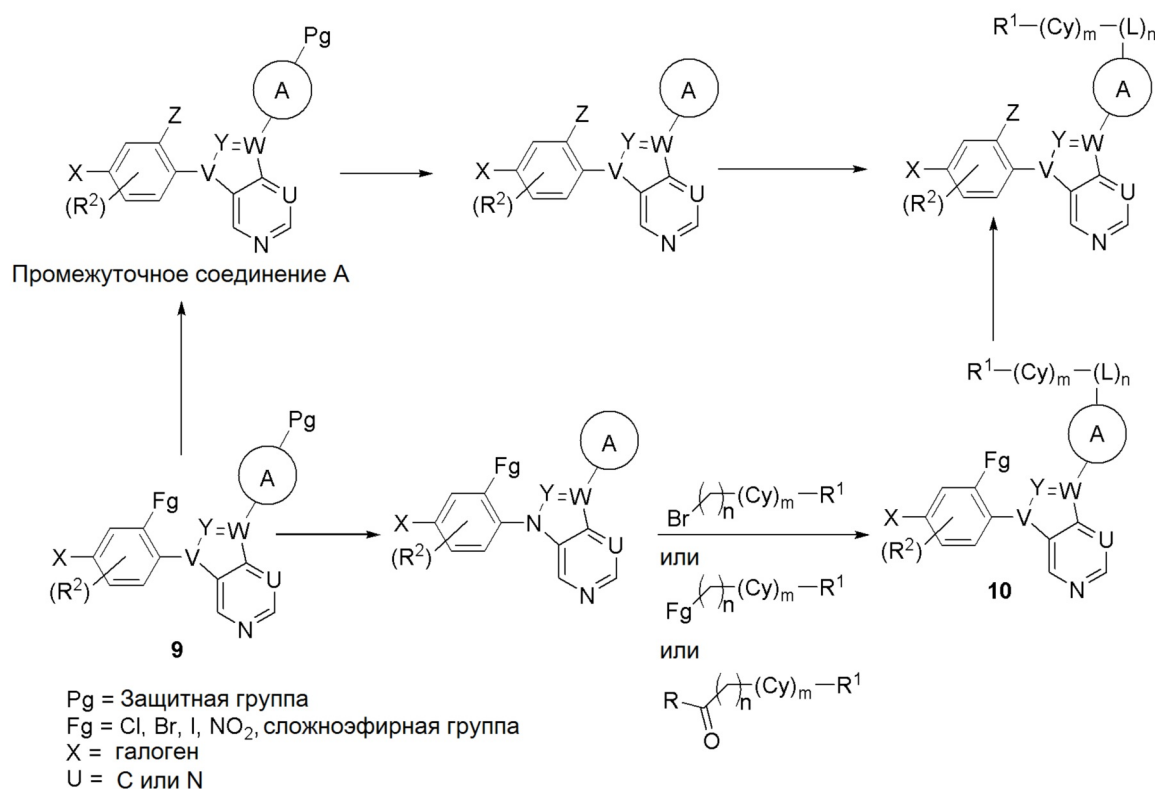
10

15

20

25

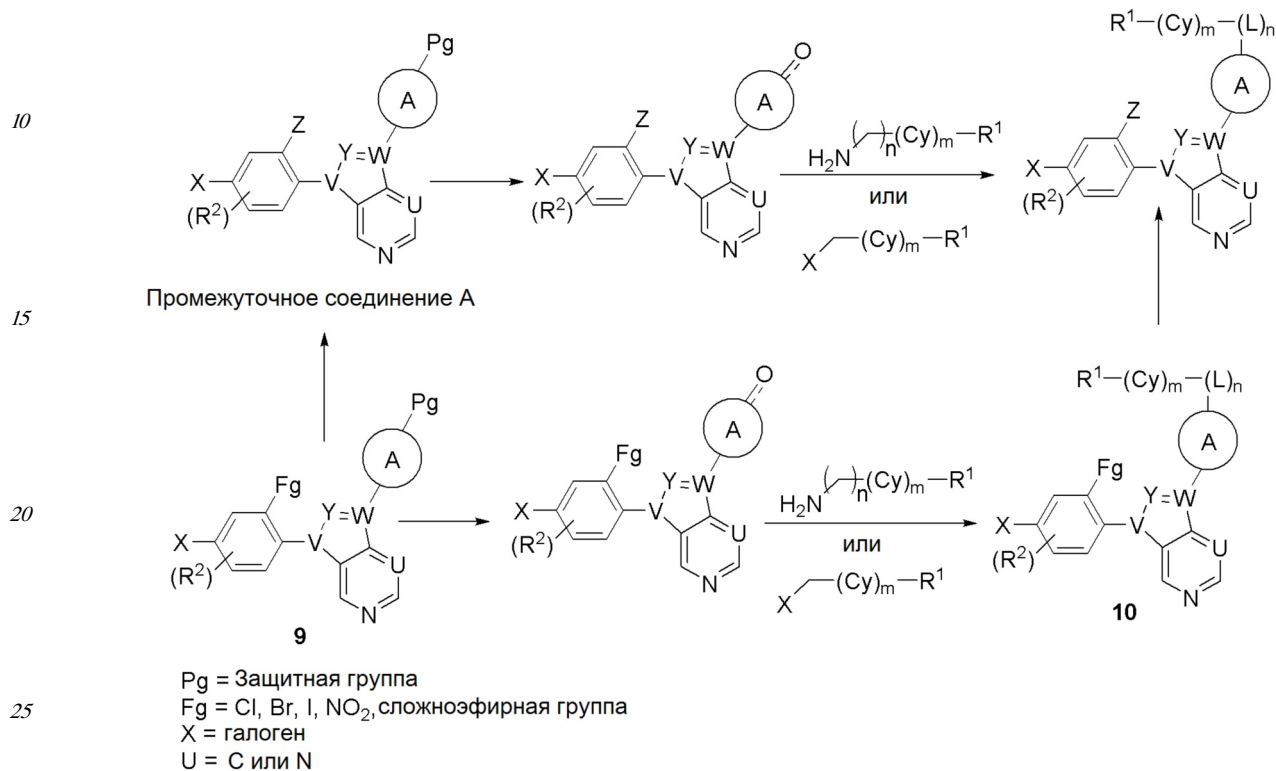
30



Конечное соединение (например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль) можно синтезировать из Промежуточного соединения А путем дальнейшей модификации Кольца А, как показано на Схеме 3, где защитную группу (Pg) связывают с атомом азота Кольца А, или атом азота функциональной группы связывают с Кольцом А, которое может быть получено, как описано в настоящей заявке. Удаление защитных групп (Pg) хорошо известно из литературы, и защитные группы для аминов, спиртов, кетонов и т.д. подробно описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2nd edition, John Wiley & Sons 1991. Функциональная группа может представлять собой, например, кислоту, спирт, амин, кетон и т.п. Примеры функциональных групп включают, но не ограничиваются этим, амины, спирты и кетоны, которые были подходящим образом защищены в процессе синтеза Промежуточного соединения А. Примером защитной группы для амина является трет-бутоксикарбонил. Примером защитной группы для кетона является кеталь. Что касается аминов, после удаления защитной группы свободный амин (т.е. незащищенную амино группу) можно подвергнуть взаимодействию с ацилирующим агентом (например, ацилхлорид, сульфонилхлорид, изоцианаты и т.п.), или он может быть арилирован с использованием, например, арилгалогенида, бороната или диазониевой соли, с использованием процедур, хорошо известных в данной области техники. Свободный амин также можно

подвергнуть взаимодействию с альдегидами и кетонами в условиях восстановительного аминирования. Иллюстративный способ включает взаимодействие альдегида и амина в протонном или апротонном растворителе в условиях восстановительного аминирования (*например*, реакция с цианоборогидридом натрия либо при комнатной, либо повышенной температуре).

Схема 3А. Синтез Соединений формулы I



В некоторых вариантах осуществления защитная группа представляет собой углерод-защитную группу (Схема 3А). Например, в некоторых вариантах осуществления Pg представляет собой кетон-защитную группу (*например*, кеталь, спирт или кислоту и т.п.). Как описано в настоящей заявке, эти функциональные группы могут быть далее преобразованы в различные другие функциональные группы, и дополнительные модификации остова можно осуществить путем различных синтетических преобразований. Эти реакции описаны в настоящей заявке и хорошо известны из литературы, и их подробное описание можно найти, например, в March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons.

Иллюстративная реакция, где Pg представляет собой кетон-защитную группу, включает восстановительное аминирование с амином в присутствии восстановителя в растворителе (*например*, протонном или апротонном), и ее можно осуществить в различных условиях от низких температур до температуры кипения растворителя. Дополнительный иллюстративный способ включает взаимодействие амина с кетоном в присутствии спиртового растворителя и восстановителя (*например*, цианоборогидрида натрия). Полученный таким образом продукт из этого восстановительного аминирования можно подвергнуть дальнейшей обработке с получением конечного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько Промежуточных соединений, показанных на Схеме 3, могут быть конечным желаемым продуктом

(например, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль) и могут не требовать никаких дополнительных модификаций.

Способы применения

Соединения по изобретению являются ингибиторами взаимодействия менина с MLL и белками слияния MLL. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на способ ингибирования взаимодействия между менином и MLL или MLL-слитым белком путем контактирования менина и MLL или белка слияния MLL с соединением по изобретению. Контактное взаимодействие можно осуществить *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут связываться с менином, препятствуя, таким образом, связыванию MLL с менином. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности менина путем контактирования менина с соединением по изобретению в присутствии MLL или белка слияния MLL. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования связывания MLL или белка слияния MLL с менином, включающему контактирование менина с соединением по изобретению в присутствии MLL или MLL-слитого белка.

Соединения по изобретению также полезны для лечения заболеваний, ассоциированных с взаимодействием менин-MLL или взаимодействием менина и белка слияния MLL. Например, заболевания и состояния, которые можно лечить в соответствии со способами по изобретению, включают рак, такой как лейкоз, и другие заболевания или расстройства, опосредованные взаимодействием менин-MLL или взаимодействием менина с белком слияния MLL, такие как диабет.

Соответственно, считают, что соединения по изобретению эффективны против широкого спектра раковых заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, гематологический рак (например, лейкоз и лимфома), рак мочевого пузыря, рак головного мозга (например, глиома, диффузная внутренняя понтинная глиома (DIPG)), рак молочной железы (например, тройной отрицательный рак молочной железы, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы (т.е. ER+ рак молочной железы)), колоректальный рак, рак шейки матки, желудочно-кишечный рак (например, колоректальную карциному, гастральный рак), рак мочеполовой системы, рак головы и шеи, рак печени, рак легких, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), рак почки (например, почечно-клеточную карциному), рак кожи, рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы), тестикулярный рак, саркому (например, саркому Юинга) и связанный со СПИДом раковые заболевания. В некоторых вариантах осуществления рак связан с реаранжированным геном MLL. В некоторых вариантах осуществления патология рака зависит от гена MLL. В некоторых вариантах осуществления рак связан с p53 мутацией приобретения функции.

В некоторых вариантах осуществления конкретные виды рака, которые можно лечить при помощи соединений, композиций и способов, описанных в настоящей заявке, включают раковые заболевания сердца, такие как, например, саркома (например, ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома и липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; раковые заболевания легких, включая, например, бронхогенную карциному (например, плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную и аденокарциному), альвеолярную и бронхиальную карциному, бронхиальную аденому, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, немелкоклеточный рак легких,

мелкоклеточный рак легких, бронхиальные аденомы/карциномы и плевропульмональную бластому; рак желудочно-кишечного тракта, включая, например, раковые заболевания пищевода (например, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому и лимфому), раковые заболевания желудка (например, карциному, лимфому и лейомиосаркому), раковые заболевания поджелудочной железы (например, дуктальную аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли и випому), раковые заболевания тонкой кишки (например, аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибром и фибром), раковые заболевания толстой кишки (например, аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому и лейомиому) и другие раковые заболевания пищеварительного тракта (например, анальный рак, аноректальный рак, рак аппендикса, рак анального канала, рак языка, рак желчного пузыря, желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST), рак толстой кишки, колоректальный рак, рак внепеченочных желчных протоков, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак прямой кишки и рак тонкого кишечника); рак мочеполовой системы, включая, например, раковые заболевания почки (например, аденокарциному, опухоль Вильма (нефробластому), лимфому и лейкоз), раковые заболевания мочевого пузыря и уретры (например, плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному и аденокарциному), рак предстательной железы (например, аденокарциному и саркому), раковые заболевания мужских половых желез (например, семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фибром, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, и липому), а также переходно-клеточный рак, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника и других органов мочевыводящих путей, рак уретры и рак мочевого пузыря; раковые заболевания печени, включая, например, гепатому (например, гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому; раковые заболевания костей, включая, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулосаркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофибром, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли; раковые заболевания нервной системы, включая, например, раковые образования черепа (например, остеому, гемангиому, гранулему, ксантому и деформирующий остеоит); раковые заболевания оболочки головного мозга (например, менингиому, менингиосаркому и глиоматоз); раковые заболевания головного мозга (например, астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому и врожденные опухоли); раковые заболевания спинного мозга (например, нейрофибром, менингиому, глиому и саркому) и другие раковые заболевания нервной системы (например, глиому ствола головного мозга, диффузную внутреннюю понтинную глиому (DIPG), опухоль головного мозга, рак центральной нервной системы, церебральную астроцитому, церебральную астроцитому/

злокачественную глиому, детскую мозжечковую астроцитому, детскую церебральную астроцитому, первичную лимфому центральной нервной системы, глиому зрительного пути и гипоталамуса, лимфому нервной системы, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, пинеобластому и супратенториальные примитивные

нейроэктодермальные опухоли); гинекологический рак, включая, например, рак матки (например, эндометриальную карциному), рак шейки матки (например, цервикальную карциному и предопухолевую цервикальную дисплазию), рак яичников (например, карциному яичника, включая серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному, гранулезные текальноклеточные опухоли, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому и злокачественную тератому), раковые заболевания вульвы (например, плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому и меланому), раковые заболевания влагалища (например, светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому и эмбриональную рабдомиосаркому) и раковые заболевания фаллопиевых труб (например, карциному); другие раковые заболевания репродуктивного тракта, включая, например, рак эндометрия, эндометриальный рак матки, опухоль половых клеток, гестационную трофобластическую опухоль, гестационную трофобластическую опухоль глиому, эпителиальный рак яичника, опухоль половых клеток яичника, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом, рак полового члена, рак влагалища, рак вульвы, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак матки, рак тела матки, саркому матки; лимфатический и гематологический рак, включая, например, раковые заболевания крови (например, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественную миелому и миелодиспластический синдром, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественную лимфому) и макроглобулинемию Вальденстрема, а также другие лимфатические или гематологические раковые заболевания, включая, например, детский лейкоз, миелопролиферативные расстройства (например, первичный миелофиброз), плазмоцитому/ множественную миелому, миелодисплазию, миелодиспластический синдром, кожные Т-клеточные лимфомы, лимфоидные новообразования, связанную со СПИДом лимфому, тимому, тимому и карциному тимуса, фунгоидный микоз и синдром Сезари; раковые заболевания кожи, включая, например, злокачественную меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластический невус, липому, ангиому, дерматофибром, келоиды, псориаз, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, меланому и карциноидную опухоль; раковые заболевания надпочечников, включая, например, нейробластому; другие раковые заболевания, связанные с эндокринной системой, включая, например, аденокортикальную карциному, множественную эндокринную неоплазию (например, множественную эндокринную неоплазию типа I), синдром множественной эндокринной неоплазии, рак паращитовидной железы, опухоль гипофиза, феохромоцитому, рак островковых клеток поджелудочной железы и опухоли островковых клеток); рак соединительной ткани (например, рак кости, рак кости и сустава, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому); рак, связанный с головой, шеей и ртом (например, рак головы и шеи, рак параназального синуса и носовой полости, метастатический плоскоклеточный рак шеи, рак рта, рак горла, рак пищевода, рак гортани, рак глотки, гипоглоточный рак, рак губы и полости рта, назофарингеальный рак, рак полости рта, орофарингеальный рак и рак слюнной железы); и рак, связанный с глазом (например, глазной рак, внутриглазную меланому). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический

рак, такой как лейкоз или лимфома. Пример лейкоза и лимфом, которые можно лечить соединениями по изобретению, включает лейкоз смешанного происхождения (MLL), MLL-связанный лейкоз, MLL-ассоциированный лейкоз, MLL-положительный лейкоз, MLL-индуцированный лейкоз, реаранжированный лейкоз смешанного происхождения (MLL-г), лейкоз, ассоциированный с перестройкой MLL или перестройкой *MLL* гена, острый лейкоз, хронический лейкоз, невыраженный лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, миелоидный лейкоз, миелогенный лейкоз, детский лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, также называемым лимфобластным лейкозом, или острым лимфоидным лейкозом), острый миелоидный лейкоз (AML) (также называемый острым миелогенным лейкозом или острым миелобластным лейкозом), острый гранулоцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (также называемый хроническим лимфобластным лейкозом), хронический миелогенный лейкоз (CML) (также называемый хроническим миелоидным лейкозом), лейкоз, связанный с терапией, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD) (такое как первичный миелофиброз (PMF)), миелопролиферативное новообразование (MPN), новообразование плазматических клеток, множественную миелому, миелодисплазию, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, лимфому, связанную со СПИДом, тимома, карциному тимуса, фунгоидный микоз, синдром Алиберта-Базина, фунгоидную гранулема, синдром Сезари, волосистоклеточный лейкоз, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-PLL), крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, менингеальный лейкоз, лейкемический лептоменингит, лейкемический менингит, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественную лимфому) и макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления острый миелоидный лейкоз (AML) представляет собой абстрактный нуклеофосмин (NPM1)-мутированный острый миелоидный лейкоз (то есть NPM1^{mut} острый миелоидный лейкоз).

В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению используют для лечения лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, острого лимфоцитарного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, острого лимфобластного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, острого лимфоидного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, острого миелоидного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, острого миелогенного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL, или острого миелобластного лейкоза, ассоциированного с перегруппировкой MLL. В контексте настоящей заявки, "перегруппировка MLL" означает перегруппировку *MLL* гена.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и состояния, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают инсулинорезистентность, предиабет, диабет (например, диабет 2 типа или диабет 1 типа) и риск диабета. В некоторых вариантах осуществления заболевания и состояния, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления гипергликемия связана с диабетом, таким как диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению используют для лечения потери ответа на другие антидиабетические средства и/или снижения функции бета-клеток у пациента или субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению используют для восстановления ответа на другие антидиабетические средства и/или для восстановления функции бета-клеток и/или для снижения потребности в инсулине у пациента или субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению используют для снижения резистентности к инсулину, снижения риска

диабета или уменьшения повышения уровня глюкозы в крови, вызванного статином, у субъекта, принимающего статин. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению используют для лечения диабета у субъекта, принимающего статин, или для предотвращения диабета у субъекта, принимающего статин. Способы по изобретению включают снижение, уменьшение, ингибирование, подавление, ограничение или контроль повышенных уровней глюкозы в крови у пациента. В других аспектах способы по изобретению включают повышение, стимуляцию, усиление, промотирование, индукцию или активацию чувствительности к инсулину у субъекта. Статины включают, но не ограничиваются этим, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин.

В некоторых вариантах осуществления пациента лечат (*например*, вводят) соединением по настоящему изобретению в количестве, достаточном для лечения или облегчения одного или нескольких из заболеваний и состояний, перечисленных выше (*например*, терапевтически эффективное количество). Соединения по изобретению также могут быть полезны для профилактики одного или нескольких из заболеваний, перечисленных выше.

Комбинированная терапия

Изобретение также относится к комбинированной терапии для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными средствами для лечения рака или других расстройств, опосредованных менином/MLL. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными средствами, такими как средства для лечения рака. Фармацевтически активные средства можно объединять с соединением по изобретению в одной лекарственной форме или терапевтические средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Соединения в соответствии с изобретением также можно использовать в комбинации с иммунотерапиями, включая, но не ограничиваясь этим, клеточные терапии, терапии на основе антител и цитокиновые терапии, для лечения заболевания или расстройства раскрытого в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением используют в комбинации с одной или несколькими пассивными иммунотерапиями, включая, но не ограничиваясь этим, препараты неконъюгированных моноклональных антител и препараты конъюгированных моноклональных антител. Примеры препаратов неконъюгированных моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются этим ритуксимаб (Rituxan[®]), антитело против CD20 антигена; трастузумаб (Herceptin[®]), антитело против HER2 белка; алемтузумаб (Lemtrada[®], Campath[®]), антитело против CD52 антигена; цетуксимаб (Erbix[®]), антитело против EGFR белка; и бевацизумаб (Avastin[®]), который представляет собой направленный против ангиогенеза ингибитор VEGF белка.

Примеры конъюгированных моноклональных антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются этим, радиомеченое антитело ибритумомаб тиуксетан (Zevalin[®]); радиомеченое антитело тозитумомаб (Bexxar[®]); и иммунотоксин гемтузумаб

озогамицин (Mylotarg[®]), который содержит калихемицин; BL22, конъюгат анти-CD22 моноклонального антитела-иммунотоксина; радиомеченные антитела, такие как OncoScint[®] и ProstaScint[®]; брентуксимаб ведотин (Adcetris[®]); адо-трастузумаб эмтанзин (Kadcyla[®], также имеет название TDM-1).

Другие примеры терапевтических антител, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются этим, REOPRO[®] (абциксимаб), антитело против

гликопротеинового IIb/IIIa рецептора на тромбоцитах; ZENAPAX[®] (даклизумаб)

иммуносупрессивное гуманизированное анти-CD25 моноклональное антитело;

PANOREX[™], мышинное IgG2a антитело против 17-1A клеточного поверхностного

антигена; BEC2, мышинное анти-идиотипическое (GD3 эпитоп) IgG антитело; IMC-C225,

химерное анти-EGFR IgG антитело; VITAXIN[™] гуманизированное антитело против

$\alpha V\beta 3$ интегрина; Campath 1H/LDP-03, гуманизированное анти-CD52 IgG1 антитело;

Smart M195, гуманизированное анти-CD33 IgG антитело; LYMPHOCIDE[™],

гуманизированное анти-CD22 IgG антитело; LYMPHOCIDE[™] Y-90; Lymphoscan; Nuvion[®]

(против CD3; CM3, гуманизированное анти-ICAM3 антитело; IDEC-114

приматизированное анти-CD80 антитело; IDEC-131 гуманизированное анти-CD40L

антитело; IDEC-151 приматизированное анти-CD4 антитело; IDEC-152

приматизированное анти-CD23 антитело; SMART анти-CD3, гуманизированное анти-

CD3 IgG; 5G1.1, гуманизированное антитело против фактора комплемента 5 (C5); D2E7,

гуманизированное анти-TNF- α антитело; CDP870, гуманизированный анти-TNF- α Fab

фрагмент; IDEC-151, приматизированное анти-CD4 IgG1 антитело; MDX-CD4,

человеческое анти-CD4 IgG антитело; CD20-стрептавидин (+биотин-иттрий 90); CDP571,

гуманизированное анти-TNF- α IgG4 антитело; LDP-02, гуманизированное анти- $\alpha 4\beta 7$

антитело; OrthoClone OKT4A, гуманизированное анти-CD4 IgG антитело; ANTOVA[™],

гуманизированное анти-CD40L IgG антитело; ANTEGREN[™], гуманизированное анти-

VLA-4 IgG антитело; и CAT-152, человеческое анти-TGF- β_2 антитело.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением используют в комбинации с одной или несколькими таргетными иммунотерапиями, содержащими токсины, а не антитело, которые включают, но не ограничиваются этим, денилейкин дифтитокс (Ontak[®]), IL-2, связанный с дифтерийным токсином.

Соединения по изобретению также можно использовать в сочетании с адъювантными иммунотерапиями для лечения заболевания или расстройства, раскрытого в настоящей заявке. Такие адъювантные иммунотерапии включают, но не ограничиваются этим, цитокины, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), воспалительный белок макрофагов (MIP)-1-альфа, интерлейкины (включая IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-27), факторы некроза опухоли (в том числе TNF-альфа) и интерфероны (включая IFN-альфа, IFN-бета и IFN-гамма); гидроксид алюминия (квасцы); бациллу Кальмета-Герена (БЦЖ); гемоцианин лимфы улитки (KLH); неполный адъювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; и динитрофенил (DNP) и их комбинации, такие как, например, комбинации интерлейкинов, например IL-2, с другими цитокинами, такими как IFN-альфа.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением используют в комбинации с вакцинной терапией, включая, но не ограничиваясь этим, вакцины против аутологичных и аллогенных опухолевых клеток, антигенные вакцины (включая поливалентные антигенные вакцины), вакцины из дендритных клеток и

вирусные вакцины.

В другом варианте осуществления настоящее раскрытие включает введение субъекту, больному раком, эффективного количества соединения по изобретению и одного или нескольких дополнительных противораковых лечений, выбранных из: хирургии, противораковых средств/препаратов, биологической терапии, лучевой терапии, терапии против ангиогенеза, иммунотерапии, адоптивного переноса эффекторных клеток, генной терапии или гормональной терапии. Примеры противораковых средств/препаратов описаны ниже.

В некоторых вариантах осуществления противораковые средства/препараты представляют собой, например, адриамицин, актиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазол гидрохлорид; акронин; адоцелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрон ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепа; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрон гидрохлорид; биснафид димезилат; бицелезин; блеомицин сульфат; брекинар натрий; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карцелезин; целефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицин гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эрбулозол; эзорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин натрий фосфат; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флуороцитабин; фосквидон; фостриecin натрий; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; илмофосин; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; ланреотид ацетат; летрозол; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лосоксантрон гидрохлорид; мазопротект; мейтанзин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомидин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрий; порфирамицин; преднимустин; прокарбазин гидрохлорид; пурамицин; пурамицин гидрохлорид; пиразофури; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингол гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрий; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофури; тирапазамин; торемифен цитрат; трестолон ацетат; трицирибин фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуроат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урацил иприт; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейросин сульфат; винорелбин тартрат; винрозицин сульфат; винзолидин сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицин гидрохлорид; палбоциклиб; Yervoy® (ипилимумаб); Mekinist™ (траметиниб); пэгинтерферон альфа-

2b, рекомбинантный интерферон альфа-2b; Sylatron™ (пегинтерферон альфа-2b); Tafinlar® (дабрафениб); Zelboraf® (вемурафениб); или ниволумаб.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с существующими способами лечения рака, например, химиотерапией, облучением или хирургическим вмешательством. Таким образом, дополнительно предложен способ лечения рака, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой солевой формы субъекту, нуждающемуся в таком лечении, где субъекту вводят эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового химиотерапевтического средства. Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любое из следующих: абареликс, адо-трастузумаб эмтансин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезоми, бортезомиб, бусульфан внутривенный, бусульфан пероральный, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрий, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эмтанзин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эверолимус, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фруквинтиниб, фульвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамидин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, иксабепилон, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалан, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, препарат паклитаксела в виде альбумин-стабилизированных наночастиц, памидронат, панитумумаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пертузума, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сульфатиниб, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, волитиниб, вориностат и золедронат.

В конкретных вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением используют в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами, выбранными из метотрексата, препарата паклитаксела в виде альбумин-стабилизированных наночастиц, адотрастузумаба эмтанзина, эрибулина, доксорубицина, фторурацила, эверолимуса, анастрозола, динатрий памидроната, экземестана, капецитабина, циклофосфамида, доцетаксела, эпирубицина, торемифена, фульвестранта, летрозола, гемцитабина, гемцитабина гидрохлорида, гозерелина ацетата, трастузумаба, иксабепилона, лапатиниба дитозилата, мегестролацетата, тамоксифена цитрата, динатрий памидроната, палбоциклиба и пертузумаба, для лечения рака молочной железы.

Другие противораковые средства/препараты включают, но не ограничиваются этим, следующие: 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; аденипенон; адоцелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-ТК; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист

D; антагонист G; антрареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандрогены; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминаза; азулакрин; атаместан; атримустин;

5 аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; бета-лактамы производные; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрон; бисаридинилспермин; биснафид; бистратен A; бицелезин; брефлат; бропиримин; будотитан;

10 бутионинсульфоксимин; кальципотриол; калфостин C; производные камптотецина; канарипрокс IL-2; капецитабин; карбоксамида-амино-триазол; карбоксамидаотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы; кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост; цис-порфириин; кладрибин; аналоги

15 кломифена; клотримазол; коллизмицин A; коллизмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; ингибиторы циклин-зависимой киназы; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабин-оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин;

20 дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпиристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты

25 эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтородауноруницин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриecin; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперидин;

30 ибандроновая кислота; идаруцибин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; иобенгуан; иододоксорубицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; иобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон; иасплакинолид; кахалалид F; ламелларин-N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан

35 сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоз-ингибирующий фактор; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный полиаминовый аналог; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды;

40 майнтансин; манностагин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы металлопротеиназы матрикса; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефодин; миримостим; неправильно спаренная двухцепочечная РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин;

45 митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+sk клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной резистентности; терапия на основе множественного опухолевого супрессора 1; противораковое средство на

основе иприта; микапероксид В; экстракт микобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; навапин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилутамид; низамицин; модуляторы
 5 оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пацеллиптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентозан полисульфат натрий; пентостатин;
 10 пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; фенаценомицин; фенилметилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; платино-триаминный комплекс; порфимер натрий; порфирамицин; преднизолон; пропил-бис-акридон;
 15 простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибиторы протеинкиназы С; микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксильированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты $\alpha\alpha$; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеин-трансферазы ras ; ингибиторы ras ; ингибитор ras-GAP ; ретеллиптин деметилированный; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рогитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; Sdi 1 миметики; семустин; ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антиген-
 25 связывающий белок; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрий; фенилацетат натрия; солверон; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфосиновая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сулфиносин; суперактивный вазоактивный кишечный пептидный антагонист; сурадиста; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны;
 30 таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрий; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоламид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тромбопоэтиновый миметик; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан;
 35 тиреоидный стимулирующий гормон; этилолово этиопурпурин; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; происходящий из урогенитального синуса фактор ингибирования роста;
 40 антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; векторная система, генная терапия эритроцитных патологий; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; занотерон; зиласкорб; зиностатин стималамер; 5-фторурацил; и лейковорин.

В некоторых вариантах осуществления противораковое средство/препарат
 45 представляет собой средство, которое стабилизирует микротрубочки. В контексте настоящей заявки "стабилизатор микротубулина" означает противораковое средство/препарат, которое действует путем остановки клеток в G2-M фазах в результате стабилизации микротрубочек. Примеры стабилизаторов микротубулина включают

аналоги ACLITAXEL[®] и Taxol[®]. Дополнительные примеры стабилизаторов микротубулина включают, без ограничения, следующие имеющиеся на рынке препараты и препараты, находящиеся в разработке: Дискордемолид (также известный как NVP-XX-A-296); Эпотилоны (такие как Эпотилон А, Эпотилон В, Эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dEpoA); Эпотилон D (также известный как KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон В); Эпотилон Е; Эпотилон F; Эпотилон В N-оксид; Эпотилон А N-оксид; 16-аза-эпотилон В; 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705); 21-гидроксиэпотилон D (также известный как Дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон); FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651); AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A); Fijianolide B; Лаулималид; Карибеозид; Карибеолин; Таккалонолид; Элеутеробин; Саркодиктин; Лаулималид; Диктиостатин-1; Ятрофановые сложные эфиры; и их аналоги и производные.

В другом варианте осуществления противораковое средство/препарат представляет собой средство, которое ингибирует микротрубочки. В контексте настоящей заявки "ингибитор микротубулина" означает противораковое средство, которое действует путем ингибирования полимеризации тубулина или сборки микротрубочек. Примеры ингибиторов микротубулина включают, без ограничения, следующие имеющиеся на рынке препараты и препараты, находящиеся в разработке: Эрбулозол (также известный как R-55104); Доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128); Мивобулин изетионат (также известный как CI-980); Винкристин; NSC-639829; ABT-751 (Abbott, также известный как E-7010); Альториртины (такие как Альториртин А и Альториртин С); Споргистатины (такие как Споргистатин 1, Споргистатин 2, Споргистатин 3, Споргистатин 4, Споргистатин 5, Споргистатин 6, Споргистатин 7, Споргистатин 8 и Споргистатин 9); Цемадотин гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356); Ауристатин PE (также известный как NSC-654663); Соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577); LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); Винкристин сульфат; DZ-3358 (Daiichi); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Индена); Криптофицин 52 (также известный как LY-355703); Витилеуамид; Тубулизин А; Канаденсол; Центауреидин (также известный как NSC-106969); T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как DDE-261 и WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); Онкоцидин A1 (также известный как BTO-956 и DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-569); Наркосин (также известный как NSC-5366); Наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott); Гемиастерлин; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как MF-191); TMPN (Arizona State University); Ванодоцен ацетилацетонат; T-138026 (Tularik); Монсатрол; Инаноцин (также известный как NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik, также известный как T-900607); RPR-115781 (Aventis); Элеутеробины (такие как Десметилэлеутеробин, Десэтилэлеутеробин, Изоэлеутеробин А и Z-Элеутеробин); Галихондрин В; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); Диазонамид А; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott);

Диозостатин; (-)-Фенилагистин (также известный как NSCL-96F037); D-68838 (Asta Medica); D-68836 (Asta Medica); Миосеверин В; D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (также известный как SPA-110, трифторацетат соль) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI);
 5 Ресверастатин натрий фосфат; BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes); SSR-250411 (Sanofi); Комбретастатин А4; эрибулин (Halaven®); их аналоги и производные.

В других вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением используют в комбинации с одним или несколькими алкилирующими средствами, антиметаболитами, природными продуктами или гормонами.

10 Примеры алкилирующих средств, полезных в способах по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан),
 15 нитрозомочевины (например, кармустин, ломуситн, семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.).

Примеры антиметаболитов, полезных в способах по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин) и пуриновые
 20 аналоги (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин). Примеры природных продуктов, полезных в способах по изобретению, включают, но не ограничиваются этим, алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин), эпиподофиллотоксины (например, этопозид, тенипозид), антибиотики (например, актиномицин D, даунорубин, доксорубин, блеомицин, пликамицин, митомицин) или ферменты (например, L-аспарагиназа).

25 Примеры гормонов и антагонистов, полезных для лечения рака, включают, но не ограничиваются этим, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерон капроат, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген
 30 (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерон пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид) и аналог гонадотропин-рилизинг гормона (например, лейпролид).

Другие средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению для лечения рака, включают координационные комплексы платины
 35 (например, цисплатин, карбоблатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевины (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин) и адренокортикальный супрессант (например, митотан, аминоклутетимид). Другие противораковые средства/препараты, которые можно использовать в комбинации с соединениями по изобретению, включают, но не
 40 ограничиваются этим, модуляторы печеночного X-рецептора (LXR), включая агонисты LXR и бета-селективные агонисты LXR; ингибиторы арилуглеводородного рецептора (AhR); ингибиторы фермента поли-АДФ рибоза-полимеразы (PARP), включая олапариб, инипариб, рукапариб, велипариб; ингибиторы рецепторных тирозинкиназ сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), включая седираниб; ингибиторы белка
 45 запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), включая ниволумаб (Bristol-Myers Squibb Co.) и пембролизумаб (Merck & Co., Inc.; MK-3475); ингибиторы MEK, включая кобиметиниб; ингибиторы фермента B-Raf, включая вемурафениб; ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена (CTLA-4), включая тремелидумаб; ингибиторы лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), включая MEDI4736

(AstraZeneca); ингибиторы пути Wnt; ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая AZD9291 (AstraZeneca), эрлотиниб, гефитиниб, панитумумаб и цетуксимаб; ингибиторы аденозинового рецептора A2A; ингибиторы аденозинового рецептора A2B; ингибиторы рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R),
 5 включая PLX3397 (Plexxikon), и ингибиторы CD73.

Соединения по изобретению можно использовать в сочетании с одной или несколькими терапевтическими стратегиями, включая ингибиторы иммунных контрольных точек, включая ингибиторы PD-1, PD-L1 и CTLA-4.

Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с одним или
 10 несколькими противораковыми средствами, выбранными из ингибиторов MCL-1, *например*, гомогаррингтонина (ННТ) и омацетаксина; ингибиторов BCL-2, *например*, венетоклакса (ABT-199), навитоклакса (ABT-263), ABT-737, госсипола (AT-101), апогоссиполона (ApoG2) и обатоклакса; селективных ингибиторов ядерного экспорта (SINEs), *например*, селинексора (KPT-330).

В конкретных вариантах осуществления соединения по изобретению используют в комбинации с одним или несколькими противораковыми средствами, выбранными из метотрексата (Abitrexate[®]; Folex[®]; Folex PFS[®]; Mexate[®]; Mexate-AQ[®]); неларабина (Arranon[®]); блинатумомаба (Blincyto[®]); рубидомицина гидрохлорида или даунорубицина
 20 гидрохлорида (Cerubidine[®]); циклофосфамида (Clafen[®]; Cytosan[®]; Neosar[®]); клофарабина (Clofarex[®]; Clolar[®]); цитарабина (Cytosar-U[®]; Tarabine PFS[®]); дазатиниба (Sprycel[®]); доксорубицина гидрохлорида; аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (Erwinaze); иматиниба мезилата (Gleevec[®]); понатиниба гидрохлорида (Iclusig[®]); меркаптопурина (Purinethol;
 25 Purixan); пегаспаргазы (Oncaspar[®]); преднизона; винкристина сульфата (Oncovin[®], Vincasar PFS[®], Vincrex[®]); липосомального препарата винкристина сульфата (Marqibo[®]); гипер-CVAD (фракционированный циклофосфамид, винкристин, адриамицин и дексаметазон); триоксида мышьяка (Trisenox[®]); идарубицина гидрохлорида (Idamycin[®]);
 30 митоксантрона гидрохлорида; тиогуанина (Tabloid[®]); ADE (цитарабин, даунорубицин и этопозид); алемтузумаба (Lemtrada[®], Campath[®]); хлорамбуцила (Ambochlorin[®], Amboclorin[®], Leukeran[®], Linfoлизин[®]); офатумумаба (Arzerra[®]); бендамустина гидрохлорида (Treanda[®]); флударабина фосфата (Fludara[®]); обинутузумаба (Gazyva[®]); ибрутиниба
 35 (Imbruvica[®]); иделализиба (Zydelig[®]); меклоретамин гидрохлорида (Mustargen[®]); ритуксимаба (Rituxan[®]); хлорамбуцила-преднизона; CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон); бозутиниба (Bosulif[®]); бусульфана (Busulfex[®]; Myleran[®]); омацетаксина мепесукцината (Synribo[®]); нилотиниба (Tasigna[®]); Intron[®] A (рекомбинантный интерферон
 40 Альфа-2b); ингибиторов DOT1L, включая EPZ-5676 (Epizyme, Inc.); и ингибиторов белков бромодомена и экстра-концевого мотива (BET) (ингибиторов BET), включая MS417, JQ1, I-BET 762 и I-BET 151, для лечения лейкоза.

Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими средствами или терапиями для лечения инсулинорезистентности,
 45 преддиабета, диабета (*например*, диабета 2 типа или диабета 1 типа) и риска диабета, включая, но не ограничиваясь этим, инсулины и аналоги инсулина, такие как Humulin[®] (Eli Lilly), Lantus[®] (Sanofi Aventis), Novolin[®] (Novo Nordisk) и Exubera[®] (Pfizer); Avandamet[®]

(метформин HCl и розиглитазон малеат, GSK); Avandaryl[®] (глимепирид и розиглитазон малеат, GSK); Metaglip[®] (глипизид и метформин HCl, Bristol Myers Squibb); Glucovance[®] (глибурид и метформин HCl, Bristol Myers Squibb); агонисты PPAR гамма, такие как

5 Avandia[®] (розиглитазон малеат, GSK) и Actos[®] (пиоглитазон гидрохлорид, Takeda/Eli Lilly); сульфонилмочевины, такие как Amaryl[®] (глимепирид, Sanofi Aventis), Diabeta[®] (глибурид, Sanofi Aventis), Micronase[®]/Glynase[®] (глибурид, Pfizer) и Glucotrol[®]/Glucotrol XL[®] (глипизид, Pfizer); меглитиниды, такие как Prandin[®]/NovoNorm[®] (репаглинид, Novo

10 Nordisk), Starlix[®] (натеглинид, Novartis) и Glufast[®] (митиглинид, Takeda); бигуаниды, такие как Glucophage[®]/Glucophage XR[®] (метформин HCl, Bristol Myers Squibb) и Glumetza[®] (метформин HCl, Depomed); тиазолидиндионы; аналоги амилина; аналоги GLP-1; ингибиторы DPP-IV, такие как Januvia[®] (ситаглиптин, Merck) и Galvus[®] (вилдаглиптин,

15 Novartis); ингибиторы РТВ-1 В; ингибиторы протеинкиназ (включая ингибиторы АМР-активируемой протеинкиназы); антагонисты глюкагона, ингибиторы киназы-3 бета гликогенсинтазы; ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы; ингибиторы гликогенфосфорилазы; ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера; и ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как Glycet[®] (миглитол, Pfizer); статины, фибраты и Zetia[®] (эзетимиб); альфа-

20 блокаторы; бета-блокаторы; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ); двойные ингибиторы АСЕ и нейтральной эндопептидазы (NEP); блокаторы ангиотензиновых рецепторов (АРВ); ингибиторы альдостеронсинтазы; антагонисты рецепторов альдостерона; антагонисты рецепторов эндотелина; орлистат; фентермин; сибутрамин; Acomplia[®] (римонабант);

25 тиазолидиндионы (*например*, розиглитазон, пиоглитазон); ингибиторы SGLT 2 (*например*, дапаглифлозин, ремоглифлозин этабонат, серглифлозин, канаглифлозин и 1-хлор-4-(β-D- глюкопираноз-1-ил)-2-[4-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-бензил]-бензол); агонисты и антагонисты PPAR-гамма (*например*, Gl 262570); модуляторы PPAR-гамма/альфа (*например*, KRP 297); ингибиторы альфа-глюкозидазы (*например*, акарбоза,

30 воглибоза); ингибиторы DPPIV (*например*, Januvia[®] (ситаглиптин), Galvus[®]/Zomelis[®] (вилдаглиптин), Onglyza[®] (саксаглиптин), Nesina[®]/Vipidia[®] (алоглиптин) и Tradjenta[®]/Trajenta[®] (линаглиптин)); альфа2-антагонисты; агонисты и аналоги рецептора глюкагон-подобного белка-1 (GLP-1) (*например*, эксендин-4); амилин; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1; вещества, которые влияют на нарушение продукции глюкозы в печени, *например*, ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы или фруктоза-1,6-

35 бисфосфатазы, гликогенфосфорилазы; антагонисты глюкагоновых рецепторов; ингибиторы фосфоенолпируваткарбоксикиназы; активаторы киназы гликогенсинтазы и глюкокиназы; средства, снижающие уровни липидов, такие как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (*например*, симвастатин, аторвастатин); фибраты (*например*, безафибрат, фенофибрат), никотиновую кислоту и ее производные, агонисты PPAR-альфа, агонисты PPAR-дельта; ингибиторы АСАТ (*например*, авасимиб); ингибитора абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; вещества, связывающие желчные кислоты, такие как

40 холестериламин; ингибиторы транспорта желчных кислот в подвздошной кишке; соединения, повышающие уровень HDL, такие как ингибиторы CETP и регуляторы ABC1; активные вещества для лечения ожирения, такие как сибатрамин и тетрагидролипостатин; SDRIs; аксокин; лептин; миметики лептина; антагонисты каннабиноидного 1 рецептора; и антагонисты МСН-1 рецепторов; агонисты МС4

рецепторов; антагонисты NPY5 и NPY2; бета3 адренергические агонисты, такие как SB- 418790 и AD-9677; агонисты 5HT2c рецепторов; антагонисты GABA-рецепторов; блокаторы Na-каналов; топирамат; ингибиторы протеинкиназы C; ингибиторы конечных продуктов усиленного гликозилирования; и ингибиторы альдозоредуктазы.

5 *Фармацевтические композиции, введение и лекарственные формы*

При использовании в качестве лекарственных средств соединения по изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции, которая относится к комбинации соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции можно получить
10 способом, хорошо известным в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая глазное введение и введение в слизистую оболочку, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции
15 порошков или аэрозолей, в том числе при помощи небулайзера; интратрахеальное, интраназальное, эпидермальное и трансдермальное введение), глазным, пероральным или парентеральным. Способы глазной доставки могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с использованием баллонного катетера или офтальмологических
20 вставок, хирургически вводимых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, интраперитонеальную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение можно осуществить в виде однократной болюсной дозы или, например, при помощи
25 непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и препараты для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

30 Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько из указанных выше соединений по изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При получении композиций по изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или
35 заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким веществом, которое действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров,
40 суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Соединения или композиции, описанные в настоящей заявке, можно вводить пациенту
45 с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести одного или нескольких заболеваний и состояний, описанных в настоящей заявке. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта,

тяжести инфекции, заболевания или расстройства, конкретного средства, способа его введения и т.п. Представленные соединения предпочтительно формулируют в виде конкретной стандартной лекарственной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Выражение "стандартная лекарственная форма" в контексте настоящего описания относится к физически дискретной единице средства, подходящей для пациента, подлежащего лечению.

Терапевтическая дозировка соединений по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого осуществляют лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и мнения назначающего лечение врача. Пропорция или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления диапазон доз составляет от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Доза, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

ПРИМЕРЫ

Как показано в приведенных ниже примерах, соединения получали в соответствии со следующими общими процедурами. Должно быть понятно, что, хотя общие способы показывают синтез некоторых соединений по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, можно применять ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, описанных в настоящей заявке.

Реакции в условиях микроволнового облучения осуществляли в реакторе СЕМ с использованием системы discovery SP. Там, где представлены данные ЯМР, спектры были получены на Varian-400 (400 МГц). Спектры представлены в виде м.д. в области ниже от тетраметилсилана, с числом протонов, мультиплетностями и, в некоторых случаях, константами взаимодействия, указанными в скобках вместе с указанием дейтерированного растворителя. Соединения также очищали на системе флэш-хроматографии ISCO с использованием стандартных методов, описанных в руководстве.

Соединения очищали методом препаративной ВЭЖХ с кислотной, щелочной или нейтральной фазой, как описано ниже.

Препаративная ОФ-ВЭЖХ Метод А

ОФ-ВЭЖХ (C-18, Boston Green ODS 150×30мм×5мкм; элюент-градиент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил=81:19 до 51:49)

Подвижная фаза А: вода+0,1% TFA; Подвижная фаза В: CH₃CN; Скорость потока: 30 мл/мин; Детекция: УФ 220 нм/254 нм; Колонка: Boston Green ODS 150×30мм×5мкм; Температура колонки: 30°C.

Время в мин	%А	%В
0,00	81	19
8,00	51	49
8,20	0	100

10,00	0	100
-------	---	-----

Препаративная ОФ-ВЭЖХ Метод В

ОФ-ВЭЖХ (С-18, Phenomenex Synergi C18 250×21, 2мм×4мкм; элюент-градиент: вода+0,1% TFA/ацетонитрил=75:25 до 45:55).

5 Подвижная фаза А: вода+0,1%TFA; Подвижная фаза В: CH₃CN; Скорость потока: 25 мл/мин; Детекция: УФ 220 нм/254 нм; Колонка: Phenomenex Synergi C18 250×21,2мм×4мкм; Температура колонки: 30°C.

10

Время в мин	%А	%В
0,00	75	25
10,00	45	55
10,20	0	100
12,00	0	100

Препаративная ОФ-ВЭЖХ Метод С

15 ОФ-ВЭЖХ (С-18, Phenomenex Synergi C18 250×21,2мм×4мкм; элюент-градиент: вода+0,05% HCl/ацетонитрил=82:18 до 52:48).

Подвижная фаза А: вода с 0,05% HCl; Подвижная фаза В: CH₃CN; Скорость потока: 30 мл/мин; Детекция: УФ 220 нм/254 нм; Колонка: Phenomenex Gemini 150×30мм×4мкм; Температура колонки: 30°C.

20

Время в мин	%А	%В
0,00	82	18
8,00	52	48
8,20	0	100
10,00	0	100

25

Препаративная ОФ-ВЭЖХ Метод D

ОФ-ВЭЖХ (С-18, Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; элюент-градиент: вода+0,05% гидроксида аммония/ацетонитрил=30:70 до 0:100).

30 Подвижная фаза А: вода с 0,05% гидроксида аммония; Подвижная фаза В: CH₃CN; Скорость потока: 25 мл/мин; Детекция: УФ 220 нм/254 нм; Колонка: Phenomenex Gemini 150×25мм×10 мкм; Температура колонки: 30°C.

35

Время в мин	%А	%В
0,00	30	70
8,00	0	100
8,20	0	100
10,00	0	100

Препаративная ОФ-ВЭЖХ Метод Е

40 Подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; Скорость потока: 25 мл/мин; Детекция: УФ 220 нм/254 нм; Колонка: С-18 Synergi Max-RP 150×30мм×4мкм; Температура колонки: 30°C.

45

Время в мин	%А	%В
0,00	90	10
12,00	60	40
12,20	10	90
13,5	90	10

Препаративная ВЭЖХ с нейтральной фазой, Метод F

Подвижная фаза А: вода

Подвижная фаза В: CH₃CN

Скорость потока: 120 мл/мин.

Детекция: УФ 220 нм/254 нм

Колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50мм×10 мкм

Температура колонки: 30°C

Время в мин	%А	%В
0,00	80	20
23,00	35	65
23,20	0	100
26,00	0	100

Препаративная ВЭЖХ Метод G

Подвижная фаза А: вода (10мМ NH₄HCO₃)

Подвижная фаза В: CH₃CN

Скорость потока: 25 мл/мин.

Детекция: УФ 220 нм/254 нм

Колонка: Xtimate C18 150 × 25 мм × 5 мкм

Температура колонки: 30°C

Время в мин	%А	%В
0,00	72	28
10,00	52	48
10,20	0	100
13,00	0	100

ЖХМС данные получали с использованием следующих хроматографических условий:

ЖХМС Метод А

ВЭЖХ Система: Waters ACQUITY; Колонка: Waters ACQUITY CSHTM C18 1,7 мкм.
Предколонка: Waters Assy. Frit, 0,2 мкм, 2,1 мм; Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: А: TFA: вода (1:1000, об:об); Подвижная фаза В: TFA: ACN (1:1000, об:об); Скорость потока: 0,65 мл/мин; Объем вводимой пробы: 2 мкл; Время сбора данных: приблизительно 1,5 мин.

Время (мин)	В%
0	10
1,0	90
1,2	10

Масс-спектрометр: Waters SQD; Ионизация: Ионизация электрораспылением положительно заряженных ионов (ESI); Режим сканирования (100-1400 m/z через каждые 0,2 сек); ES Напряжение на капилляре: 3,5 кВ; ES Напряжение на конусе: 25 В.

Температура источника: 120°C; Температура десольватации: 500°C; Газовый поток десольватации: Азот 650 (л/час); Газовый поток в конусе: Азот 50 (л/час).

ЖХМС Метод В

ВЭЖХ Система: Waters ACQUITY; Колонка: Waters ACQUITY CSHTM C18 1,7 мкм.
Предколонка: Waters Assy. Frit, 0,2 мкм, 2,1 мм; Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: А: TFA: вода (1:1000, об:об); Подвижная фаза В: TFA: ACN (1:1000, об:об); Скорость потока: 0,65 мл/мин; Объем вводимой пробы: 2 мкл; Время сбора данных: приблизительно 1,5 мин.

Время (мин)	В%
-------------	----

0,00	10
2	90
2,20	90

Масс-спектрометр: Waters SQD; Ионизация: Ионизация электрораспылением
положительно заряженных ионов (ESI); Режим сканирования (100-1400 m/z через каждые
0,2 сек); ES Напряжение на капилляре: 3,5 кВ; ES Напряжение на конусе: 25 В.

Температура источника: 120°C; Температура десольватации: 500°C; Газовый поток
десольватации: Азот 650 (л/час); Газовый поток в конусе: Азот 50 (л/час).

ЖХМС Метод С

Колонка	MERCK, RP-18e 25-2мм	
Подвижная фаза	А: вода(4л)+TFA(1,5 мл)	
	В: ацетонитрил(4л)+TFA(0,75 мл)	
	Время (мин)	В%
	0	5
	0,7	95
	1,1	95
	1,11	5
	1,5	5
Скорость потока	1,5 мл/мин	
длина волны	УФ 220, 224 нм	
Температура термостата	50°C	
МС ионизация	ESI	

ЖХМС Метод D

Колонка	Xbrige Shield RP-18,5 мкм, 2,1×50мм	
Подвижная фаза	А: вода(1л)+NH ₃ H ₂ O(0,5 мл)	
	В: ацетонитрил	
	Время(мин)	В%
	0	10
	2	80
	2,48	80
	2,49	10
	3	10
Скорость потока	1,0 мл/мин	
длина волны	УФ 220 нм	
Температура термостата	30°C	
МС ионизация	ESI	

ЖХМС Метод E

Колонка	Xtimate C18 2,1×30мм,3мкм	
Подвижная фаза	А: вода(4л)+TFA(1,5 мл)	
	В: ацетонитрил(4л)+TFA(0,75 мл)	
	Время(мин)	В%
	0	10
	0,9	80
	1,5	80
	1,51	10
	2	10
Скорость потока	1,2 мл/мин	
длина волны	УФ 220 нм	
Температура термостата	50°C	
МС ионизация	ESI	

ЖХМС Метод F

Колонка	Xtimate C18 2,1×30мм,3мкм	
Подвижная фаза	А: вода(4L)+TFA(1,5 мл)	
	В: ацетонитрил(4л)+TFA(0,75 мл)	
	Время(мин)	В%
	0	0
	0,9	60
	1,5	60
	1,51	0
	2	0
Скорость потока	1,2 мл/мин	
длина волны	УФ 220 нм	
Температура термостата	50°C	
МС ионизация	ESI	

ЖХМС Метод G

15 ВЭЖХ Система: Waters ACQUITY; Колонка: Waters ACQUITY CSH™ C18 1,7 мкм.
Предколонка: Waters Assy. Frit, 0,2 мкм, 2,1 мм; Температура колонки: 40°C.

Подвижная фаза: А: TFA:вода (1:1000, об:об); Подвижная фаза В: TFA:ACN (1:1000, об:об); Скорость потока: 1 мл/мин; Объем вводимой пробы: 2 мкл; Время сбора данных: приблизительно 115 мин.

Время в мин	В%
0,1	10
2,0	10
14	90
15	90
16	10

25 Масс-спектрометр: Waters SQD; Ионизация: Ионизация электрораспылением положительно заряженных ионов (ESI); Режим сканирования (100-1400 m/z через каждые 0,2 сек); ES Напряжение на капилляре: 3,5 кВ; ES Напряжение на конусе: 25 В.

30 Температура источника: 120°C; Температура десольватации: 500°C; Газовый поток десольватации: Азот 650 (л/час); Газовый поток в конусе: Азот 50 (л/час).

Далее представлены методы разделения сверхкритической флюидной хроматографией (СФХ) для рацемических соединений:

Метод А

35 Устройство: Thar SFC 80; Колонка: AD 250мм×30мм, 5мкм; Подвижная фаза: А: Сверхкритический CO₂, В: IPA (0,05% DEA), А: В =80:20 при 60 мл/мин; Температура колонки: 38°C; Давление в форсунке: 100 бар; Температура форсунки: 60°C; Температура испарителя: 20°C; Температура триммера: 25°C; Длина волны: 220 нм.

Метод В

40 Устройство: SFC MG2; Колонка: OJ 250мм×30мм, 5мкм; Подвижная фаза: А: Сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,05% DEA), А:В =90:10 при 70 мл/мин; Температура колонки: 38°C; Давление в форсунке: 100 бар; Температура форсунки: 60°C; Температура испарителя: 20°C; Температура триммера: 25°C; Длина волны: 220нм.

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD) Метод А

Параметр	Значение
Устройство	Система Rigaku SmartLab
Геометрия	Отражение ВВ

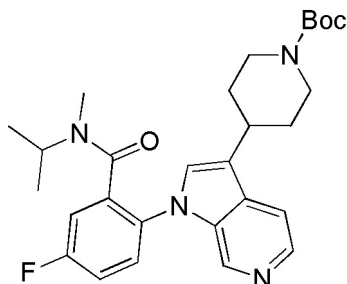
5	Рентгеновская трубка	медная
	Монохроматизация	бета фильтр
	Детектор	D'teX PSD
	Напряжение (кВ)	40,00
	Ток (мА)	44,00
10	Начальный угол (2θ)	2,00
	Конечный угол (2θ)	70,00
	Размер шага (2θ)	0,04
	Скорость сканирования (2θ)	3,00
	Щели (S0град., S1град., S3мм)	1/3, 4, 13
	Тип измерения	симметричный θ:2θ
	Держатель образца	Si с низким уровнем фона
	Вращение образца (об/мин)	75

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, в которых могут использоваться следующие аббревиатуры:

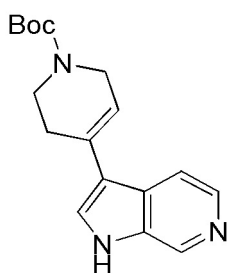
15	Аббревиатура	Значение
	ACN	ацетонитрил
	BOP	(Бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
	BTC	Бис(трихлорметил)карбонат
	DCE	1,2-дихлорэтан
20	DCM	метилхлорид
	DIEA	диизопропилэтиламин
	DMA	диметилацетамид
	DMF	диметилформамид
	drpf	1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EtN	триэтиламин
25	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	ч	час(часы)
	HATU	1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат.
	HBTU	2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат
	HCl	хлористоводородная кислота
30	ВЭЖХ	высоко-эффективная жидкостная хроматография
	Im	имидазол
	KI	иодид калия
	K3PO4	фосфат калия
	ЖХМС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
	LDA	диизопропиламид лития
35	мин	минута(минуты)
	Me	метил
	мл	миллилитры
	ммоль	миллимоли
	мг	миллиграмм
40	NaBH ₃ CN	цианоборогидрид натрия
	ОФ	обращенная фаза
	RT	комнатная температура
	СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
	SPhos Gen 2	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II),
45	t _R ; t _D R _T	Время удерживания
	TBAF	тетрабутиламмонийфторид
	TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
	TEA	триэтиламин
	TFA	трифторуксусная кислота
	THF	тетрагидрофуран

TСХ	тонкослойная хроматография
XPhos	дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизо-пропил-1,1'-бифенил

Промежуточное соединение 1. трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: трет-бутил 4-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат

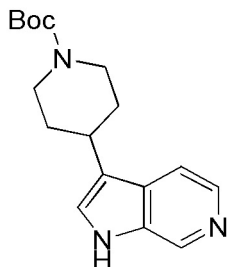


К раствору 1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (25 г, 21,2 ммоль) в этандиоле (250 мл) добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (5 г, 25,4 ммоль) и КОН (24 г, 42,4 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 л × 3), сушили над Na₂SO₄ и

фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на ISCO колонке (от 100% DCM до 6% MeOH в DCM) с получением трет-бутил 4-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 40 г (47%);

ЖХМС Метод D: R_t=1,819 мин; (M+H)⁺=300,2. ¹H ЯМР(DMSO-*d*₆): δ м.д. 11,66 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=6,4 Hz, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,04-4,05 (м, 2H), 3,56 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,50-2,55 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

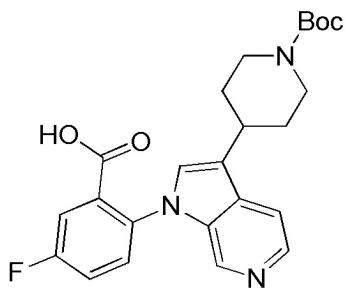
Стадия 2: трет-бутил 4-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (40 г, 134 ммоль) в безводном MeOH:THF (500 мл, 1:1) добавляли Pd (OH)₂/C (4 г, 10%). Смесь продували и дегазировали при помощи H₂ (40 ф/дюйм²(2,812 кг/см²)) три раза с последующим перемешиванием при 45°C в течение 24 часов в

атмосфере H_2 (40 ф/дюйм² (2,812 кг/см²)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (30 г, 74% выход). ЖХМС Метод D: $R_t=1,825$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=302,2$. ¹H ЯМР(DMSO-*d*6): δ м.д. 11,34 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,05 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,06 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,91-2,98 (м, 3H), 1,92 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,48-1,57 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 3: 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойная кислота



К смеси трет-бутил 4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 0,03 моль) в DMF (200 мл) добавляли 5-фтор-2-иодбензойную кислоту (8,3 г, 0,03 моль), Cu (384 мг, 0,01 моль) и K_2CO_3 (12 г, 0,09 моль). Смесь дегазировали и продували при помощи N_2 3 раза с последующим нагреванием в атмосфере N_2 при 130°C в течение 17 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к воде (500 мл) и 3 М HCl (водн.) до pH=3-4, экстрагировали при помощи EtOAc/*i*-PrOH (об/об, 10/3, 3 × 400 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты в виде коричневого твердого вещества. Выход: 14 г (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод C: $R_t=0,645$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=440,3$.

Стадия 4: трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

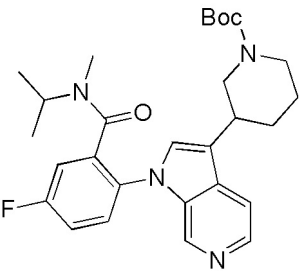
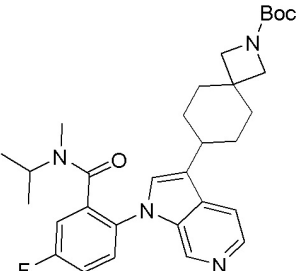
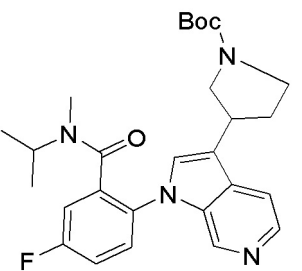
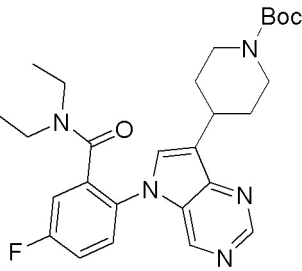
К смеси 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (5 г, 0,01 моль) в DMF (100 мл) добавляли N-метилпропан-2-амин (1,2 г, 0,02 моль), HATU (7,6 г, 0,02 моль) и DIEA (6,5 г, 0,05 моль). Смесь дегазировали и продували при помощи N_2 3 раза с последующим нагреванием в атмосфере N_2 при 20-28°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к воде (50 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 80 мл) и объединенные органические слои промывали водой (3 × 60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc=1/1) с получением трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 5,2 г (92%); ЖХМС Метод D: $R_t=2,574$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=495,2$. ¹H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 4,15-4,30 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,05-3,15 (м, 1H), 2,90-

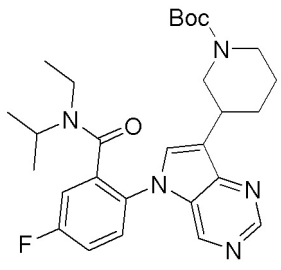
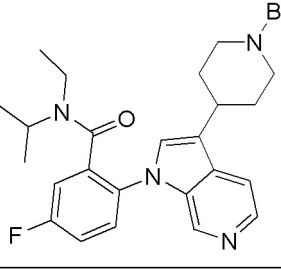
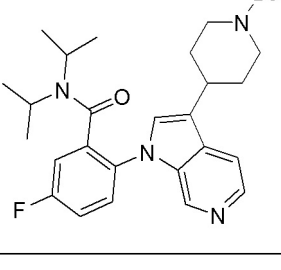
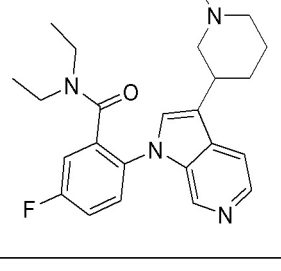
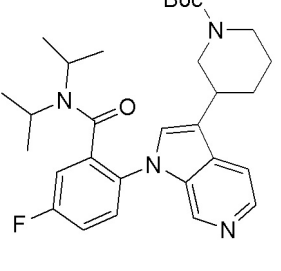
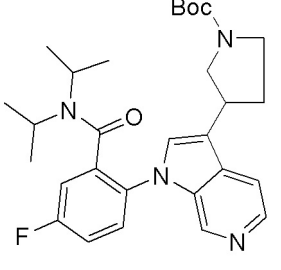
3,05 (м, 2H), 2,65-2,70 (м, 1,5H), 2,45-2,50 (м, 1,5H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 9H), 0,95-1,15 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,22 ~ -113,44.

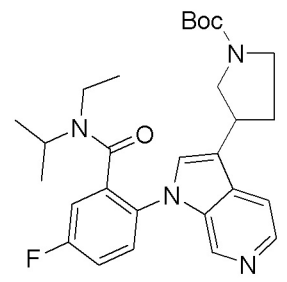
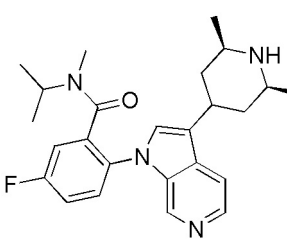
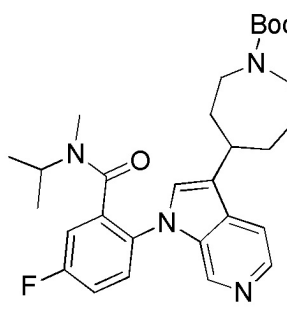
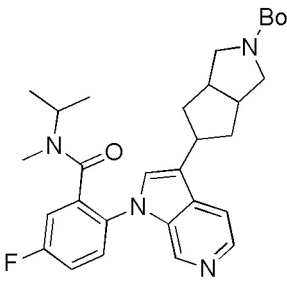
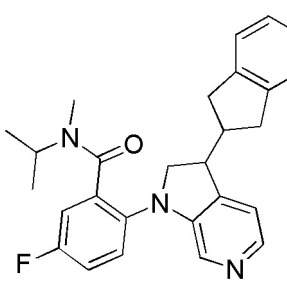
Промежуточные соединения 2-17.

Следующие промежуточные соединения были синтезированы способом, описанным выше для Промежуточного соединения 1. Характеристики Промежуточных соединений (пр.соед.) 2-17 показаны в Таблице 2.

Таблица 1

Пр. соед. №	Структура	Название	Исходный кетон	Общий выход %
2		трет-бутил 3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат	1-Вос-3-Пиперидон	32
3		трет-бутил 7-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	трет-бутил 7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	20
4		трет-бутил 3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат	Вос-3-пирролодинон	26
5		трет-бутил 4-(5-(2-(диэтилкарбамоил)-4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат	Вос-4-Пиперидон	28

5	6		трет-бутил 3-(5-(4-фтор-2-(изопропил(этил)карбамоил)фенил)-5Н-пирроло [3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1- карбоксилат	Вос-3-Пиперидон	31
10	7		трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(изопропил(этил)карбамоил)фенил)-5Н-пирроло [3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1- карбоксилат	Вос-4-Пиперидон	21
15	8		трет-бутил 4-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1- карбоксилат	Вос-4-Пиперидон	8
20	9		трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1- карбоксилат	Вос-4-Пиперидон	29
25	10		трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1- карбоксилат	Вос-4-Пиперидон	8
30	11		трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пирролидин-1- карбоксилат	1-Вос-3-Пирролидинон	20

5	12		трет-бутил 3-(1-(2-(этил(изопропил) карбамоил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)пирролидин-1- карбоксилат	1-Бос-3-Пирролидинон	25
10	13		2-(3-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- 5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	(2S,6R)-1-бензил-2,6, ди- метил пиперидин-4-он	35
20	14		трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил (метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)азепан-1-карбок- силат	трет-бутил 4-оксоазепан- 1-карбоксилат	31
25	15		трет-бутил (3aR,6aS)-5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)гекса- гидроциклопента[с]пиррол-2(1H)- карбоксилат	трет-бутил (3aR,6aS)-5- оксогексагидроциклопен- та[с]пиррол-2(1H)-кар- боксилат	15
35	16		2-(3-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)-2,3- дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1- ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбен- замид	2-Инданон	45

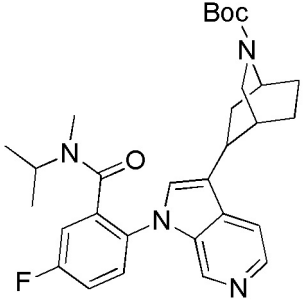
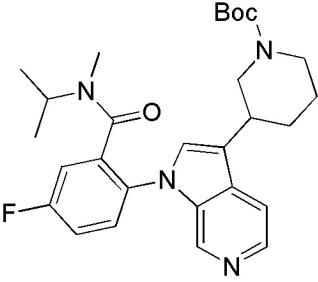
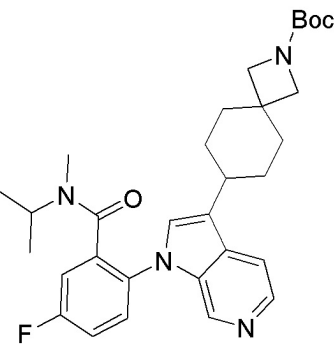
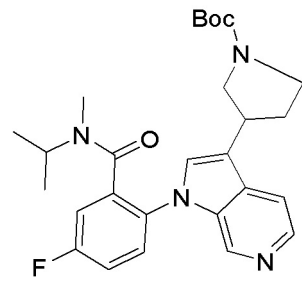
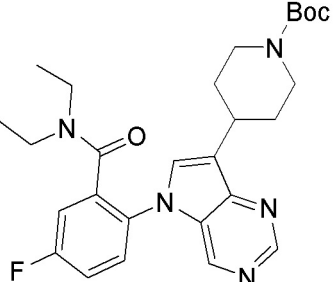
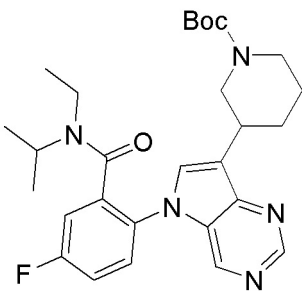
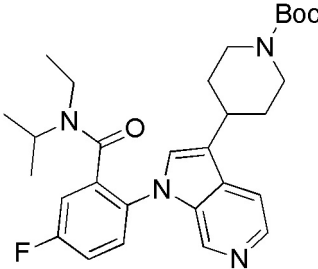
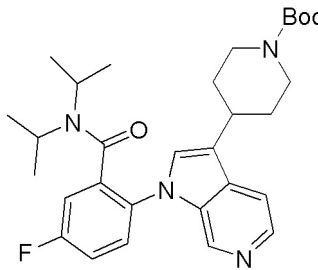
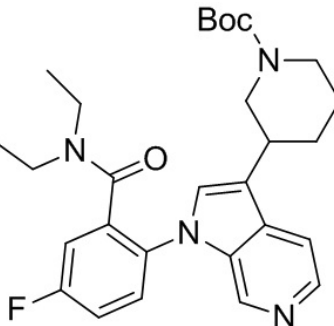
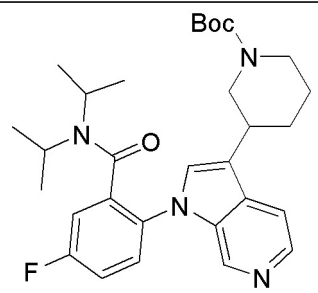
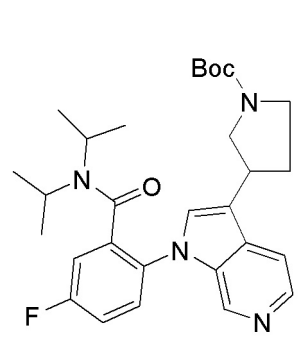
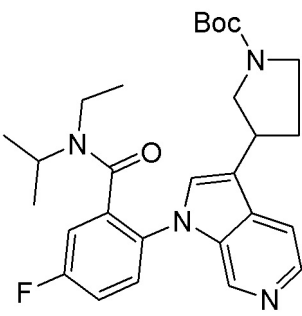
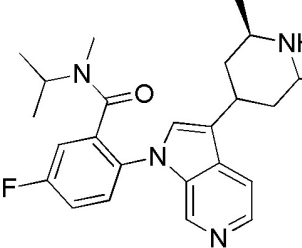
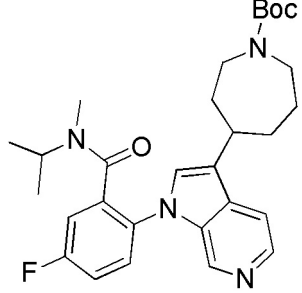
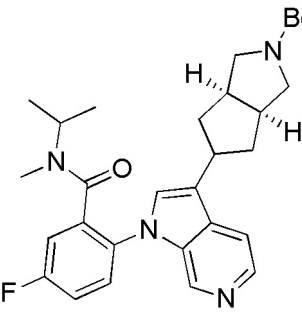
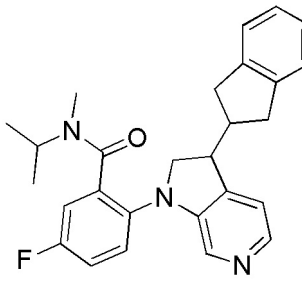
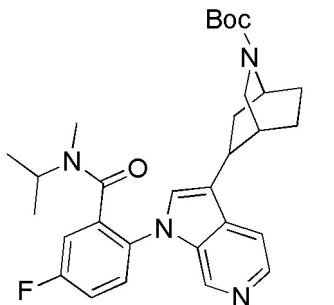
5	17		трет-бутил (1S,4R)-5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат	трет-бутил 5-оксо-2-аза-бицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат
---	----	---	---	---

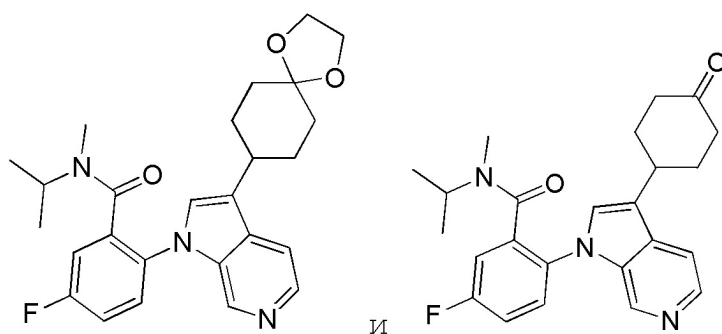
Таблица 2		
Пр. соед. №	Структура	Спектральные данные
2		ЖХМС Метод E= 0,905 мин, [M+H] ⁺ =495,3; ¹ H ЯМР (CDCl ₃): δ м.д. 8,72-8,79 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,45-7,60 (м, 2H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 0,5 H), 4,05-4,50 (м, 2H), 3,65-3,90 (м, 2H), 3,40-3,50 (м, 0,5H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,80-2,90 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,30-2,70 (м, 3H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,60-1,80 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,05-1,00 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃): δ м.д. -110,49 ~ -110,02.
3		ЖХМС Метод E= 1,675 мин, [M+H] ⁺ =535,3; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,51-8,66 (м, 1H), 8,19 (дд, J=7,6, 5,6 Гц, 1H), 7,61-7,75 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,33-7,39 (м, 2H), 4,35-4,51 (м, 0,5H), 3,61-3,77 (м, 4H), 3,53-3,60 (м, 0,5H), 2,80-2,95 (м, 1H), 2,41-2,71 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 4H), 1,65-1,80 (м, 2H), 1,50-1,65 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,95-1,16 (м, 3H), 0,15-0,65 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,32 ~ -113,54.
4		ЖХМС Метод E= 1,012 мин, [M+H] ⁺ =481,3;
5		ЖХМС Метод E= 1,175 мин, [M+H] ⁺ =496,3;

5	6		ЖХМС Метод E= 1,325 мин, $[M+H]^+=510,3$;
10	7		ЖХМС Метод E= 1,355 мин, $[M+H]^+=510,3$;
15	8		ЖХМС Метод B= 0,725 мин, $[M+H]^+=523,3$;
20	9		ЖХМС Метод F= 1,215 мин, $[M+H]^+=496,3$;
25	10		ЖХМС Метод B= 0,775 мин, $[M+H]^+=523,3$;
30	11		ЖХМС Метод C= 0,912 мин, $[M+H]^+=509,3$; 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,62 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,76 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,71-3,72 (м, 1H), 3,35-3,67 (м, 5H), 2,40-2,41 (м, 1H), 2,11-2,18 (м, 1H), 1,45-1,50 (м, 12H), 1,04 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,20-0,32 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,11.

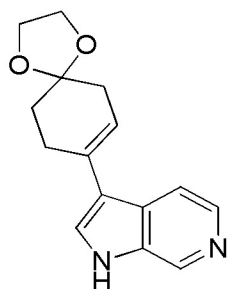
5	12		ЖХМС Метод C= 0,882 мин, [M+H] ⁺ =495,3;
10	13		ЖХМС Метод D= 0,671 мин, [M+H] ⁺ =423,3; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,85-9,00 (м, 1H), 8,30-8,40 (м, 2H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,5H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2,5H), 2,60-2,70 (м, 3H), 2,25-2,40 (м, 1H), 2,00-2,25 (м, 2H), 1,60-2,20 (м, 4H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,45-1,20 (м, 6H), ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,60, -76,89.
20	14		ЖХМС Метод F=1,342 мин, [M+H] ⁺ =509,3 ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,75-8,90 (м, 1H), 8,30-8,35 (м, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 1H), 7,35-7,55 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 0,5H), 3,70-3,80 (м, 1,5H), 3,35-3,60 (м, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 2,63 (с, 1H), 1,75-2,25 (м, 6H), 1,35-1,55 (м, 9H), 0,25-1,25 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -77,09, -110,84.
30	15		ЖХМС Метод F=1,441 мин, [M+H] ⁺ =521,3, ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 6,25-6,30 (м, 1H), 3,40-3,60 (м, 4H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,55-2,65 (м, 1H), 2,25-2,35 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,26 (с, 12H).
40	16		ЖХМС Метод F=1,721 мин, [M+H] ⁺ =430,2, ¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,51-8,60 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,55-7,70 (м, 2H), 7,35-7,45 (м, 3H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 2H), 7,10-7,15 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,5H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,40-3,60 (м, 2,5H), 3,05-3,20 (м, 2H), 2,30-2,50 (м, 3H), 0,90-1,05 (м, 3H), 0,10-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,41.

5 17		ЖХМС Метод E=1,661 мин, [M+H] ⁺ =521,3
---------	---	---

Промежуточные соединения 17А-17В. 2-(3-(1,4-диоксапи́ро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Промежуточное соединение 17А) и 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Промежуточное соединение 17В)



Стадия 1: 3-(1,4-диоксапи́ро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



К раствору 1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (20,0 г, 169,29 ммоль) в 600 мл этан-1,2-диола добавляли КОН (28,5 г, 507,87 ммоль), после того, как весь КОН был полностью растворен, добавляли 1,4-диоксапи́ро[4.5]декан-8-он (53,0 г, 338,58). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂. Полученную смесь перемешивали при 100~110°C (oil температур) в атмосфере N₂ в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 30~40°C, затем разбавляли при помощи EtOAc (600 мл) и промывали при помощи H₂O (3 × 800 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали при помощи EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтровальную лепешку собирали и сушили при пониженном давлении с получением 3-(1,4-диоксапи́ро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина в виде белого твердого вещества. Выход: 29,0 г (67%); ЖХМС Метод C: R_t=0,547 мин; (M+H)⁺=257,0. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,77-7,80 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,08 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,99 (с, 4H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 1,89-1,95 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Стадия 2: 3-(1,4-диоксапи́ро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин

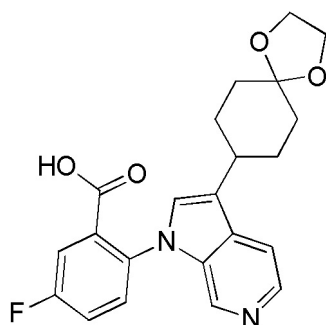
К раствору 3-(1,4-диоксапи́ро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (29,0

г, 113,15 ммоль) в 400 мл MeOH и 200 мл THF добавляли Pd(OH)₂/C (6,0 г, 10%, безводный). Смесь дегазировали и продували при помощи H₂ 3 раза. Полученную смесь гидрировали в атмосфере H₂ (40 ф/дюйм² (2,812 кг/см²)) при 40~50°C в течение 24 часов.

Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 28,0 г (96%); ЖХМС

Метод С: R_t=0,560 мин; (M+H)⁺=259,0. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,63 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,77-7,80 (дд, J=0,8, 5,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 3,95-4,05 (м, 4H), 2,85-2,95 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 4H), 1,70-1,80 (м, 2H).

Стадия 3: 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойная кислота



К раствору 3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (9,0 г, 34,84 ммоль) в 200 мл безводного DMF добавляли 5-фтор-2-иодбензойную кислоту (9,3 г, 34,84 ммоль), Cu (442 мг, 6,97 ммоль) и K₂CO₃ (14,4 г, 104,52 ммоль). Полученную смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза, затем перемешивали при 130°C в течение 24 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь затем фильтровали через целит.

Фильтровальную лепешку промывали при помощи EtOAc (150 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части EtOAc и DMF. Полученный остаток выливали в воду (300 мл). Водный слой доводили 6 N раствором HCl до pH=6-7, экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 300 мл), и образовывалось некоторое количество белого осадка. Суспензию затем фильтровали. Фильтровальную лепешку собирали и сушили при пониженном давлении с получением первой партии 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (7,5 г) в виде белого твердого вещества. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3 × 300 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (4,5 г) в виде коричневого твердого вещества. Выход: 12,0 г (87%); ЖХМС Метод Е: R_t=0,649 мин; (M+H)⁺=397,0. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆): δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,20-8,22 (д, J=5,6, 1H), 7,60-7,80 (м, 4H), 7,53 (с, 1H), 3,95 (4, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,03-2,10 (м, 2H), 1,65-1,85 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (DMSO-*d*₆): δ м.д. -112,83.

Стадия 4: 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Промежуточное соединение 17A)

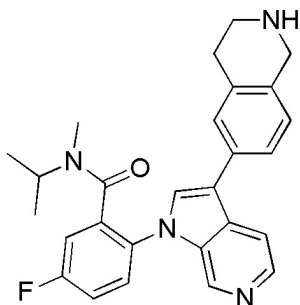
К раствору 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-

5-фторбензойной кислоты (6,0 г, 15,14 ммоль) в 120 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли N-метилпропан-2-амин (1,7 г, 22,71 ммоль), HATU (6,3 г, 16,65 ммоль) и DIEA (5,9 г, 45,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в H_2O (50 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (2 × 100 мл), затем органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5] декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (7 г, 98%, неочищенный продукт) в виде желтого масла, затем 2,2 г неочищенного продукта очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод G, с получением 2-(3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (Промежуточное соединение 17A) (1,2 г) в виде белого твердого вещества. ЖХМС Метод E: $R_t=0,668$ мин; $(M+H)^+=452,1$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,52-8,61 (м, 1H), 8,15-8,18 (м, 1H), 7,61-7,73 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 3H), 4,45-4,48 (м, 0,5H), 3,97 (с, 4H), 3,54-3,59 (м, 0,5H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,43-2,66 (м, 3H), 1,70-2,10 (м, 8H), 0,95-1,04 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -109,72 ~ -106,43.

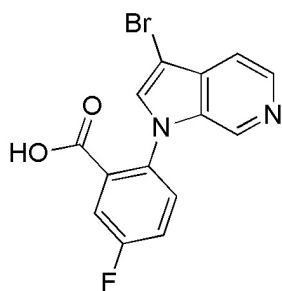
Стадия 5: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Промежуточное соединение 17B)

К раствору 2-(7-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (3,9 г, 8,64 ммоль) в THF (30 мл) добавляли водн. HCl (30 мл, 3 N в H_2O). Полученную смесь перемешивали при 40°C (температура масляной бани) в течение 20 часов. Реакционную смесь доводили при помощи $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ до pH=10 и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 50 мл). Органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(7-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)бензамида в виде желтого твердого вещества. Выход: 2,8 г (80%); ЖХМС Метод C: $R_t=0,616$ мин; $(M+H)^+=408,1$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,55-8,65 (м, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 7,80-7,84 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,36-7,50 (м, 3H), 4,43-4,49 (м, 0,5H), 3,40-3,60 (м, 1,5H), 2,44-2,80 (м, 9H), 1,90-2,05 (м, 2H), 0,95-1,13 (м, 3H), 0,18-0,60 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,62 ~ -113,11.

Промежуточное соединение 17C. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

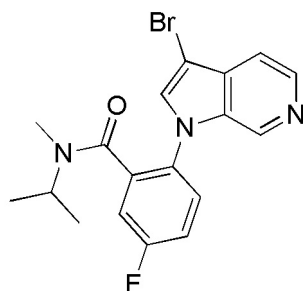


Стадия 1: 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойная кислота



Смесь 3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (5 г, 25,38 ммоль), 5-фтор-2-иодбензойной
кислоты (6,8 г, 25,38 ммоль), Cu (322 мг, 5,08 ммоль) и K₂CO₃ (10,5 г, 76,13 ммоль) в
безводном DMF (50 мл) перемешивали при 130°C в течение 18 часов. Смесь
концентрировали в высоком вакууме и остаток разбавляли H₂O (50 мл) и подкисляли
до pH=3-4 3N водным раствором HCl. Полученн желтое твердое вещество собирали
фильтрованием, промывали H₂O (3 × 20 мл) и сушили в высоком вакууме с получением
2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты в виде желтого
твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без
дополнительной очистки. Выход: 5,8 г (68%); ЖХМС Метод C: R_f=0,551 мин; (M+
H)⁺=334,8, 336,8 (изотопы брома).

Стадия 2: 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

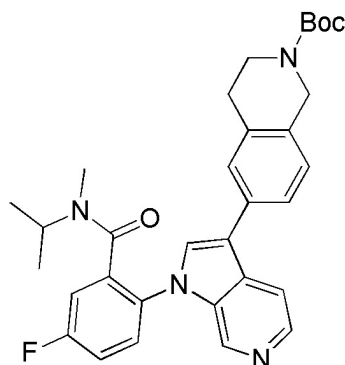


К раствору 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты
(4,8 г, 14,32 ммоль) в безводном DCM (150 мл) поочередно добавляли (COCl)₂ (18,2 г,
12 мл, 143,23 ммоль) и DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 19-25°C в течение 2 часов
в атмосфере N₂. Добавляли дополнительное количество (COCl)₂ (2 мл) и перемешивали
при 19-25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении.
Остаток разбавляли при помощи DCM (150 мл). Добавляли DIEA (7,4 г, 57,28 ммоль)
и N-метилпропан-2-амин (2,1 г, 28,64 ммоль) и смесь перемешивали при 19-25°C в течение
18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток
очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный
эфир/EtOAc=10/1 до 2/3) с получением 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-
фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде коричневого масла. Выход: 3,8 г (68%);
ЖХМС Метод C: R_f=0,634 мин; (M+H)⁺=389,9, 391,9 (изотопы брома).

Стадия 3: трет-бутил 6-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло
[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат

5

10



15

20

25

30

35

40

45

Смесь 2-(3-бром-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (100 мг, 0,26 ммоль), *трет*-бутил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат (138 мг, 0,38 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 0,026 ммоль) и Na₂CO₃ (68 мг, 0,64 ммоль) в диоксане/Н₂O (3 мл/1 мл, об/об) барботировали при помощи N₂ в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 18 часов. Смесь разбавляли Н₂O (20 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 20 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=10/1 до 2/3) с получением *трет*-бутил 6-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата) (200 мг, 96% выход) в виде желтого масла.

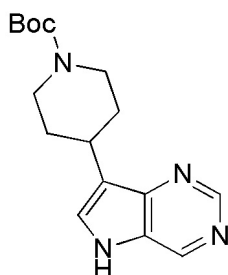
ЖХМС Метод Е: R_t=2,246 мин; (M+H)⁺543,2; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,61-8,67 (м, 1H), 8,25 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,45-7,50 (м, 3H), 7,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,60-3,70 (м, 2,5H), 2,90-2,95 (м, 2H), 2,47-2,64 (м, 3H), 1,50 (с, 9H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,30-0,55 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -111,70.

Стадия 4: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

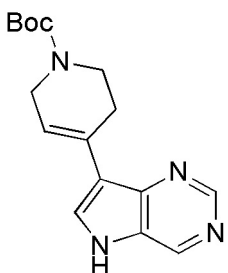
К смеси *трет*-бутил 6-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата (170 мг, 0,31 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли HCl-диоксан (5 мл, 4 M) при 0°C. Смесь перемешивали при 16-24°C в течение 2 часов до тех пор, пока ЖХ-МС анализ не показал, что реакция завершилась. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (138 мг, 100% выход неочищенного продукта) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС Метод Е:

R_t=1,935 мин; (M+H)⁺=443,2; ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,59-8,65 (м, 1H), 8,25 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,35-7,50 (м, 4H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,45-4,50 (м, 0,5H), 4,00 (с, 2H), 3,60-3,65 (м, 0,5H), 3,13 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,45-2,63 (м, 3H), 1,00-1,05 (м, 3H), 0,30-0,55 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -112,80.

Промежуточное соединение 18. трет-бутил 4-(5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1
(2H)-карбоксилат

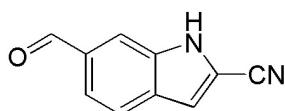


К раствору 5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (2 г, 16,8 ммоль) в 1,2-этандиоле (40 мл) добавляли трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (6,7 г, 33,5 ммоль) и KOH (3,8 г, 6,72 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 18 часов. Смесь затем разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на ISCO колонке на силикагеле (от 100% DCM до DCM/MeOH=10/1) с получением трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 3 г (60%); ЖХМС Метод D: R_t=1,679 мин; (M+H)⁺=301,2.

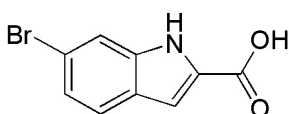
Стадия 2: трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3 г, 10 ммоль) в безводном MeOH-THF (20 мл) добавляли Pd(OH)₂ (0,3 г, 10%). Смесь продували и дегазировали при помощи H₂ три раза с последующим перемешиванием при 45°C в течение 5 дней в атмосфере H₂ (50 ф/дюйм² (3,515 кг/см²)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде черного твердого вещества. Выход: 3 г (99%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод D: R_t=1,585 мин; (M+H)⁺=303,2.

Промежуточное соединение 19. 6-формил-1H-индол-2-карбонитрил



Стадия 1: 6-бром-1H-индол-2-карбоновая кислота

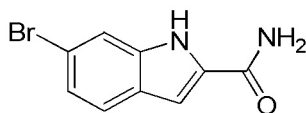


К раствору этил 6-бром-1H-индол-2-карбоксилата (1,0 г, 3,73 ммоль) в THF (15 мл)

и H_2O (2 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (313 мг, 7,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 7-20°C около 20 часов. Реакционную смесь затем доводили 3N раствором HCl до $\text{pH}=7,0$. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 6-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое

использовали непосредственно на следующей стадии. Выход: 1,2 г; ^1H ЯМР($\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 7,66 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H).

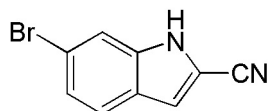
Стадия 2: 6-бром-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 6-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты (1,2 г, 5,0 ммоль, неочищенн.) в CH_2Cl_2 (50 мл, безводн.) добавляли $(\text{COCl})_2$ (1,9 г, 15,0 ммоль) и DMF (2 капли, кат., безводн). Полученную смесь перемешивали при 50°C около 2 часов. Затем добавляли по каплям $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15 мл) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 5-15°C около 20 часов. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтровальную лепешку собирали и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 6-бром-1H-индол-2-карбоксамид в виде светло-желтого порошка. Выход: 1,0 г (84%, неочищенный

продукт); ^1H ЯМР($\text{DMSO}-d_6$): δ м.д. 11,75 (с, 1H), 7,96-8,03 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,08 (с, 1H).

Стадия 3: 6-бром-1H-индол-2-карбонитрил



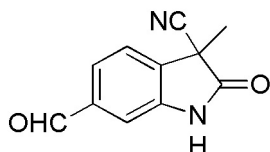
К раствору 6-бром-1H-индол-2-карбоксамид (1,0 г, 4,2 ммоль, неочищенн.) в CHCl_3 (15 мл) добавляли POCl_3 (2,2 г, 1,4 мл, 14,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 около 20 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и доводили при помощи $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ до $\text{pH}=7,0$. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2 \times 30 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc =20/1 до 4/1) с получением 6-бром-1H-индол-2-карбонитрила в виде коричневого порошка. Выход: 850 мг (92%); ^1H ЯМР(CDCl_3): δ м.д. 8,65 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$, 1H), 7,14 (с, 1H).

Стадия 4: 6-формил-1H-индол-2-карбонитрил

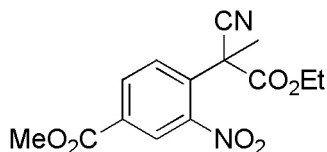
К раствору 6-бром-1H-индол-2-карбонитрила (500 мг, 2,26 ммоль) в THF (20 мл, безводн.) добавляли NaH (362 мг, 9,04 ммоль, 60% в минеральном масле) одной порцией при 10-15°C. Смесь перемешивали при 10-15°C в течение 15 мин. Смесь затем охлаждали до -70°C и добавляли по каплям $t\text{-BuLi}$ (4,35 мл, 5,65 ммоль, 1,3 М в пентане) через шприц и смесь перемешивали при -70°C в течение 20 мин. Добавляли по каплям безводный DMF (991 мг, 1 мл, 13,56 ммоль) при -70°C через шприц и смесь перемешивали при -70°C для в атмосфере N_2 в течение 2 часов. Смесь затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 \times 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 \times 40 мл), сушили

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли при помощи EtOAc (15 мл) и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили путем концентрирования при пониженном давлении с получением 6-формил-1Н-индол-2-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества. Выход: 290 мг (75%); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д. 10,00 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$, 1H), 7,30 (с, 1H).

Промежуточное соединение 20. 6-формил-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрил

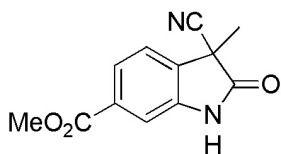


Стадия 1: метил 4-(2-циано-1-этоксипропан-2-ил)-3-нитробензоат



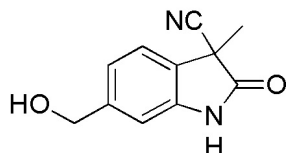
К 60% суспензии гидрида натрия (2,0 г, 50 ммоль) в безводном DMF (50 мл) при 0°C добавляли этил 2-цианоацетат (5,33 мл, 50 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали еще в течение 30 минут при 0°C . К полученной серой суспензии добавляли метил 4-фтор-3-нитробензоат (7,97 г, 40 ммоль) при 0°C . Полученную темно-красную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли MeI (7,8 мл) с последующим добавлением KOtBu (8,4 г, 75 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, затем гасили водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали при помощи EtOAc два раза и органические слои объединяли и последовательно промывали H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 4-(2-циано-1-этоксипропан-2-ил)-3-нитробензоата. Выход 6,04 г. ЖХМС Метод В: $R_t=1,42$ мин.

Стадия 2: метил 3-циано-3-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат



К раствору метил 4-(2-циано-1-этоксипропан-2-ил)-3-нитробензоата (6,039 г, 19,72 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (15 мл) и железный порошок (5,803 г, 98,61 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита, промывали при помощи EtOAc . Фильтрат промывали H_2O , насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-циано-3-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата. Выход 4,404 г. ЖХМС Метод В: $R_t=1,07$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=231,1$.

Стадия 3: 6-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрил

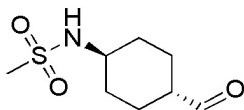


К раствору метил 3-циано-3-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (2,101 г, 9,12 ммоль) в безводном THF (40 мл) в атмосфере N_2 добавляли раствор $LiBH_4$ (9,1 мл, 18,2 ммоль) с последующим добавлением MeOH (0,2 мл). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов, затем гасили водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали при помощи EtOAc два раза и органические слои объединяли и промывали последовательно H_2O и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 6-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрила. Выход 1,42 г. ЖХМС Метод В: $R_t=0,79$ мин; $(M+H)^+=203,1$.

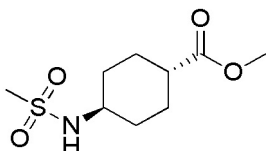
Стадия 4: 6-формил-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрил

К раствору 6-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрила (0,597 г, 2,95 ммоль) в DCM добавляли активный MnO_2 (2,57 г, 29,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре для в течение ночи, затем фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат концентрировали для удаления растворителя и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 6-формил-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрила. Выход 0,347 г. ЖХМС Метод В: $R_t=1,25$ мин.

Промежуточное соединение 21. N-(транс-4-формилциклогексил)метансульфонамид



Стадия 1: транс-метил 4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксилат



К раствору гидрохлорида транс-метил 4-аминоциклогексанкарбоксилата (7,0 г, 36,14 ммоль) в 200 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли $(MeSO_2)_2O$ (7,5 г, 43,37 ммоль) и Et_3N (11,0 г, 108,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 8-18°C в течение 18 часов. Реакционную смесь доводили до pH=6-7 1N водным раствором HCl. Смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-метил 4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксилата в виде белого твердого вещества. Выход: 9,0 г (100%, неочищенный продукт); 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 3,65 (с, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,20-2,35 (м, 1H), 1,95-2,10 (м, 4H), 1,40-1,60 (м, 2H), 1,25-1,40 (м, 2H).

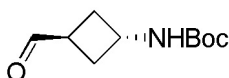
Стадия 2: N-(транс-4-формилциклогексил)метансульфонамид

Раствор *транс*-метил 4-(метилсульфонамидо)циклогексанкарбоксилата (4,0g, 17,00 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с последующим охлаждением до -75°C. Добавляли по каплям раствор DIBAL-H (11,9 мл, 11,90 моль, 1М в толуоле) в атмосфере N₂ (поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C). После добавления смесь интенсивно перемешивали при -75°C в течение 3 часов. Добавляли по каплям MeOH (5 мл) при температуре ниже -70°C с последующим добавлением насыщенного раствора сегнетовой соли (водн., 200 мл) по каплям при -70°C и EtOAc (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=1/1) с получением *N*-(*транс*-4-формилциклогексил)

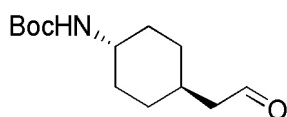
метансульфонамида в виде белого твердого вещества. Выход: 2,0 г (57%); ¹H ЯМР (MeOD): δ 9,59 (с, 1H), 3,10-3,25 (м, 1H), 2,90-3,00 (м, 3H), 2,10-2,30 (м, 1H), 1,85-2,10 (м, 4H), 1,30-1,45 (м, 2H), 1,10-1,30 (м, 2H).

Промежуточное соединение 22. трет-бутил (транс-3-формилциклобутил)карбамат



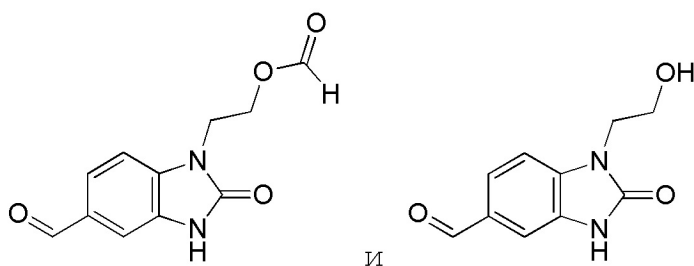
Смесь *трет*-бутил (транс-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат (250 мг, 1,24 ммоль) и PCC (535 мг, 2,48 ммоль) в безводном DCM (12 мл) перемешивали при 19-28°C в течение 18 часов до тех пор, пока ТСХ анализ (петролейный эфир:этилацетат=3:1) не показал, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении при температуре ниже 35°C. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc=4/1 до 2/1) с получением *трет*-бутил (транс-3-формилциклобутил)карбамата в виде бесцветного масла. Выход: 240 мг (96%); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ м.д. 9,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 2,95-3,00 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Промежуточное соединение 23. трет-бутил (транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамат

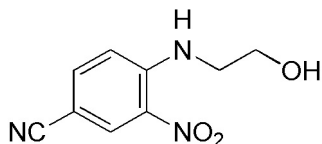


Смесь *трет*-бутил (транс-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)карбамата (250 мг, 1,03 ммоль) и PCC (444 мг, 2,06 ммоль) в безводном DCM (10 мл) перемешивали при 5-17°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением *трет*-бутил (транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамата в виде белого твердого вещества. Выход: 190 мг (76%); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ м.д. 9,69 (с, 1H), 4,30-4,34 (м, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 2,26 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,93-1,98 (м, 2H), 1,70-1,77 (м, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,01-1,09 (м, 4H).

Промежуточные соединения 24-24А. 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиат (Промежуточное соединение 24) и 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (Промежуточное соединение 24А)



Стадия 1. 4-((2-гидроксиэтил)амино)-3-нитробензонитрил

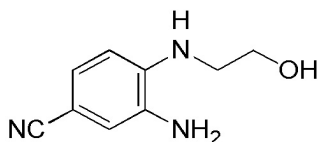


К раствору 4-фтор-3-нитробензонитрила (15 г, 90,4 ммоль) и 2-аминоэтанола (11,0 г, 180,7 ммоль) в безводном DMF (600 мл) добавляли K_2CO_3 (37,4 г, 271,2 ммоль) в атмосфере N_2 , затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали H_2O (100 мл) и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 500 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-((2-гидроксиэтил)амино)-3-нитробензонитрила. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества. Выход: 17,3 г.

ЖХМС Метод E: $R_t=1,016$ мин; $(M+H)^+=207,9$.

Стадия 2. 3-амино-4-((2-гидроксиэтил)амино)бензонитрил

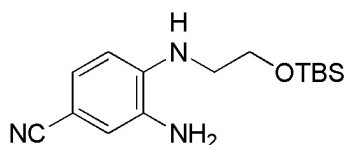


К раствору 4-((2-гидроксиэтил)амино)-3-нитробензонитрила (17,3 г, 83,6 ммоль) в EtOH (800 мл) и H_2O (400 мл) добавляли Fe (23,4 г, 418,0 ммоль) и NH_4Cl (44,8 г, 836,0 ммоль) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (500 мл), промывали H_2O (2 × 100 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-амино-4-((2-гидроксиэтил)амино)бензонитрила. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде коричневатого-красного твердого вещества. Выход: 11,6 г. ЖХМС Метод D:

$R_t=0,941$ мин; $(M+H)^+=178,2$.

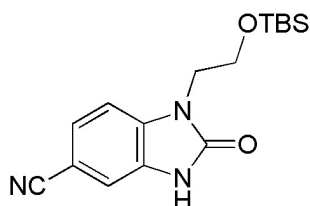
Стадия 3. 3-амино-4-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)бензонитрил



К раствору 3-амино-4-((2-гидроксиэтил)амино)бензонитрила (11,6 г, 65,46 ммоль) и

трет-бутилхлордиметилсилана (11,84 г, 78,55 ммоль) в безводном DMF (300 мл) добавляли имидазол (11,14 г, 163,65 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь добавляли к воде (1000 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 500 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-амино-4-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)бензонитрила в виде черного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 25 г. ЖХМС Метод С: R_t=0,878 мин; (M+H)⁺=292,1

Стадия 4. 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрил



К раствору 3-амино-4-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)бензонитрила (14 г, 48,1 ммоль) в безводном THF (400 мл) добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (BTC, 28,5 г, 96,2 ммоль) при 0°C. Затем к смеси добавляли по каплям Et₃N (33 мл) при температуре ниже 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (500 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 300 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:EtOAc=5:1 до 1:1) с получением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрила. Выход: 4,8 г (31%). ЖХМС Метод F: R_t=1,378 мин. (M+H)⁺=318,3 ¹H ЯМР (CDCl₃): δ10,06 (шир.с, 1 H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,16 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 3,94-3,96 (м, 2 H), 3,83-3,85 (м, 2 H), 0,67 (с, 9 H), -0,198 (с, 6H).

Стадия 5. 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (Промежуточное соединение 24A) и 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиат (Промежуточное соединение 24)

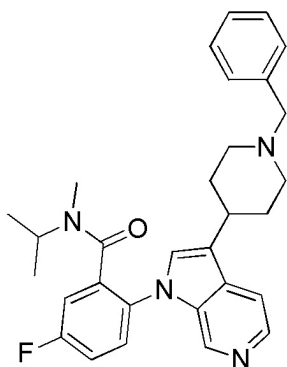
К раствору 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбонитрила (6,1 г, 19,2 ммоль) в HCOOH (120 мл) и H₂O (40 мл) добавляли Ni-Al (8,27 г, 96,2 ммоль) в атмосфере N₂, затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM:MeOH=10:1) с получением 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (Промежуточное соединение 24A) в виде белого твердого вещества и 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиата (Промежуточное соединение 24) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 24. 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-

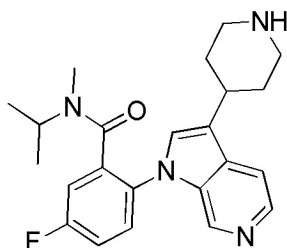
1-ил)этилформиат: Выход: 1,7 г (27%). ЖХМС Метод F: $R_t=0,858$ мин; $(M+H)^+=235,2$ 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11,27 (шир.с, 1 H), 9,87 (с, 1 H), 8,12 (с, 1H), 7,63 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1 H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 4,35-4,38 (м, 2 H), 4,12-4,14 (м, 2 H).

Промежуточное соединение 24A. 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид: Выход: 1,5 г (27%). ЖХМС Метод F: $R_t=0,788$ мин; $(M+H)^+=207,2$ 1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 11,20 (шир.с, 1 H), 9,86 (с, 1 H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 4,86 (с, 1 H), 3,85-3,86 (м, 2 H), 3,63-3,65 (м, 2 H).

Пример 1. 5-((7-(5-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он



Стадия 1: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



К смеси трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 1, 840 мг, 1,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли HCl-диоксан (3 мл) при охлаждении ледяной водой. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и остаток подщелачивали до pH=10-12 10% раствором NaOH и экстрагировали DCM/изопропанолом=10/1 (3 x 40 мл).

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 640 мг (96%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод B: $R_t=0,758$ мин; $(M+H)^+=395,4$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,53-8,61 (м, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 7,74-7,76 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,33-7,45 (м, 3H), 4,43-4,47 (м, 0,5H), 3,55-3,58 (м, 0,5H), 3,15-3,25 (м, 2H), 3,00-3,10 (м, 1H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,43-2,65 (м, 3H), 2,09 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,70-1,85 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,20-0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,21 ~ -113,49.

Стадия 2: 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-

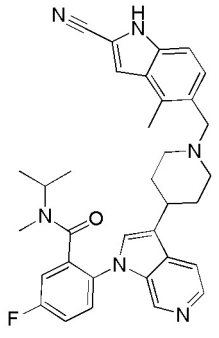
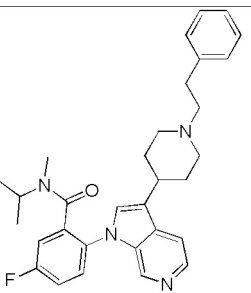
N-изопропил-*N*-метилбензамид

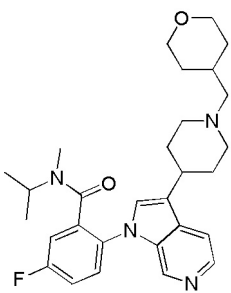
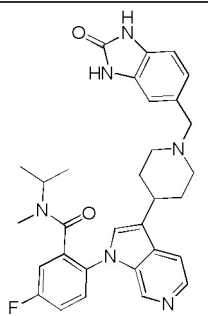
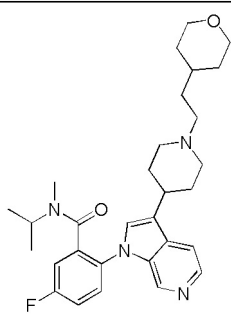
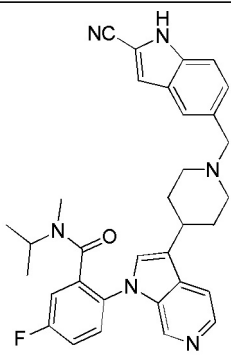
Смесь 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (25 мг, 0,06 ммоль), бензальдегида (13 мг, 0,13 ммоль), NaBH_3CN (15 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (4 мл) перемешивали при 70°C в течение 17 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод D, с получением 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 7,6 мг (25%); ЖХМС Метод E: $R_t=0,907$ мин; $(M+H)^+=485,4$, 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,60 (м, 1H), 8,13-8,17 (м, 1H), 7,73-7,74 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,20-7,45 (м, 8H), 4,43-4,46 (м, 1H), 3,61 (с, 2H) 3,00-3,07 (м, 2H) 2,85-2,94 (м, 1H), 2,42-2,63 (м, 3H), 2,20-2,30 (м, 2H), 1,84-2,04 (м, 4H), 0,98-1,03 (м, 3H), 0,20-0,51 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,33 ~ -113,62.

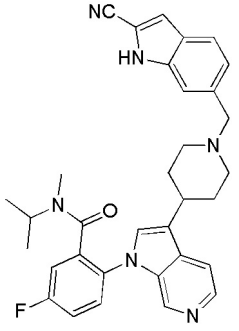
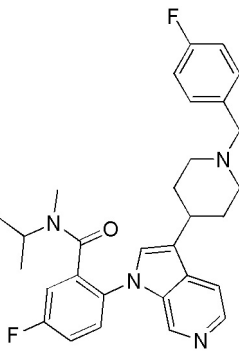
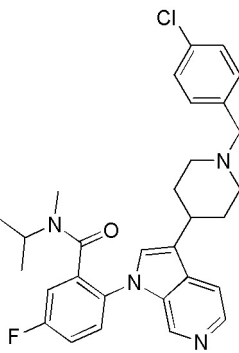
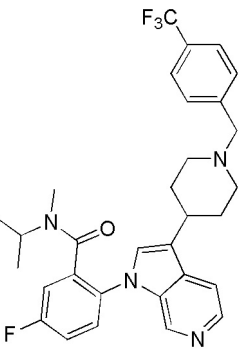
Примеры 2-17.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 1.

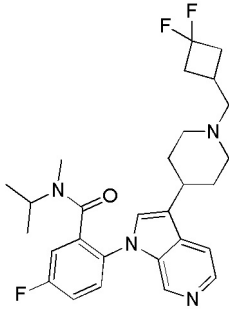
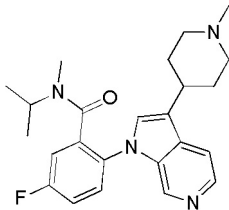
Таблица 3

Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; R_t в мин; $[M+H]^+$
2		2-(3-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,766 мин; 563,4
	^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,87-8,96 (м, 1H), 8,28-8,34 (м, 2H), 8,07-8,10 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41-7,49 (м, 4H), 4,56 (с, 2H), 4,30-4,35 (м, 1H) 3,68-3,71 (д, $J=11,6$ Гц, 2H) 3,36-3,47 (м, 3H), 2,50-2,75 (м, 4H), 2,31-2,34 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,95-2,10 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,05-0,55 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ -110,49 ~ -110,69.		
3		5-((7-(5-(2,4-дихлорфенокси)пиримидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он	E; 0,938; 499,4
	^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,31-8,40 (м, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,54-7,55 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 6,90-7,15 (м, 6H), 4,21-4,28 (м, 1H) 3,34-3,37 (м, 1H) 2,96-2,98 (м, 2H), 2,60-2,75 (м, 3H), 2,20-2,50 (м, 4H), 2,05-2,14 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 2H), 0,77-0,82 (м, 3H), 0,00-0,31 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,29 ~ -113,57.		

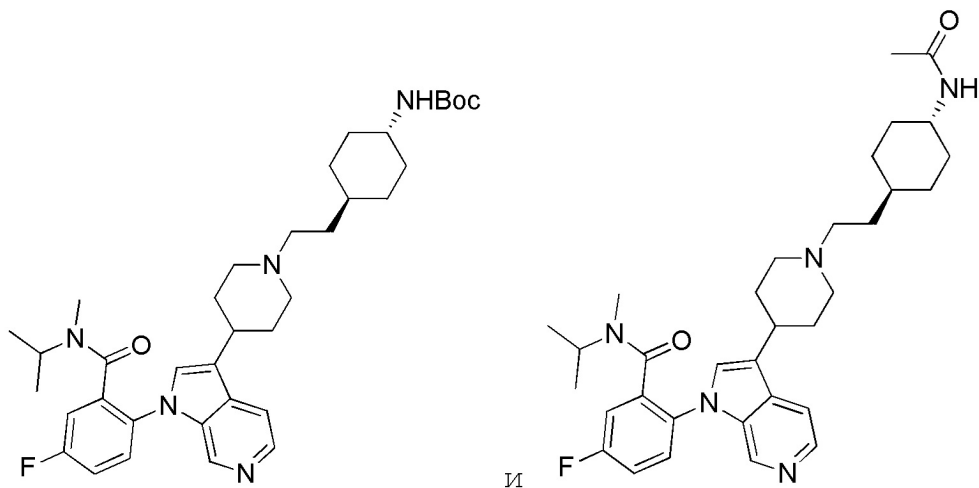
5	4		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 0,850; 493,4
10		¹ H ЯМР (CD3OD): δ м.д. 8,32-8,41 (м, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 7,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 3H), 4,22-4,29 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,15-3,40 (м, 3H), 2,65-2,90 (м, 3H), 2,23-2,46 (м, 3H), 2,10 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 3H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,00-1,15 (м, 2H), 0,75-0,90 (м, 2H), 0,00-0,33 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD3OD): δ м.д. -113,30 ~ -113,61.		
15	5		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	D; 0,834; 541,5
20		¹ H ЯМР (CD3OD): δ м.д. 8,32-8,41 (м, 1H), 7,95-7,98 (м, 1H), 7,54 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,35-7,50 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 6,81-6,91 (м, 3H), 4,24-4,27 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,86-2,89 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,65-2,75 (м, 3H), 2,23-2,46 (м, 3H), 2,05-2,11 (м, 2H), 1,83-1,86 (м, 2H), 1,65-1,74 (м, 2H), 0,79-0,84 (м, 3H), 0,01-0,31 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD3OD): δ м.д. -113,59 ~ -113,30.		
25	6		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (TFA соль)	F; 0,374; 507,4
30		¹ H ЯМР (CD3OD): δ м.д. 8,88-8,99 (м, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,10-8,18 (м, 1H), 7,74 (дд, J=8,4 4,8 Гц, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 3,90-4,00 (м, 2H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,85-4,00 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,25-2,40 (м, 2H), 2,05-2,25 (м, 2H), 1,60-1,78 (м, 5H), 1,25-1,40 (м, 2H), 0,50-1,20 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD3OD): δ м.д. -77,24, -110,46 ~ -110,66.		
40	7		2-(3-(1-(2-циано-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	D; 1,629; 549,2
45		¹ H ЯМР(CD3OD): δ м.д. 8,86-9,04 (м, 1H), 8,26-8,43 (м, 2H), 8,10-8,16 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70-7,76 (м, 1H), 7,58-7,65 (м, 1H), 7,44-7,56 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 4,35-4,55 (м, 2,5H), 3,65-3,75 (м, 2,5H), 3,38-3,46 (м, 1H), 3,24-3,31 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,30-2,39 (м, 2H), 1,98-2,18 (м, 2H), 0,52-1,17 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР(CD3OD): δ м.д. -110,57 ~ -110,40, -77,17.		

5 8		2-(3-((2-циано-1H-индол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	D; 1,665; 549,3
10	¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,49-8,65 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,58-7,70 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 5H), 7,21 (с, 1H), 4,44-4,50 (м, 0,5H), 3,72 (с, 2H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 2H), 2,80-2,99 (м, 1H), 2,42-2,69 (м, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H), 1,79-1,96 (м, 2H), 0,87-1,17 (м, 3H), 0,20-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,56 ~ -113,29.		
15 20		5-фтор-2-(3-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид	E; 0,919; 503,3
25	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,30-8,40 (м, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 7,53 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 5H), 6,80-6,90 (м, 2H), 4,21-4,28 (м, 0,5H) 3,34-3,39 (м, 2,5H) 2,60-2,85 (м, 3H), 2,23-2,45 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,55-1,75 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 3H), 0,00-0,35 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -117,59, -113,57 ~ -113,30, -76,95.		
30 35		2-(3-(1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	D; 0,964; 519,3
35	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,30-8,40 (м, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,53-7,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H), 7,10-7,25 (м, 7H), 4,22-4,28 (м, 0,5H) 3,34-3,38 (м, 2,5H) 2,68-2,83 (м, 3H), 2,22-2,45 (м, 3H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,75-1,85 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 3H), 0,00-0,35 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,58 ~ -113,29, -76,95.		
40 45		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	D; 0,804; 553,3
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,85-9,10 (м, 1H), 8,25-8,40 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,95 (м, 5H), 7,40-7,60 (м, 2H), 4,51		

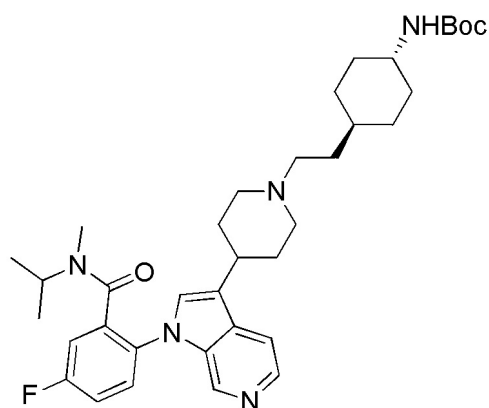
		(с, 2H), 3,60-3,80 (м, 3H), 3,30-3,55 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,25-2,45 (м, 2H), 2,00-2,25 (м, 2H), 0,50-1,40 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,51~-110,36, -77,34, -64,46.		
5	12		2-(3-(1-(4-цианобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	E; 0,889; 510,3
10		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,33-8,41 (м, 1H), 7,95-7,98 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 3H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,13-7,26 (м, 3H), 4,24-4,28 (м, 0,5H), 3,47 (с, 2H), 3,35-3,38 (м, 0,5H), 2,65-2,85 (м, 3H), 2,46 (с, 1,5H), 2,23 (с, 1,5H), 2,05-2,77 (м, 2H), 1,80-1,86 (м, 2H), 1,60-1,75 (м, 2H), 0,79-0,85 (м, 3H), 0,00-0,35 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,57 ~ -113,29.		
15	13		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	C; 1,863; 563,2
20		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,53-8,63 (с, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,75 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,60-7,69 (м, 3H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5 H), 3,72 (с, 3H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,00-3,05 (м, 2H), 2,85-2,97 (м, 1H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,75-1,95 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,21-0,52 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,26 ~ -113,52.		
25	14		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 0,731; 499,3
30		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,85-9,00 (м, 1 H), 8,45-8,50 (м, 1 H), 8,35-8,40 (м, 1 H), 8,15-8,25 (м, 1 H), 7,70-7,80 (м, 1 H), 7,60-7,70 (м, 1 H), 7,30-7,55 (м, 5 H), 4,50 (с, 2 H), 4,30-4,45 (м, 0,5 H), 3,65-3,75 (м, 2,5 H), 3,40-3,60 (м, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 2,55 (с, 3 H), 2,15-2,40 (м, 4 H), 0,55-1,20 (м, 6 H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -110,64 ~ -110,43.		
35	15		2-(3-(1-(2-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	F; 0,729; 519,2
40		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,85-9,0 (м, 1 H), 8,45-8,55 (м, 1 H), 8,35-8,40 (м, 1 H), 8,15-8,25 (м, 1 H), 7,85-7,95 (м, 1 H), 7,70-7,80 (м, 1 H), 7,60-7,75 (м, 1 H), 7,45-7,60 (м, 3 H), 7,40-7,50 (м, 1 H), 4,65 (с, 2 H), 4,30-4,45 (м, 0,5 H), 3,65-3,80 (м, 2,5 H), 3,40-3,60 (м, 3 H), 2,65 (с, 3 H), 2,20-2,45 (м, 4 H), 0,55-1,15 (м, 6 H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -110,72 ~ -110,53.		

5	16		2-(3-(1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	C; 1,513; 499,3
10		¹ H ЯМР(CD3OD): δ 8,53-8,62 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,55-7,70 (м, 1H), 7,35-7,36 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 4,43-4,50 (м, 0,5 H), 3,50-3,60 (м, 0,5 H), 3,04- 3,07 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 1H), 2,65-2,75 (м, 2H), 2,40-2,66 (м, 5H), 2,24-2,30 (м, 3H), 1,97-2,04 (м, 2H), 1,59-1,87 (м, 2H), 1,25-1,50 (м, 2H), 0,98-1,04 (м, 3H), 0,15-0,52 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD3OD): δ м.д.-83,84 ~ -83,32, -97,78 ~ -97,27, -113,52 ~ -113,25.		
15	17		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	C; 0,776; 409,3
20		¹ H ЯМР (CD3OD): δ м.д. 8,30-8,39 (м, 1H), 7,93-7,96 (м, 1H), 7,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 1H), 7,05-7,25 (м, 3H), 4,20-4,25 (м, 0,5H), 3,31-3,37 (м, 0,5H), 2,65-2,85 (м, 3H), 2,22-2,44 (м, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H) 1,55-1,75 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 3H), 0,02-0,30 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD3OD): δ м.д. -113,55 ~ -113,28.		

Примеры 18-18А. трет-бутил (транс-4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат (Пример 18А) и 2-(3-(1-(2-(транс-4-ацетициклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 18)

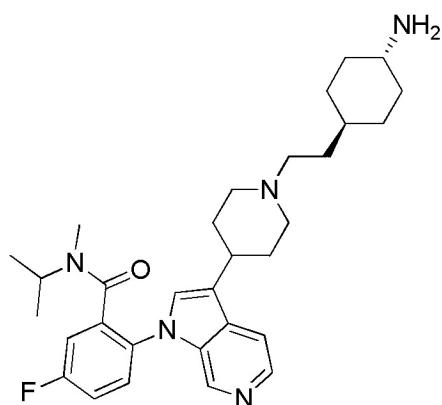


Стадия 1: трет-бутил (транс-4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат (Пример 18А)



Смесь 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 120 мг, 0,24 ммоль, HCl соль), Промежуточного соединения 23 (87 мг, 0,36 ммоль), Et₃N (121 мг, 0,17 мл, 1,2 ммоль) и NaBH₃CN (75 мг, 1,2 ммоль) в безводном MeOH (6 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к H₂O (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи CH₂Cl₂/MeOH=9/1) с получением трет-бутил (транс-4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (100 мг, 68% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС Метод E: R_t=0,836 мин; (M+H)⁺=620,5. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,52-8,61 (м, 1H), 8,14-8,18 (м, 1H), 7,74-7,75 (м, 1H), 7,60-7,7 (м, 1H), 7,30-7,45 (м, 3H), 4,40-4,49 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 1H), 2,85-3,25 (м, 5H), 2,40-2,66 (м, 5H), 2,15-2,25 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,75-1,95 (м, 6H), 1,40-1,60 (м, 10H), 0,95-1,35 (м, 7H), 0,20-0,55 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD) δ м.д. -117,52 ~ -113,25.

Стадия 2: 2-(3-(1-(2-(транс-4-аминоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



К смеси трет-бутил (транс-4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (60 мг, 0,1 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HCl-диоксан (1 мл, 4 N). Смесь перемешивали при 5-18°C в течение 1 часа. Образовалось белое твердое вещество. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(1-(2-(транс-4-аминоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-

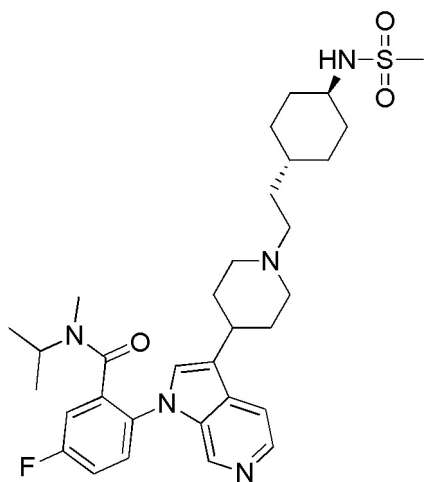
изопропил-N-метилбензамида, соли HCl, в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 60 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод В: $R_t=0,474$ мин; $(M+H)^+=520,2$

Стадия 3: 2-(3-(1-(2-(транс-4-ацетициклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 18)

К смеси 2-(3-(1-(2-(транс-4-аминоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (60 мг, 0,1 ммоль, HCl соль) и Et₃N (61 мг, 0,08 мл, 0,6 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли Ac₂O (20 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при 5-18°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением 2-(3-(1-(2-(транс-4-ацетициклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (TFA соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 13 мг (23%); ЖХМС Метод Е: $R_t=0,440$ мин; $(M+H)^+=562,5$.

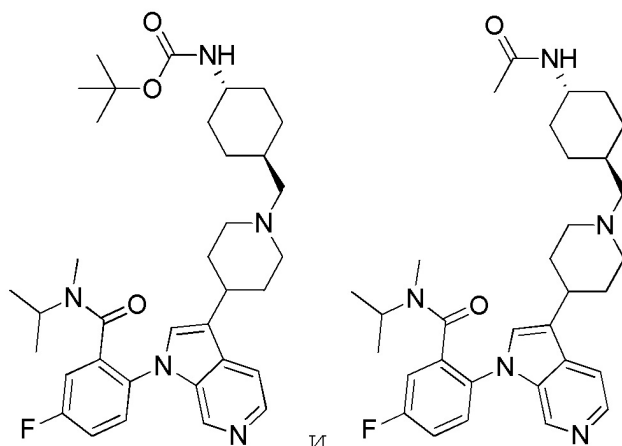
¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,90-9,00 (м, 1H), 8,30-8,40 (м, 2H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,6H), 3,70-3,80 (м, 2,6H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,05-2,40 (м, 4H), 1,70-2,00 (м, 10H), 0,50-1,50 (м, 10H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -110,66 ~ -110,48, -77,44 ~ -76,67.

Пример 19. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

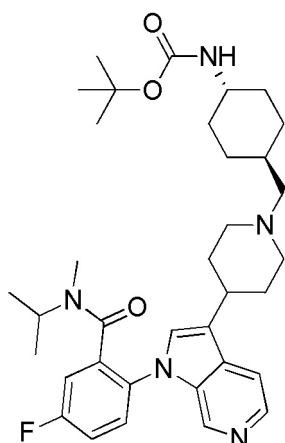


Раствор 2-(3-(1-(2-(транс-4-аминоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (Пример 18, Стадия 2, 34 мг, 0,065 ммоль, HCl соль), (MeSO₂)₂O (34 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (33 мг, 0,33 ммоль) в безводном DCM (20 мл) перемешивали при 3-16°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида) в виде белого твердого вещества. Выход: 12,3 мг (31%); ЖХМС Метод Е: $R_t=2,011$ мин; $(M+H)^+=598,3$ ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,54-8,63 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,76 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,35-7,37 (м, 1H), 4,37-4,51 (м, 0,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5 H), 3,11-3,20 (м, 3H), 2,60-3,00 (м, 6 H), 2,40-2,51 (м, 3H), 1,75-2,30 (м, 10H), 0,90-1,52 (м, 10H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ

Примеры 20-20А. трет-бутил (транс-4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)карбамат (Пример 20А) и 2-(3-(1-(1-(транс-4-ацетамидоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 20)

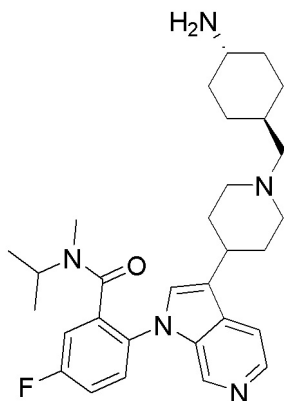


Стадия 1: трет-бутил ((1г,4г)-4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)карбамат (Пример 20А)



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 60 мг, 0,15 ммоль, гидрохлорид) и трет-бутил (транс-4-формилциклогексил)карбамата (35 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (2 мл, безводный) добавляли TEA (75 мг, 0,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 2-18°C в течение 20 мин, затем добавляли NaBH₃CN (29 мг, 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 2-18°C около 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением трет-бутил ((1г,4г)-4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)карбамата. Выход: 80 мг (88%); ЖХМС Метод Е: R_t=0,816 мин; (M+H)⁺=606,5. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,86-9,01 (м, 1 H), 8,25-8,39 (м, 2 H), 8,14 (д, J=11,6 Гц, 1 H), 7,74 (дд, J=8,4, 4,0 Гц, 1 H), 7,43-7,56 (м, 2 H), 4,35-4,45 (с, 1 H), 3,70-3,80 (м, 3 H), 3,35-3,50 (м, 2 H), 3,05-3,30 (м, 4 H), 2,55- 2,65 (м, 3 H), 2,05-2,40 (м, 5 H), 1,80-2,05 (м, 5 H), 1,44 (с, 6 H), 1,05-1,38 (м, 6 H), 0,55-0,95 (м, 5 H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д.-77,07, -110,41 ~ -110,60.

Стадия 2: 2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид

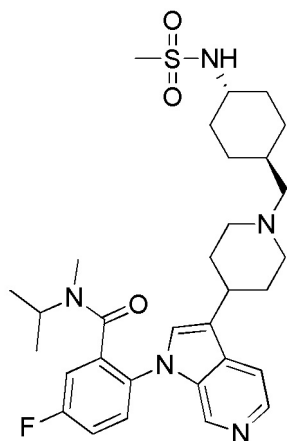


К раствору трет-бутил (транс-4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)карбамата (80 мг, 0,13 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl-диоксан (0,6 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 5-18°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного 2-(3-(1-((транс-4-аминоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (HCl соль), который непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Выход: 80 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод Е: $R_t=0,756$ мин; $(M+H)^+=506,5$

Стадия 3: 2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-ацетидамоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид (Пример 20)

К раствору 2-(3-(1-((транс-4-аминоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (80 мг, 0,16 ммоль, HCl соль) в DCM (2 мл, безводный) добавляли пиридин (101 мг, 1,28 ммоль) и As_2O (18 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением 2-(3-(1-((транс-4-ацетидамоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (TFA соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 15 мг (17%); ЖХМС Метод Е: $R_t=0,849$ мин; $(M+H)^+=548,4$. 1H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,85-9,04 (м, 1H), 8,30-8,40 (м, 2H), 8,10-8,21 (м, 1H), 7,76 (дд, $J=8,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,43-7,58 (м, 2H), 4,33-4,45 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 2H), 3,55-3,70 (м, 1H), 3,40-3,50 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 2H), 3,10 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,58-2,68 (м, 3H), 2,12-2,40 (м, 4H), 1,87-2,04 (м, 8H), 1,07-1,40 (м, 6H), 0,49-1,01 (м, 4H). ^{19}F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -76,92, -110,45 ~ 110,63.

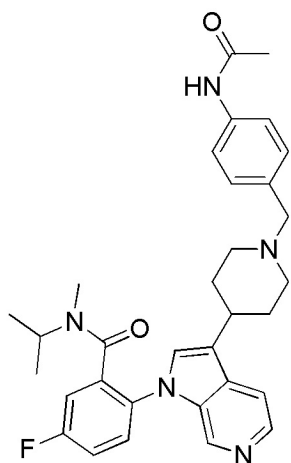
Пример 21. 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамид



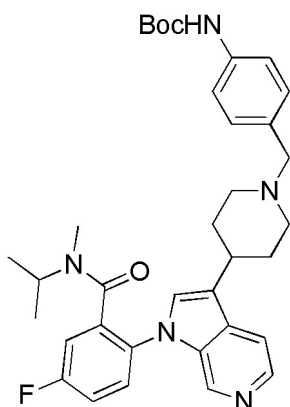
К смеси 2-(3-(1-((транс-4-аминоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (Пример 20, Стадия 2, 85 мг,
0,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли Et_3N (86 мг, 0,85 ммоль), $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ (89 мг, 0,51
ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь затем
концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ОФ-
ВЭЖХ в щелочной среде, Метод Г, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-
(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 38,3 мг (27%);

ЖХМС Метод Е: $R_t=0,859$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=584,4$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,30-8,41 (м, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,54 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H), 7,13-7,23 (м, 3H), 4,24-4,27 (м, 0,5H), 3,35-3,38 (м, 0,5H), 2,95-3,00 (м, 1H), 2,80-2,90 (м, 2H), 2,60-2,75 (м, 4H), 2,23-2,46 (м, 3H), 1,90-2,10 (м, 2H) 1,90-2,00 (м, 2H) 1,75-1,85 (м, 4H), 1,55-1,75 (д, $J=13,2$ Гц, 4H), 1,25-1,35 (м, 1H), 1,05-1,15 (м, 2H), 0,75-0,90 (м, 5H), 0,00-0,35 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,59 ~ -113,32.

Пример 22. 2-(3-(1-(4-ацетидабензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

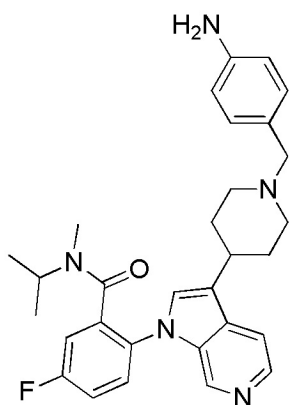


Стадия 1: трет-бутил (4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)карбамат



Раствор 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 200 мг, 0,51 ммоль, HCl соль), трет-бутил (4-формилфенил)карбамата (244 мг, 1,01 ммоль) и Et₃N (258 мг, 2,55 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaBH₃CN (128 мг, 2,04 ммоль) и затем перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=1/0 до 10/1) с получением трет-бутил (4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)карбамата в виде желтого масла. Выход: 110 мг (36%); ЖХМС Метод В: R_t=0,615 мин; (M+H)⁺=600,1

Стадия 2: 2-(3-(1-(4-аминобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



К раствору трет-бутил (4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)карбамата (110 мг, 0,18 ммоль) в безводном DCM (20 мл) добавляли раствор HCl-диоксан (4 мл, 4 N) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(1-(4-аминобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 91 мг (100%, неочищенный продукт).

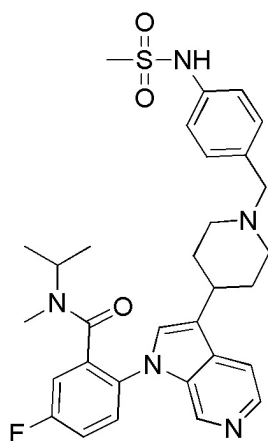
Стадия 3: 2-(3-(1-(4-ацетамидобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

Раствор 2-(3-(1-(4-аминобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (41 мг, 0,082 ммоль, HCl соль), Ac₂O (25 мг, 0,25 ммоль) и пиридина (32 мг, 0,41 ммоль) в безводном DCM (20 мл) перемешивали при 2-

15°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод D, с получением 2-(3-(1-(4-ацетамидобензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-

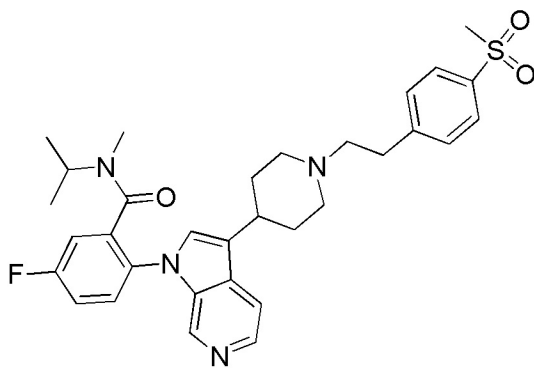
изопропил-N-метилбензамида. ЖХМС Метод E: $R_t=1,806$ мин; $(M+H)^+=542,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,53-8,62 (м, 1H), 8,19 (дд, $J=5,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,33-7,36 (м, 3H), 4,45-4,48 (м, 0,5H), 3,61 (с, 2H), 3,50-3,60 (м, 0,6H), 3,06-3,09 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,40-2,60 (м, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,00-2,07 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,22-0,52 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -111,27 ~ -113,55.

Пример 23. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонамидо)бензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

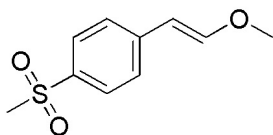


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 22. Метансульфоновый ангидрид использовали вместо уксусного ангидрида на стадии 3. ЖХМС Метод D: $R_t=1,749$ мин; $(M+H)^+=578,2$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,54-8,63 (м, 1H), 8,18 (дд, $J=5,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,34-7,45 (м, 5H), 7,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,62 (с, 2H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 3,06-3,09 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,90-2,95 (м, 1H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,25-2,35 (м, 2H), 2,00-2,07 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,22-0,60 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,24 ~ -113,53.

Пример 24. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Стадия 1: 1-(2-метоксивинил)-4-(метилсульфонил)бензол

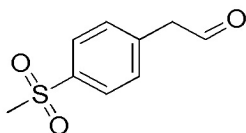


5

К раствору $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ (1,9 г, 5,43 ммоль) в безводном THF (40 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,2 мл, 5,43 ммоль, 2,5 моль/л в гексане) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . Через 30 минут добавляли по каплям 4-(метилсульфонил)бензальдегид (500 мг, 2,71 ммоль), растворенный в безводном THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и давали нагреться до $7\text{--}22^\circ\text{C}$ в течение 18 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Смесь разбавляли H_2O (40 мл), экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc =10/1 до 1/1) с получением 1-(2-метоксивинил)-4-(метилсульфонил)бензола (чистота около 90%, E & Z смесь, соотношение 1/1) в виде желтого твердого вещества. Выход: 200 мг (35%); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д. 7,80–7,85 (м, 4H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,04 (с, 6H).

20

Стадия 2: 2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетальдегид

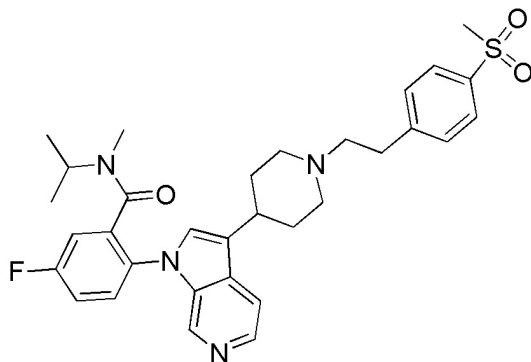


25

К раствору 1-(2-метоксивинил)-4-(метилсульфонил)бензола (200 мг, 0,94 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли водный раствор HCl (5 мл, 3N). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетальдегида (150 мг, 80%, неочищенн.) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 150 мг (80%, неочищенный продукт);

35

Стадия 3: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)фенил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



40

45

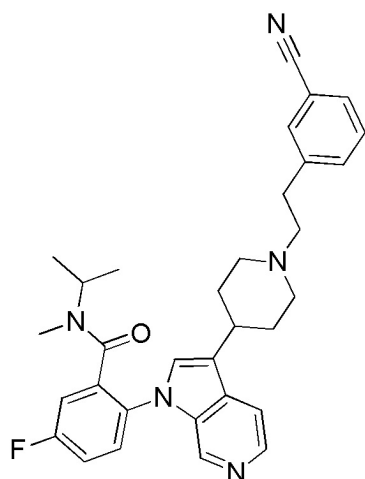
Раствор 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 50 мг, 0,13 ммоль, HCl соль), 2-(4-

(метилсульфонил)фенил)ацетальдегида (50 мг, 0,25 ммоль, неочищенн.) и Et₃N (64 мг, 0,63 ммоль) в безводном MeOH (20 мл) перемешивали при 3-17°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH₃CN (33 мг, 0,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 20,0 мг (27%); ЖХМС Метод E: R_t=1,874 мин; (M+H)⁺=577,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,20 (дд, J=5,6, 8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,63-7,70 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,34-7,37 (м, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,58-4,47 (м, 0,5H), 3,15-3,23 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,90-3,05 (м, 3H), 2,70-2,76 (м, 2H), 2,40-2,65 (м, 3H), 2,32-2,38 (м, 2H), 2,05-2,14 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 0,96-1,10 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H).

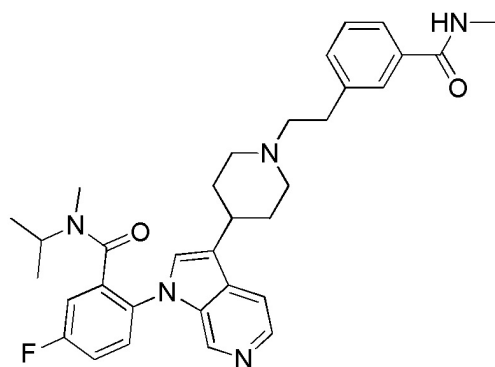
¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,25 ~ 113,53.

Пример 25. 2-(3-(1-(3-цианофенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

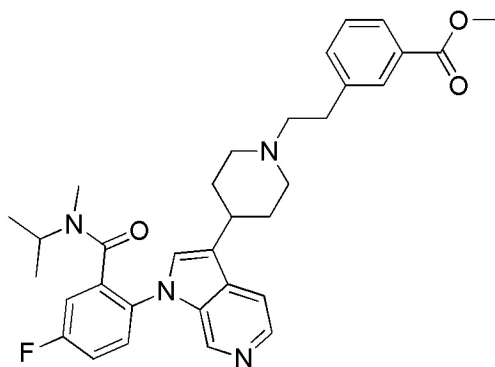


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с способами, описанными в Примере 24, исходя из 3-цианобензальдегида. ЖХМС Метод E: R_t=0,716 мин; (M+H)⁺=524,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,85-8,90 (м, 1H), 8,15-8,45 (м, 3H), 7,43-7,77 (м, 7H), 4,37 (с, 1H), 3,36-3,84 (м, 8H), 2,22-2,63 (м, 7H), 0,53-1,11 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -110,49 ~ -110,67.

Пример 26. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(3-(метилкарбамоил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

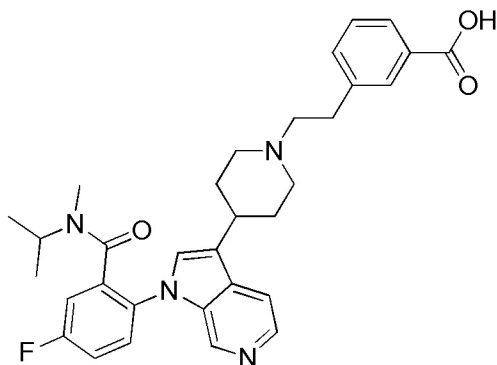


Стадия 1: метил 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)бензоат



К смеси 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 100 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Et₃N (126 мг, 1,25 ммоль) и перемешивали при 7-19°C в течение 10 мин. Метил 3-(2-оксоэтил)бензоат (90 мг, 0,51 ммоль), который был получен из метил 4-формилбензоата способом, аналогичным Стадиям 1-2 Примера 24, добавляли к указанной выше смеси с последующим добавлением NaBH₃CN (62 мг, 1,00 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с последующим нагреванием в атмосфере N₂ при 70°C в течение 17 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=10/1) с получением метил 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)бензоата в виде белого масла. Выход: 135 мг (95%); ЖХМС Метод E: R_t=0,585 мин; (M+H)⁺=557,1

Стадия 2: 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)бензойная кислота



К смеси метил 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)бензоата (50 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% раствор NaOH (2 мл). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с последующим нагреванием в атмосфере N₂ при 8-18°C в течение 17 часов. Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл × 3). К водному раствору добавляли 1N HCl для доведения до pH=3-4. Водный раствор затем экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-

ил)пиперидин-1-ил)этил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества. Выход: 49 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод E: $R_t=0,578$ мин; $(M+H)^+=543,0$

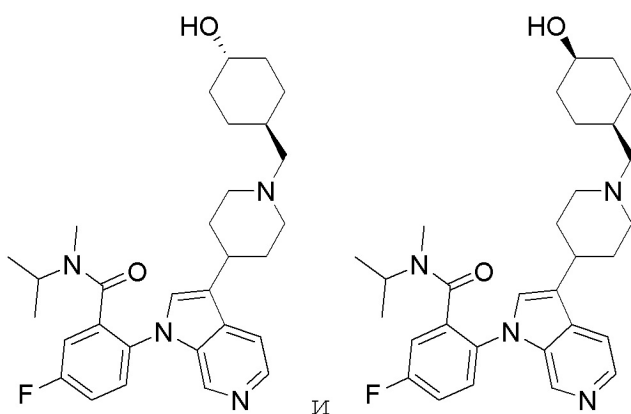
Стадия 3: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(3-метилкарбамоил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

К смеси 3-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)бензойной кислоты (49 мг, 0,09 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли HATU (103 мг, 0,27 ммоль), MeNH₂ в THF (0,23 мл, 0,45 ммоль) и Et₃N (36 мг, 0,36 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с

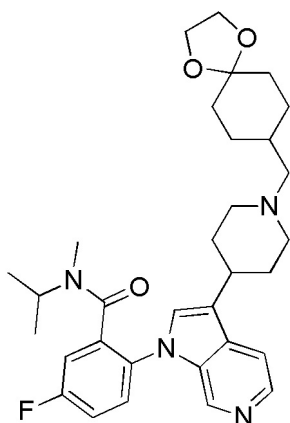
последующим нагреванием в атмосфере N₂ при 11-18°C в течение 2 часов. Смесь затем экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл × 3) и объединенные органические слои промывали водой (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(3-(метилкарбамоил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. ЖХМС Метод E:

$R_t=0,873$ мин; $(M+H)^+=556,4$. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,55-8,64 (м, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 7,65-7,79 (м, 4H), 7,35-7,50 (м, 5H), 4,47-4,64 (м, 0,5H), 3,54-3,62 (м, 0,5H), 3,19-3,26 (м, 2H) 2,94-3,04 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,75-2,84 (м, 2H), 2,47-2,69 (м, 3H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,11-2,15 (м, 2H), 1,91-1,96 (м, 2H), 0,90-1,09 (м, 3H), 0,12-0,59 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD) δ м.д. -113,23 ~ -113,50.

Примеры 27-27А. транс-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 27) и цис-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 27А)

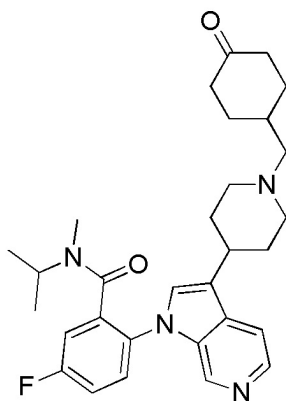


Стадия 1: 2-(3-(1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 100 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (3 мл, безводный) добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбальдегид (65 мг, 0,38 ммоль) и NaCNBH₃ (32 мг, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 6-10°C в атмосфере N₂ в течение 20 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ в щелочной среде, Метод D, с получением 2-(3-(1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (40 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. Выход: 40 мг (28%); ЖХМС Метод D: R_t=1,567 мин; (M+H)⁺=549,3.

Стадия 2: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((4-оксоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



К раствору 2-(3-(1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (40 мг, 0,073 ммоль) в THF (4 мл, безводный) добавляли водн. HCl (2 мл, 3 M в H₂O). Полученную смесь перемешивали при 40°C (температура масляной бани) в атмосфере N₂ в течение 20 часов. Реакционную смесь затем нейтрализовали водным раствором NaOH (2 N в H₂O) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((4-оксоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (25 мг, выход неочищенного продукта 68%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: *транс*-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид) и *цис*-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид)

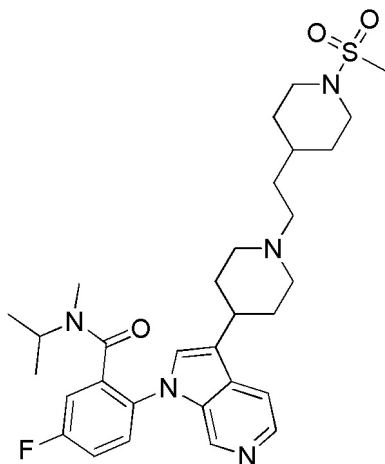
К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((4-оксоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (25 мг, 0,050 ммоль) в MeOH (3 мл, безводный) добавляли NaBH₄ (2,8 мг, 0,075 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем нейтрализовали 1N раствором HCl (0,5 мл). Реакционную смесь очищали препаративной

ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением *транс*-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида (TFA соль) и *цис*-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида (TFA соль), оба в виде бесцветного твердого вещества.

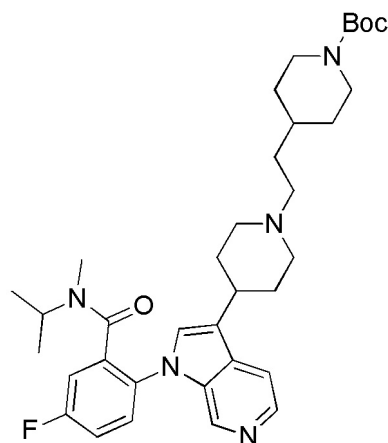
Пример 27 (*транс*-изомер): ЖХМС Метод D: R_t=1,254 мин; (M+H)⁺=507,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,81-9,12 (м, 1H), 8,32-8,42 (м, 2H), 8,14-8,18 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 7,43-7,57 (м, 2H), 4,33-4,44 (м, 0,5H), 3,68-3,84 (м, 2,5H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,22 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,08 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,59-2,67 (м, 3H), 2,15-2,38 (м, 4H), 1,87-2,07 (м, 5H), 1,30-1,40 (м, 2H), 1,08-1,26 (м, 4H), 0,51-1,05 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д. -110,67 ~ -110,48, -76,88.

Пример 27А (*цис*-изомер): ЖХМС Метод D: R_t=1,312 мин; (M+H)⁺=507,3, ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,90-8,99 (м, 1H), 8,33-8,38 (м, 2H), 8,12-8,18 (м, 1H), 7,74-7,78 (м, 1H), 7,46-7,58 (м, 2H), 4,40-4,42 (м, 0,5H), 3,95-4,01 (м, 0,5H), 3,60-3,80 (м, 2,0H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,15-3,30 (м, 4H), 3,11 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,56-2,69 (м, 3H), 2,09-2,45 (м, 5H), 1,74-2,08 (м, 3H), 1,53-1,69 (м, 4H), 0,34-1,32 (м, 7H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д. -110,71 ~ -110,51, -76,90.

Пример 28. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

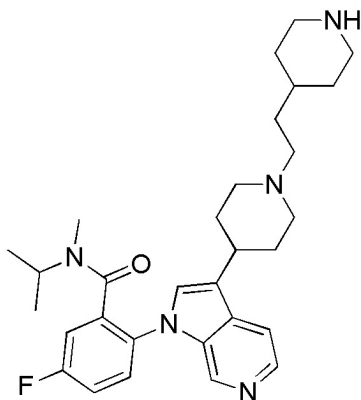


Стадия 1: трет-бутил 4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 120 мг, 0,28 ммоль, HCl соль), трет-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,42 ммоль, HCl соль) и NaBH₃CN (70 мг, 1,12 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток добавляли к H₂O (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=10/1) с получением трет-бутил 4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



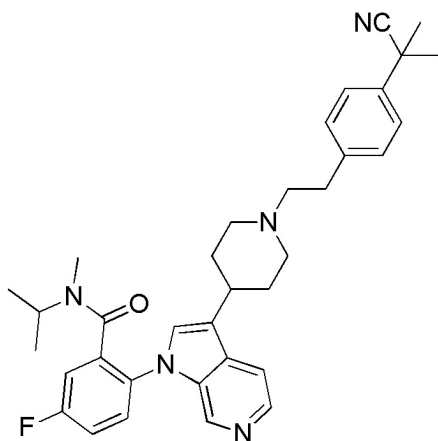
К смеси трет-бутил 4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,12 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 N) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (HCl соль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

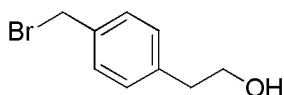
К смеси 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-

ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (70 мг неочищенн., 0,12 ммоль, HCl соль) и Et₃N (61 мг, 0,08 мл, 0,6 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли (MeSO₂)₂O (63 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при 6-20°C в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 14,6 мг (21%); ЖХМС Метод Е: R_t=0,878 мин; (M+H)⁺=584,4, 1H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,55-8,64 (м, 1H), 8,17-8,21 (м, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,35-7,46 (м, 3H), 4,46-4,50 (м, 0,5H), 3,71-3,74 (м, 2H), 3,56-3,58 (м, 0,5H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,90-3,05 (м, 1H), 2,83-2,85 (м, 3H), 2,70-2,80 (м, 2H), 2,68 (с, 1,5H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,45 (с, 1,5H), 2,20-2,30 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H), 1,40-1,60 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -115,84 ~ -113,23.

Пример 29. 2-(3-(1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

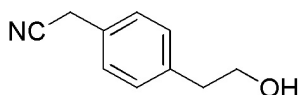


Стадия 1: 2-(4-(бромметил)фенил)этанол



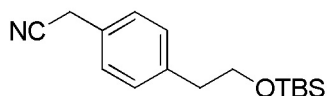
К раствору 2-(4-(бромметил)фенил)уксусной кислоты (3,2 г, 13,9 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли по каплям ВН₃-THF (20,7 мл, 20,7 ммоль, 1 М) при 0°C в течение 30 мин. После добавления смесь перемешивали при 9-20°C в течение 2 часов. Смесь добавляли по каплям в водн. раствор HCl (2 М, 30 мл) и перемешивали при 9-20°C в течение 20 мин. Смесь затем экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл × 2) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали на ISCO колонке (от 100% DCM до 5% MeOH в DCM) с получением 2-(4-(бромметил)фенил)этанола в виде белого твердого вещества. Выход: 3,1 г (100%); ¹H ЯМР(CDCl₃): δ м.д. 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,87 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,87 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,45 (шир.с, 1H).

Стадия 2: 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетонитрил



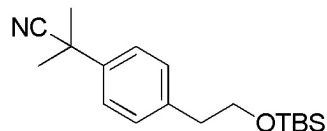
К раствору 2-(4-(бромметил)фенил)этанола (3,0 г, 13,8 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляли KCN (1,17 г, 18,0 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь затем выливали в трет-бутил метиловый эфир/NaHCO₃ (100 мл, 1/1) и перемешивали при 5-20°C в течение 20 мин. Органические слои отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетонитрила в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)ацетонитрил



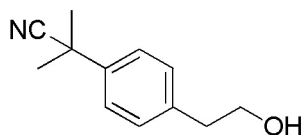
К раствору 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетонитрила (1,5 г, 9,3 ммоль) в безводном DMF (30 мл) добавляли TBSCl (1,68 г, 11,2 ммоль) и имидазол (1,26 г, 18,6 ммоль) и смесь перемешивали при 6-20°C в течение 6 часов. Смесь затем разбавляли при помощи EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали на ISCO колонке (от 100% петролейного эфира до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)ацетонитрила в виде бесцветного масла. Выход: 2,2 г (86%); ¹H ЯМР(CDCl₃): δ м.д. 7,24-7,29 (м, 4H), 3,82 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 4: 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-2-метилпропаннитрил



К раствору 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)ацетонитрила (1,3 г, 4,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли NaN (378 мг, 9,4 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли по каплям MeI (1,34 г, 9,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали для очистки на ISCO колонке (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-2-метилпропаннитрила в виде бесцветного масла. Выход: 750 мг (53%); ¹H ЯМР(CDCl₃): δ м.д. 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,82 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,73 (с, 6H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия 5: 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилпропаннитрил



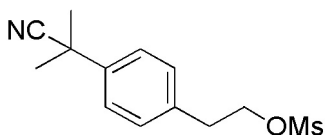
5

Раствор 2-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)ацетонитрила (750 мг, 2,5 ммоль) в растворе 1 М TBAF (раствор в THF, 3 мл) перемешивали при 2-17°C в течение 2 часов. Смесь затем гасили водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (10 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ с кислотной фазой (TFA), Метод А, с получением 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилпропаннитрила (TFA соль) в виде желтого масла. Выход: 150 мг (33%); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д. 7,41-7,44 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 2H), 3,90 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,06 (шир.с, 1H), 2,89 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,72 (с, 6H).

10

15

Стадия 6: 4-(2-цианопропан-2-ил)фенетилметансульфонат



20

К раствору 2-(4-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-метилпропаннитрила (80 мг, 0,42 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли Et_3N (85 мг, 0,84 ммоль) и MsCl (58 мг, 0,51 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (10 мл \times 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 4-(2-цианопропан-2-ил)фенетилметансульфоната в виде бесцветного масла. Выход: 70 мг (62%); ЖХМС Метод В: $R_t=0,727$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=285,0$.

25

30

Стадия 7: 2-(3-(1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

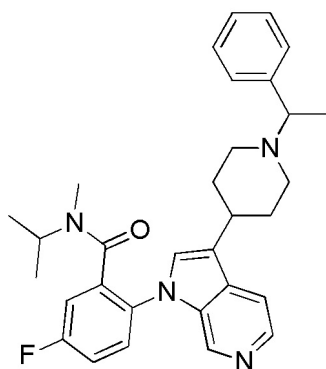
К раствору 4-(2-цианопропан-2-ил)фенетилметансульфоната (70 мг, 0,26 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)бензамид (Пример 63, Стадия 3, 52 мг, 0,13 ммоль), Et_3N (66 мг, 0,65 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Смесь затем разбавляли MeCN (3 мл) и очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ, Способ D, с получением 2-(3-(1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 1,2 мг (1%); ЖХМС Метод D: $R_t=1,747$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=556,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,83-9,91 (м, 1H), 8,34-8,39 (с, 1H), 8,30 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,44-7,57 (м, 4H), 7,40 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,42-3,50 (м, 3H), 3,10-3,20 (м, 2H), 2,57-2,66 (м, 3H), 2,38-2,41 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 3H), 1,72 (с, 6H), 1,30 (с, 3H), 1,02-1,18 (м, 2H), 0,55-0,95 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -76,94, -110,51.

35

40

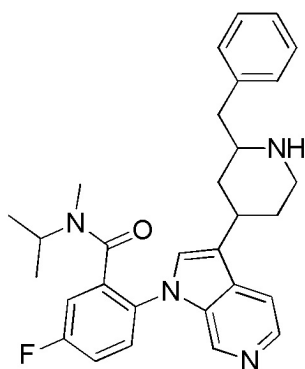
45

Пример 30. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

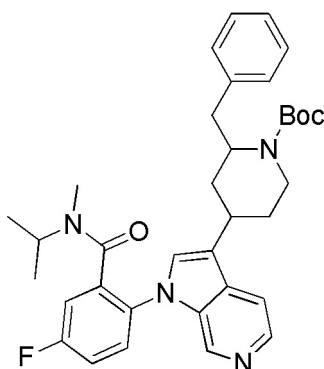


К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 50 мг, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (1-бромэтил)бензол (26 мг, 0,14 ммоль) и K_2CO_3 (36 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл \times 2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с кислотной фазой с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (HCl соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 10,9 мг (17%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод E: $R_t=0,743$ мин; $(M+H)^+=499,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,80-9,00 (м, 1H), 8,25-8,40 (м, 2H), 8,05-8,20 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 7H), 4,50-4,60 (м, 1H), 4,30-4,40 (м, 0,5H), 3,85-3,95 (м, 1H), 3,60-3,75 (м, 0,5H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,00-3,25 (м, 2H), 2,55-2,65 (м, 3H), 2,25-2,40 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 3H), 0,50-1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -110,68 ~ -110,50.

Пример 31. 2-(3-(2-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



Стадия 1: трет-бутил 2-бензил-4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

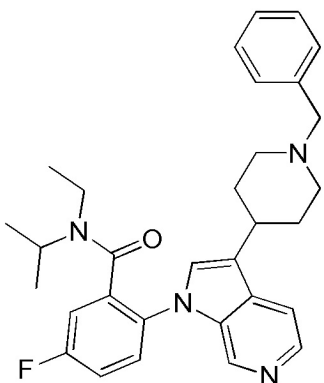


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для синтеза Промежуточного соединения 1, исходя из трет-бутил 2-бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС Метод В: $R_t=0,805$ мин; $(M+H)^+=585,1$.

Стадия 2: 2-(3-(2-бензилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

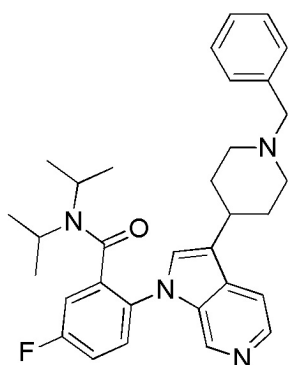
К раствору трет-бутил-2-бензил-4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,14 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl/диоксан (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем концентрировали и полученный остаток очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с кислотной фазой, Способ А, с получением 2-(3-(2-бензилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (HCl соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 31,1 мг (47%); ЖХМС Метод Е: $R_t=0,726$ мин; $(M+H)^+=485,3, 1H$ ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,85-9,05 (м, 1 Н), 8,15-8,40 (м, 3 Н), 7,70-7,80 (м, 1 Н), 7,50-7,60 (м, 7 Н), 4,30-4,40 (м, 0,5 Н), 3,80-4,00 (м, 1 Н), 3,55-3,80 (м, 2,5 Н), 2,95-3,30 (м, 2 Н), 2,60 (с, 3 Н), 2,10-2,45 (м, 3 Н), 1,80-2,10 (м, 2 Н), 1,40-1,20 (м, 6 Н). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -110,64 ~ -110,45 (м, 1F).

Пример 32. 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



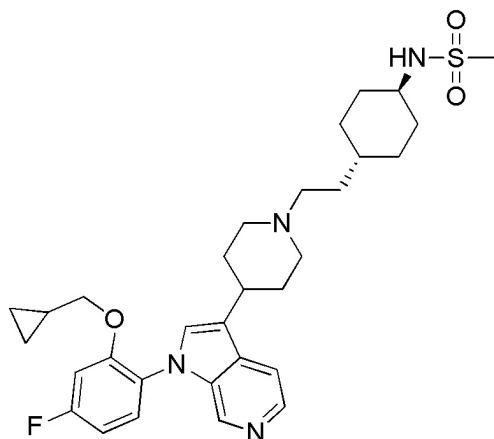
Указанное в заголовке соединение получали из Промежуточного соединения 7 в соответствии со способом, описанным в Примере 1. ЖХМС Метод D: $R_t=1,740$ мин; $(M+H)^+=499,3, 1H$ ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,53-8,57 (м, 1Н), 8,15-8,17 (м, 1Н), 7,70-7,75 (м, 1Н), 7,50-7,60 (м, 1Н), 7,25-7,45 (м, 8Н), 3,55-3,60 (м, 3Н), 3,35-3,45 (м, 1Н), 3,00-3,10 (м, 2Н), 2,90-2,94 (м, 2Н), 2,24 (т, $J=12,0$ Гц, 2Н), 1,95-2,04 (м, 2Н), 1,80-1,95 (м, 2Н), 0,95-1,05 (м, 3Н), 0,70-0,85 (м, 4Н), 0,25-0,35 (м, 2Н). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,26.

Пример 33. 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

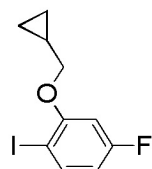


Указанное в заголовке соединение получали из Промежуточного соединения 8 в соответствии со способом, описанным в Примере 1. ЖХМС Метод D: $R_t=2,341$ мин; $(M+H)^+=5133$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,58 (с, 1H), 8,16 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=0,8$, 6,4 Гц, 1H), 7,55-7,74 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30-7,44 (м, 5H), 7,20-7,30 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,35-3,35 (м, 1H), 3,04-3,08 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 1H), 2,22-2,28 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 1,44 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 0,28 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,37.

Пример 34. N-(транс-4-(2-(4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)метансульфонамид



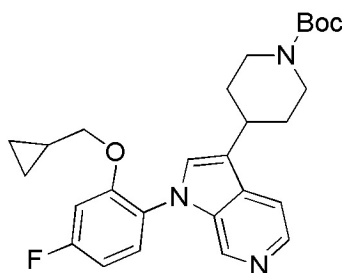
Стадия 1: 2-(циклопропилметокси)-4-фтор-1-иодбензол



Смесь 5-фтор-2-иодфенола (200 мг, 0,84 ммоль), (бромметил)циклопропана (227 мг, 1,68 ммоль) и K_2CO_3 (464 мг, 3,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром) с получением 2-(циклопропилметокси)-4-фтор-1-иодбензола в виде бесцветного масла. Выход: 220 мг

(90%); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д. 7,59-7,64 (м, 1H), 6,41-6,49 (м, 2H), 3,80 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,21-1,26 (м, 1H), 0,56-0,62 (м, 2H), 0,33-0,38 (м, 2H).

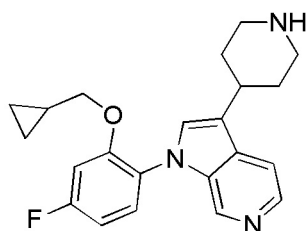
Стадия 2: трет-бутил 4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 1, Стадия 2, 150 мг, 0,5 ммоль), 2-(циклопропилметокси)-4-фтор-1-иодбензола (220 мг, 0,75 ммоль), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (28 мг, 0,2 ммоль), CuI (10 мг, 0,05 ммоль) и K_3PO_4 (317 мг, 1,5 ммоль) в безводном DMF (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали и затем добавляли к H_2O (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл).

Объединенные органические слои промывали H_2O (3×20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи EtOAc) с получением трет-бутил 4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 110 мг (36%); ЖХМС Метод E: $R_t=1,029$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=466,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 7,76-8,27 (м, 3H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,04-7,08 (м, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H), 4,22-4,26 (м, 2H), 3,90 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,01-3,16 (м, 3H), 2,09-2,13 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,04-1,07 (м, 1H), 0,42-0,46 (м, 2H), 0,17-0,22 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -112,46.

Стадия 3: 1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



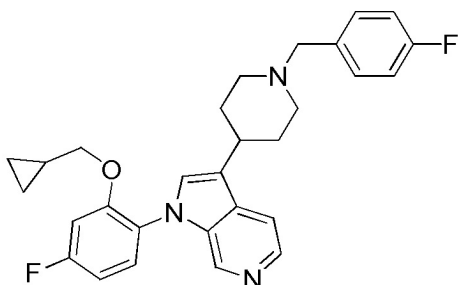
К смеси трет-бутил 4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли HCl-диоксан (2 мл) при охлаждении ледяной водой. Смесь дегазировали и продували при помощи N_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и подщелачивали до pH=10-12 10% раствором NaOH и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-

(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 70 мг (98%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод В: $R_t=0,573$ мин; $(M+H)^+=366,0$

Стадия 4: N-(транс-4-(2-(4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)метансульфонамид

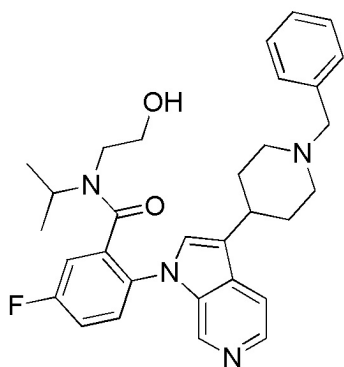
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для стадий 2 и 3 Примера 28. ЖХМС Метод D: $R_t=2,395$ мин; $(M+H)^+=569,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,38 (с, 1H), 8,14 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,06 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,85-6,91 (м, 1H), 3,90 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,10-3,19 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,25-2,40 (м, 2H), 2,13-2,16 (м, 2H), 2,04-2,07 (м, 2H), 1,92-1,99 (м, 2H), 1,85-1,88 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,20-1,40 (м, 4H), 1,04-1,17 (м, 3H), 0,40-0,45 (м, 2H), 0,10-0,18 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -112,01.

Пример 35. 1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин

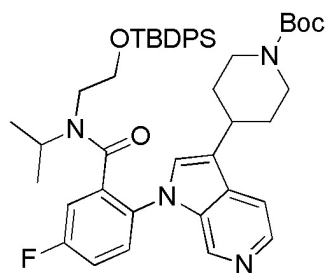


К смеси 1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (Пример 34, Стадия 3, 25 мг, 0,06 ммоль, HCl соль) в MeOH (4 мл) добавляли 4-фторбензальдегид (17 мг, 0,14 ммоль) и $NaBH_3CN$ (17 мг, 0,28 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 70°C в течение 17 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод D, с получением 1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина в виде белого твердого вещества. Выход: 5,6 мг (18%); ЖХМС Метод Е: $R_t=0,999$ мин; $(M+H)^+=474,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,13 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,73-7,74 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 4H), 7,04-7,12 (м, 3H), 6,86-6,90 (м, 1H), 3,89 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,00-3,09 (м, 2H), 2,90-2,99 (м, 1H), 2,25-2,32 (м, 2H), 2,05-2,11 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 2H), 0,95-1,06 (м, 1H), 0,40-0,46 (м, 2H), 0,15-0,20 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -117,53, -112,06.

Пример 36. 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропилбензамид



Стадия 1. трет-бутил 4-(1-(2-((2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

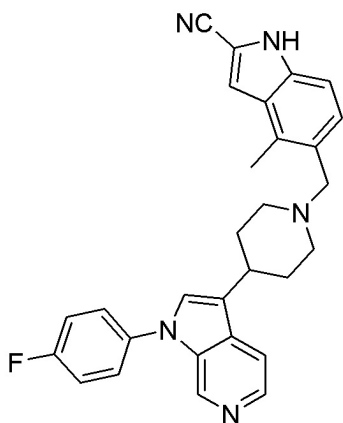


Смесь 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (Промежуточное соединение 1, Стадия 3, 100 мг, 0,23 ммоль), N-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)пропан-2-амин (синтезированного способом, описанным в *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(11), 2179-2187; 2013) (120 мг, 0,35 ммоль), HATU (133 мг, 0,35 ммоль) и Et₃N (116 мг, 0,16 мл, 1,15 ммоль) в безводном DMF (8 мл) перемешивали 10-15°C в течение 18 часов. Смесь добавляли к H₂O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3 × 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя этилацетатом) с получением трет-бутил 4-(1-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)(изопропил)карбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. Выход: 150 мг (86%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод В: R_t=0,883 мин; (M+H)⁺=763,3.

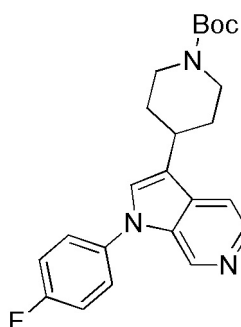
Стадия 2: 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропилбензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для стадии 2 Примера 1, с получением 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропилбензида. ЖХМС Метод Е: R_t=0,875 мин; (M+H)⁺=515,4. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,88-8,96 (м, 1H), 8,15-8,38 (м, 3H), 7,48-7,75 (м, 8H), 4,43 (с, 2H), 3,41-3,84 (м, 5H), 2,90-3,29 (м, 5H), 2,30-2,39 (м, 2H), 2,00-2,18 (м, 2H), 0,50-1,15 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -77,43 ~ -76,65, -110,86 ~ -110,48.

Пример 37. 5-((4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил



Стадия 1. трет-бутил 4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 1, Стадия 2, 200 мг, 0,66 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (85 мг, 1,32 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (240 мг, 1,32 ммоль) и Et_3N (134 мг, 1,32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали на ISCO колонке (100% DCM до 15% MeOH в DCM) с получением трет-бутил 4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла. Выход: 100 мг (38%); ЖХМС Метод В: $R_t=0,739$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=396,1$.

Стадия 2. 5-((4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил

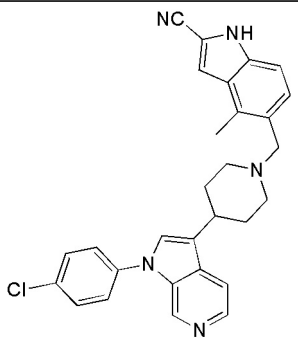
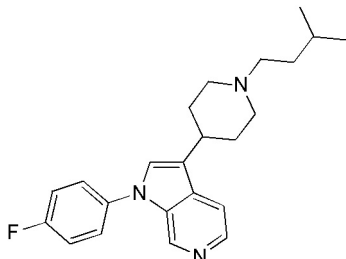
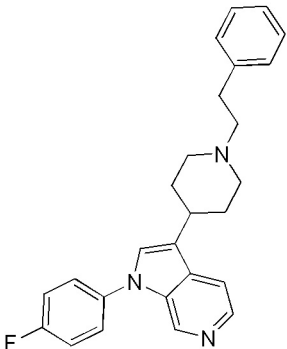
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с способами, описанными для стадий 1 & 2 Примера 1, используя 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил, с получением 5-((4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила. ЖХМС Метод F: $R_t=0,764$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=464,3$.

^1H ЯМР(CD_3OD): δ м.д. 9,06 (с, 1H), 8,34 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=8,0$ 5,6 Гц, 2H), 7,49 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 4H), 4,58 (с, 2H), 3,72 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,35-3,50 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,37 (д, $J=15,2$ Гц, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H). ^{19}F ЯМР(CD_3OD): δ м.д. -77,04, -113,78.

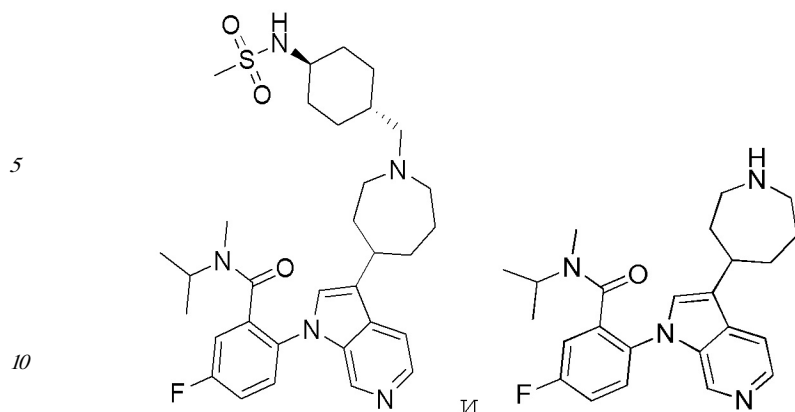
Примеры 38-40.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 37.

Таблица 4

№	Структурная формула	Название	Метод ЖХ-МС; Rt= мин; [M+H] ⁺
	Данные ЯМР		
38		5-((4-(1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил	F; 2,212; 480,2
	¹ H ЯМР(DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 12,27 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 6H), 7,44 (с, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,81-2,93 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,14-2,17 (м, 2H), 1,93-1,96 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H).		
39		1-(4-фторфенил)-3-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин	F; 1,335; 366,2
	¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,70 (с, 1H), 8,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,54-7,59 (м, 3H), 7,30-7,34 (м, 2H), 3,10 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,90-2,92 (м, 1H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,03-2,04 (м, 2H), 1,90-1,92 (м, 2H), 1,58-1,60 (м, 1H), 1,46-1,50 (м, 2H), 0,95 (д, J=1,6 Гц, 6H). ¹ F ЯМР(DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. -115,54.		
40		1-(4-фторфенил)-3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин	E; 1,138; 400,2
	¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,71 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,57-7,60 (м, 3H), 7,19-7,33 (м, 7H), 3,19 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,95-3,00 (м, 1H), 2,86-2,88 (м, 2H), 2,67-2,71 (м, 2H), 2,31-2,34 (м, 2H), 2,09-2,11 (м, 2H), 1,93-1,96 (м, 2H). ¹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -116,51.		

Примеры 41-41А. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(((1R,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид и 2-(3-(азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 41А)



Стадия 1: 2-(3-(азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Пример 41А)

15 К смеси трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)азепан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 14, 40 мг, 0,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл, безводный) добавляли HCl-MeOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов с получением 2-(3-(азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (TFA соль) в виде желтого масла. Выход: 4,5 мг (16%); ЖХМС Метод D: $R_t=0,961$ мин; $(M+H)^+=409,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ 8,85-9,00 (м, 1H), 8,25-8,35 (м, 2H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,65-7,80 (м, 1H), 7,35-7,65 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 0,5H), 3,60-3,75 (м, 0,5H), 3,30-3,50 (м, 5H), 2,55-2,65 (м, 3H), 1,80-2,35 (м, 6H), 0,25-1,25 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ -76,94, -110,63.

25

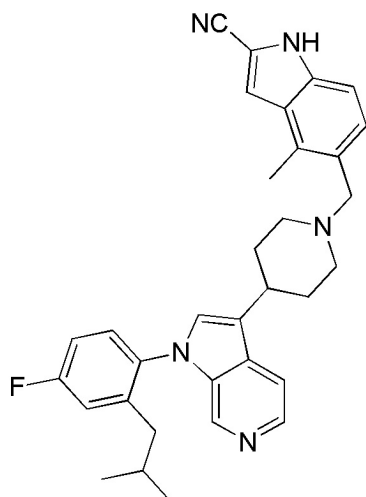
Стадия 2: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Пример 41)

К раствору 2-(3-(азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (20 мг, 0,04 ммоль, неочищенн.) и N-(транс-4-формилциклогексил)метансульфонамида (Промежуточное соединение 21, 8 мг, 0,04 ммоль) в безводном MeOH (3 мл) добавляли NaBH_3CN (10 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23-28°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 6,9 мг (30%); ЖХМС Метод D: $R_t=2,153$ мин; $(M+H)^+=598,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,45-3,60 (м, 0,5H), 3,10-3,25 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,75-2,90 (м, 4H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,39 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,75-2,20 (м, 10H), 1,40-1,55 (м, 1H), 1,20-1,35 (м, 2H), 1,05-1,15 (м, 3H), 0,90-1,00 (м, 2H), 0,10-0,65 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ -113,46.

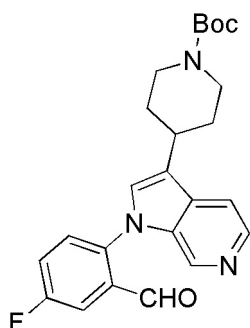
40

Пример 42. 5-((4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил

45

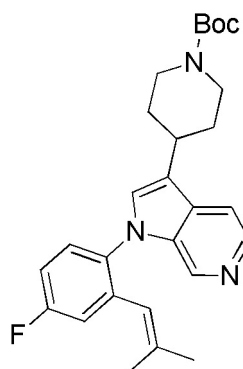


Стадия 1: трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-формилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



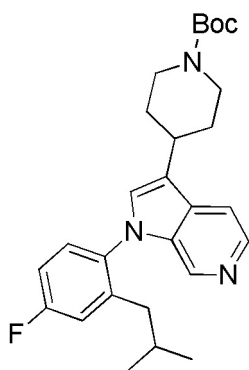
Смесь трет-бутил 4-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 1, Стадия 2, 400 мг, 1,33 ммоль), 2,5-дифторбензальдегида (378 мг, 2,66 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,73 г, 5,32 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc =1/1) с получением трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-формилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 320 мг (51%); ЖХМС Метод С: R_t =0,662 мин; $(\text{M}+\text{H})^+=423,9$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ м.д. 9,51 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,29 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 4,20-4,23 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 4H), 1,97-2,02 (м, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К смеси изопропилтрифенилфосфоний иодида (450 мг, 1,04 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавляли *n*-BuLi (0,42 мл, 1,04 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-формилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,52 ммоль) в безводном THF (5 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) при -30°C и концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Остаток затем экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc=1/1) с получением трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 200 мг (70%); ЖХМС Метод D: $R_t=0,726$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=450,1$.

Стадия 3: трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) и безводного Pd-C (20 мг, 10%) в MeOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере H_2 (15 ф/дюйм² (1,065 кг/см²)). Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 100%, неочищенный продукт) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 60 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод C: $R_t=0,740$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=452,1$.

Стадия 4. 5-((4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)

пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным для стадий 1 & 2 Примера 1, используя 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил, с

получением 5-((4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)

пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила. ЖХМС Метод E: $R_t=1,782$

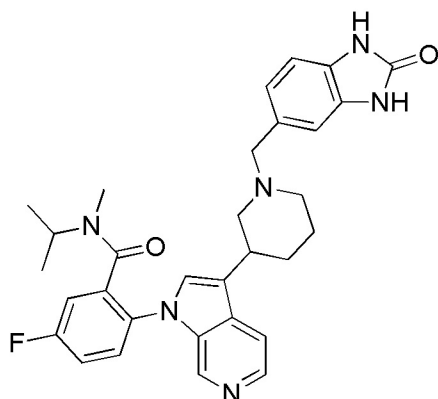
мин; $(M+H)^+=520,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,11-8,19 (м, 2H), 7,74 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,12-

7,35 (м, 7H), 3,67 (с, 2H), 3,06-3,09 (м, 2H), 2,92-2,98 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,28-2,34 (м, 3H),

2,01-2,10 (м, 3H), 1,84-1,91 (м, 2H), 1,16-1,48 (м, 1H), 0,62-0,66 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD):

δ м.д. -113,87 ~ -116,24.

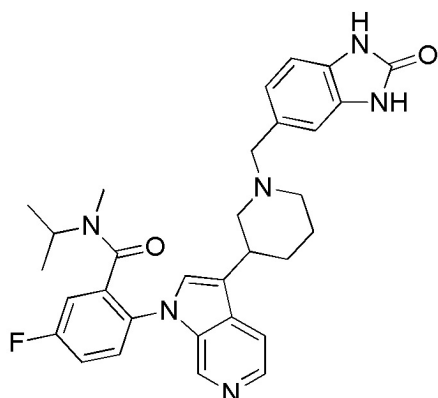
Пример 43. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (смесь изомеров)



Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде смеси изомеров из Промежуточного соединения 2 в соответствии с способами, описанными в Примере 1. На стадии 2 использовали 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид.

ЖХМС Метод C: $R_t=0,762$ мин; $(M+H)^+=541,3$.

Примеры 43А-43В. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомеры 1-2)



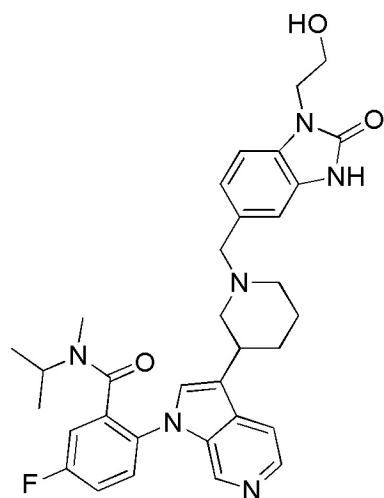
Соединение Примера 43 разделяли при помощи СФХ, метод А, с получением двух изомеров 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида.

Изомер 1: ЖХМС Метод D: $R_t=0,998$ мин; $(M+H)^+=541,2$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,53-8,62 (м, 1H), 8,12-8,19 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,34-7,50 (м, 3H), 6,95-7,15 (м, 3H),

4,30-4,40 (м, 0,5H), 3,52-3,70 (м, 2,5H), 2,85-3,30 (м, 3H), 2,30-2,60 (м, 3H), 2,05-2,25 (м, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,45-1,65 (м, 1H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,45 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,43 ~ -113,08.

Изомер 2: ЖХМС Метод D: $R_t=0,966$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=541,2$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,53-8,62 (м, 1H), 8,12-8,19 (м, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,34-7,50 (м, 3H), 6,95-7,15 (м, 3H), 4,30-4,40 (м, 0,5H), 3,52-3,70 (м, 2,5H), 2,85-3,30 (м, 3H), 2,30-2,60 (м, 3H), 2,05-2,25 (м, 3H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,45-1,65 (м, 1H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,45 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,42 ~ -113,07.

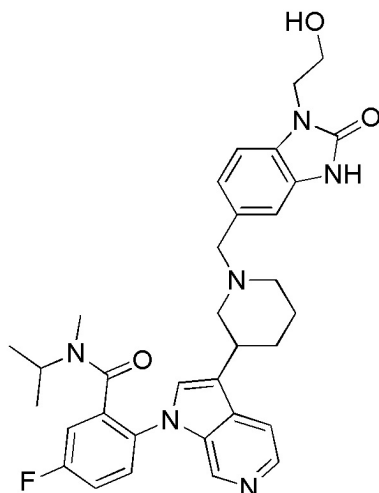
Пример 44. 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (смесь изомеров)



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида, полученного путем снятия защиты кислоты Промежуточного соединения 2 (8,4 г, 21,29 ммоль, неочищенн., HCl соль) в MeOH (250 мл) добавляли Et_3N (6,5 г, 63,87 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут добавляли поочередно смесь 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида и 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиата (Промежуточные соединения 24-24А, 8,8 г, 42,58 ммоль) и NaBH_3CN (2,7 г, 42,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C (температура масляной бани) в атмосфере N_2 в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток разбавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×300 мл). Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30:1$ до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=6/1$, содержащий 1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) с получением 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида в виде желтого твердого вещества. Выход: 6,5 г (52%); ЖХМС Метод В: $R_t=0,566$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=585,2$.

Примеры 44А-44В. 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]

имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (Изомеры 1-2)



Соединение Примера 44 далее очищали при помощи СФХ, метод А, с получением двух изомеров 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]

имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида.

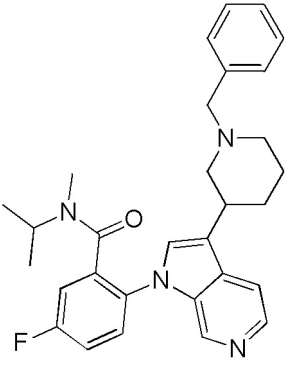
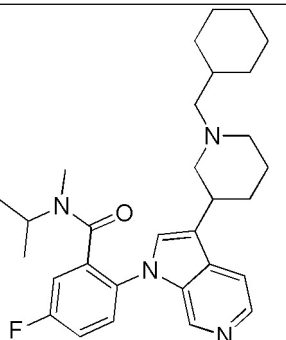
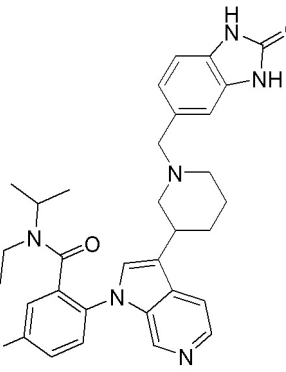
Изомер 1: ЖХМС Метод D: $R_t=1,644$ мин; $(M+H)^+=585,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,55-8,62 (м, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 2H), 7,34-7,45 (м, 3H), 7,10-7,15 (м, 3H), 4,35-4,40 (м, 0,5H), 3,95-4,00 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 2H), 3,52-3,70 (м, 2,5H), 2,85-3,30 (м, 3H), 2,25-2,60 (м, 3H), 2,05-2,25 (м, 3H), 1,45-1,90 (м, 3H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,45 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,34 ~ -113,00.

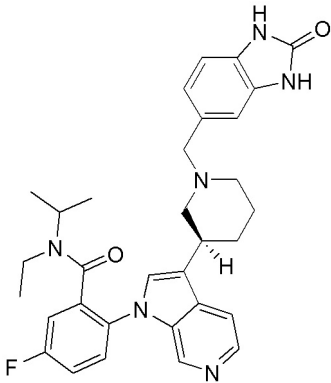
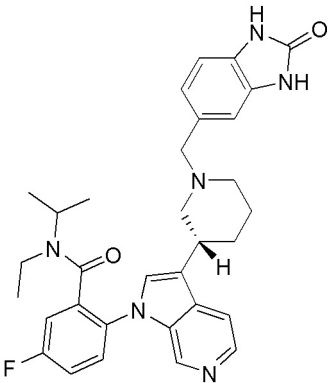
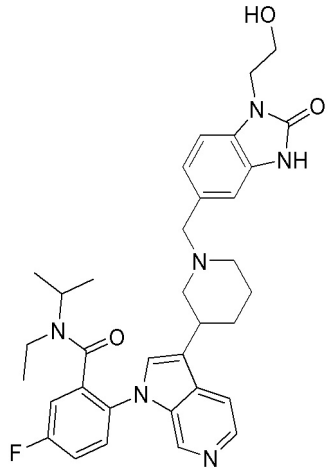
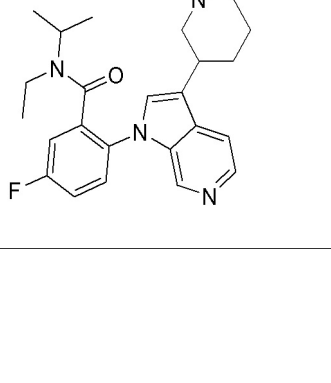
Изомер 2: ЖХМС Метод B: $R_t=1,638$ мин; $(M+H)^+=585,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,55-8,62 (м, 1H), 8,12-8,18 (м, 1H), 7,63-7,69 (м, 2H), 7,34-7,45 (м, 3H), 7,10-7,15 (м, 3H), 4,35-4,40 (м, 0,5H), 3,95-4,00 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 2H), 3,52-3,70 (м, 2,5H), 2,85-3,30 (м, 3H), 2,25-2,60 (м, 3H), 2,05-2,25 (м, 3H), 1,45-1,90 (м, 3H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,45 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,41 ~ -113,08.

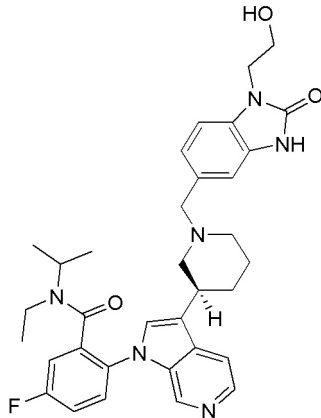
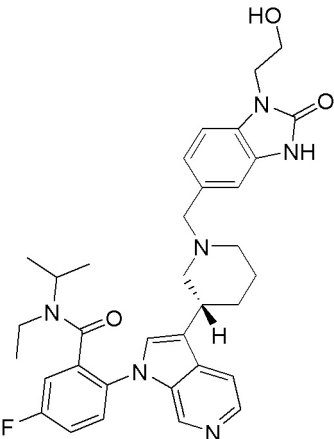
Примеры 45-50.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным для Примера 1, стадии 1 и 2, исходя из Промежуточного соединения 2 и подходящих исходных веществ.

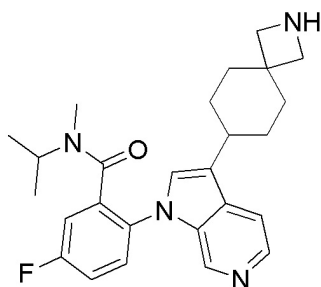
Таблица 5			
Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХ-МС; Rt=мин; [M+H] ⁺

<p>5</p> <p>10</p> <p>45</p>		<p>2-(3-(1-бензилпиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (TFA соль)</p>	<p>E; 0,707; 485,3</p>
	<p>¹H ЯМР(CD₃OD): δ м.д. 8,91-9,02 (м, 1H), 8,32-8,40 (м, 2H), 8,16-8,25 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 7H), 4,33-4,43 (м, 2,5H), 3,60-3,75 (м, 3,5H), 3,13-3,26 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,89-2,25 (м, 4H), 0,55-1,14 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д. -110,46 ~ -110,28, -77,12.</p>		
<p>15</p> <p>20</p> <p>46</p>		<p>2-(3-(1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид</p>	<p>C; 0,764; 491,4</p>
<p>25</p>	<p>¹H ЯМР(CD₃OD): δ м.д. 8,92-9,03 (м, 1H), 8,37-8,40 (м, 2H), 8,16-8,25 (м, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 4,36-4,45 (м, 0,5H), 3,68-3,80 (м, 3,5H), 3,06-3,23 (м, 4H), 2,65-2,67 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,13-2,22 (м, 3H), 1,71-1,96 (м, 7H), 0,45-1,39 (м, 11H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д. -110,51 ~ -110,34, -77,11.</p>		
<p>30</p> <p>35</p> <p>47</p>		<p>N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид</p>	<p>D; 0,664; 555,3</p>
	<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,63 (м, 1 H), 8,10-8,25 (м, 1 H), 7,70-7,80 (м, 1 H), 7,55-7,65 (м, 1 H), 7,40-7,50 (м, 2 H), 7,25-7,35 (м, 1 H), 3,50-3,70 (м, 1 H), 3,35-3,45 (м, 1 H), 3,05-3,15 (м, 2 H), 2,90-3,00 (м, 1 H), 2,60-2,75 (м, 2 H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,60-1,90 (м, 3 H), 1,25-1,30 (м, 1 H), 0,95-1,05 (м, 3 H), 0,70-0,90 (м, 4 H), 0,30-0,40 (м, 2 H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,21.</p>		

5	47A		(S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 1,126; 555,3
10				
15	47B		(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 1,127; 555,3
20				
25	49		N-этил-5-фтор-2-(3-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид	E; 1,186; 599,3
30				
35	49		N-этил-5-фтор-2-(3-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид	E; 1,186; 599,3
40				

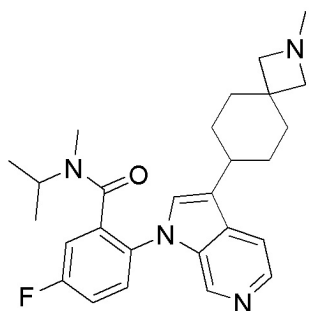
49A		(S)-N-этил-5-фтор-2-(3-((1-(2-гидрокси-этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид	E; 1,187; 599,3
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,58 (с, 1H), 8,13-8,19 (м, 1H), 7,55-7,71 (м, 2H), 7,30-7,49 (м, 3H), 7,05-7,18 (м, 3H), 3,96-4,02 (м, 2H), 3,79-3,87 (м, 2H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 2H), 3,34-3,41 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 2,95-3,02 (м, 1H), 2,80-2,90 (м, 1H), 2,06-2,24 (м, 3H), 1,84 (с, 2H), 1,57 (с, 1H), 0,90-1,02 (м, 3H), 0,90-0,61 (м, 4H), 0,27 (с, 2H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,18.			
49B		(R)-N-этил-5-фтор-2-(3-((1-(2-гидрокси-этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид	E; 1,181; 599,3
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,58 (м, 1H), 8,12-8,20 (м, 1H), 7,59-7,70 (м, 2H), 7,33-7,48 (м, 3H), 7,05-7,18 (м, 3H), 3,95-4,02 (м, 2H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,52-3,62 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 2,84-3,06 (м, 2H), 2,05-2,25 (м, 3H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,50-1,60 (м, 1H), 0,90-1,01 (м, 3H), 0,61-0,88 (м, 4H), 0,20-0,35 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,17 ~ -113,19.			

Пример 51. 2-(3-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



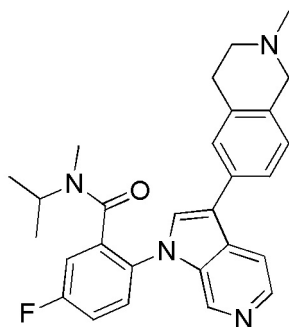
Пример 51 синтезировали из Промежуточного соединения 3 способом, описанным для стадии 1 Примера 1. ЖХМС Метод C: R_t=0,773 мин; (M+H)⁺=435,3.

Пример 51A. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



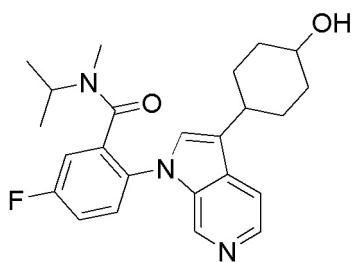
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 1, исходя из Промежуточного соединения 3. На стадии 2 использовали формальдегид. ЖХМС Метод С: $R_t=0,893$ мин; $(M+H)^+=449,3,1H$ ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,80-9,00 (м, 1H), 8,20-8,35 (м, 2H), 8,00-8,10 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 1H), 7,35-7,55 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,5H), 4,20-4,30 (м, 1H), 4,00-4,10 (м, 1H), 3,80-3,95 (м, 2H), 3,60-3,75 (м, 0,5H), 3,00-3,10 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,50-2,65 (м, 3H), 2,05-2,30 (м, 4H), 1,75-1,95 (м, 2H), 1,45-1,70 (м, 2H), 0,35-1,20 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -76,96, -110,73 ~ -110,88.

Пример 52. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Раствор 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17b, 50 мг, 0,11 ммоль, HCl соль), параформальдегида (34 мг, 1,13 ммоль) и Et_3N (57 мг, 0,56 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (28 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с щелочной фазой, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 28,3 мг (55%); ЖХМС Метод В: $R_t=1,930$ мин; $(M+H)^+=457,2,1H$ ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,59-8,65 (м, 1H), 8,20-8,30 (м, 1H), 7,93 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,35-7,50 (м, 4H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,03 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,40-2,65 (м, 6H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,25-0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -112,79.

Примеры 53-53А. 5-фтор-2-(3-(4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (Изомеры 1-2)



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH
(3 мл, безводный) добавляли NaBH_4 (7 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали 6N
раствором HCl до $\text{pH}=7,0$ и смесь концентрировали при пониженном давлении.

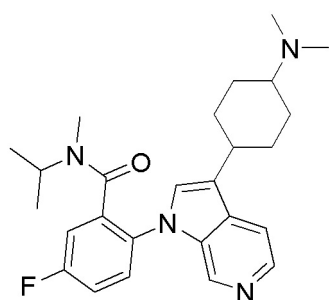
Полученный остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением 5-
фтор-2-(3-(транс-4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-
N-метилбензамида 15 мг и 5-фтор-2-(3-(цис-4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]
пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида

Пример 53 (Изомер 1): Выход: 9,50 мг; ЖХМС Метод D: $R_t=0,799$ мин; $(\text{M}+\text{H})^+=410,2$.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,54-8,62 (м, 1H), 8,16-8,21 (м, 1H), 7,73-7,75 (м, 1H), 7,65-7,73
(м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 4,44-4,52 (м, 0,5H), 3,55-3,70 (м, 1,6H), 2,70-
2,85 (м, 1H), 2,44-2,67 (м, 3H), 2,05-2,15 (м, 4H), 1,40-1,65 (м, 4H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,20-
0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,61 ~ -113,36.

Пример 53А (Изомер 2): Выход: 1,80 мг (4%); ЖХМС Метод D: $R_t=0,851$ мин; $(\text{M}+$
 $\text{H})^+=410,2$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,54-8,64 (м, 1H), 8,16-8,21 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H),
7,34-7,45 (м, 3H), 4,44-4,53 (м, 0,5H), 4,00-4,05 (м, 1H), 3,55-3,60 (м, 0,5H), 2,90-3,00 (м,
1H), 2,45-2,70 (м, 3H), 1,76-1,86 (м, 6H), 1,30-1,49 (м, 2H), 1,00-1,20 (м, 3H), 0,21-0,55 (м,
3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,73 ~ -113,45.

Примеры 54-54А. 2-(3-(4-(диметиламино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-
5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид (Изомеры 1-2, TFA соль)



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 40 мг, 0,10 ммоль) в 5 мл
безводного MeOH добавляли гидрохлорид диметиламина (10 мг, 0,12 ммоль), Et_3N (30
мг, 0,30 ммоль) и NaBH_3CN (12 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при
50°C в течение 18 часов. Смесь очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с
получением 2-(3-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-
ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида и 2-(3-(цис-4-(диметиламино)циклогексил)-
1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде белых

твёрдых веществ.

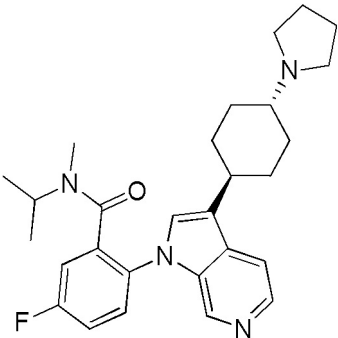
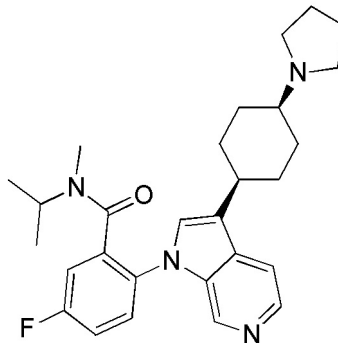
Пример 54 (Изомер 1): Выход: 5,0 мг (11%); ЖХМС Метод D: $R_t=2,192$ мин; $(M+H)^+=437,2$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,83-8,93 (м, 1H), 8,26-8,32 (м, 2H), 8,06 (д, $J=11,2$ Гц 1H), 7,65-7,75 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 2H), 4,36-4,40 (м 0,5H), 3,65-3,75 (м 0,5H), 3,35-3,45 (м 2H), 2,55-3,20 (м, 9H), 2,23-2,35 (м, 3H), 1,65-1,85 (м, 3H), 0,45-1,15 (м, 8H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -111,17 ~ -110,73, -76,64 ~ -76,93.

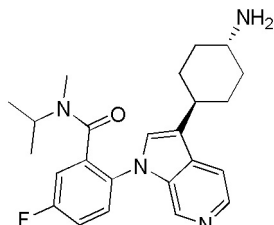
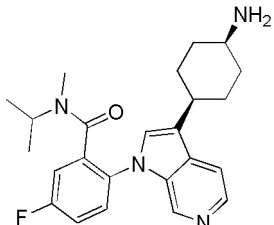
Пример 54А (Изомер 2): Выход: 6,4 мг (14%); ЖХМС Метод D: $R_t=2,145$ мин; $(M+H)^+=437,2$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,90-9,00 (м, 1H), 8,24-8,33 (м, 3H), 7,76-7,77 (м, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 4,35-4,41 (м, 0,5H), 3,70-3,72 (м, 0,5H), 3,35-3,53 (м, 2H), 2,59-2,62 (м, 9H), 2,02-2,20 (м, 8H), 0,50-1,11 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -110,72 ~ -110,60, -76,94.

Примеры 55-58.

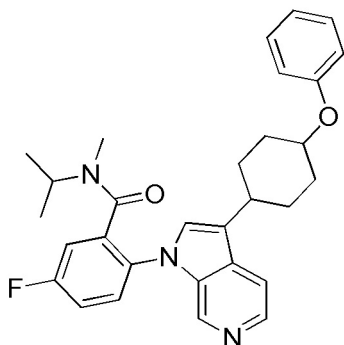
Следующие Примеры были синтезированы в соответствии со способом, описанным для Примеров 54-54А.

Таблица 6

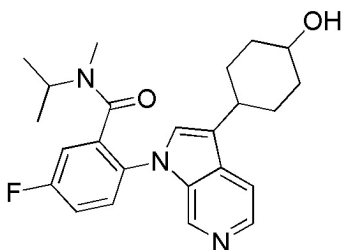
Таблица 6			
№	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
55		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(транс-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	D; 0,560; 463,1
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,61 (м, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 7,60-7,73 (м, 2H), 7,25-7,44 (м, 3H), 4,43-4,50 (м, 0,5H), 3,54-3,58 (м, 0,5H), 3,11-3,14 (м, 0,6H), 2,86-2,92 (м, 5,5H), 2,43-2,80 (м, 3H), 2,15-2,23 (м, 4H), 1,80-1,95 (м, 4H), 1,45-1,58 (м, 4H), 0,95-1,04 (м, 3H), 0,15-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -115,27 ~ -114,85.		
56		5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(цис-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	C; 0,671; 576,1
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,54-8,62 (м, 1H), 8,17-8,20 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 4,46-4,51 (м, 0,5H), 3,54-3,59 (м, 0,5H), 2,81-2,90 (м, 5H), 2,44-2,67 (м, 3H), 2,15-2,40 (м, 5H), 1,85-4,95 (м, 4H), 1,51-1,65 (м, 4H), 0,95-1,06 (м, 3H), 0,15-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,11 ~ -113,55.		

5	57		2-(3-(транс-4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	F; 0,814; 409,4
10		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,54-8,63 (м, 1H), 8,15-8,55 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,38-7,46 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 4,44-4,52 (м, 0,5H), 3,55-3,62 (м, 0,5H), 2,82-2,93 (м, 2H), 2,46-2,68 (м, 3H), 2,06-2,16 (м, 4H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H), 1,00-1,28 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,33 ~ -113,58.		
15	58		2-(3-(цис-4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид	F; 0,814; 409,4
20		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,54-8,63 (м, 1H), 8,16-8,23 (м, 1H), 7,65-7,78 (м, 2H), 7,38-7,50 (м, 2H), 7,36-7,38 (м, 1H), 4,45-4,51 (м, 0,5H), 3,55-3,62 (м, 0,5H), 3,10-3,25 (м, 2H), 2,46-2,69 (м, 3H), 1,70-2,01 (м, 8H), 1,01-1,08 (м, 3H), 0,18-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,21 ~ -113,44.		

Пример 59. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-феноксциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Стадия 1: 5-фтор-2-(3-(4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 100 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (5 мл, безводный) добавляли NaBH₄ (15 мг, 0,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 14-20°C в течение 15 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (EtOAc) с получением 5-фтор-2-(3-(4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-

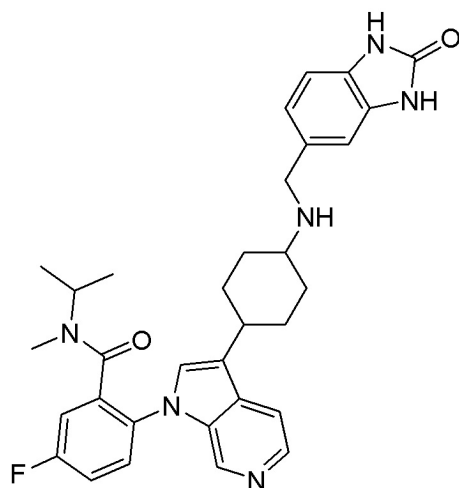
с] пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида в виде бесцветного твердого вещества.

Выход: 60 мг (59%); ЖХМС Метод В: $R_t=0,625$ мин; $(M+H)^+=410,1$

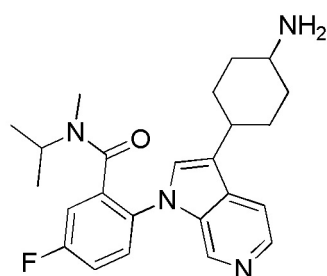
Стадия 2: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-феноксиклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

К раствору 5-фтор-2-(3-(4-гидроксиклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида (60 мг, 0,15 ммоль) и фенола (71 мг, 0,75 ммоль) в THF (6 мл, безводный) добавляли через шприц по каплям раствор PPh_3 (197 мг, 0,75 ммоль) в THF (2 мл, безводный) и DIAD (152 мг, 0,75 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 13-22°C в атмосфере N_2 около 4 часов. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Полученный остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/3) с получением неочищенного 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-феноксиклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (80 мг), который снова очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ, способ D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-феноксиклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 18,5 мг (25%); ЖХМС Метод D: $R_t=1,801$ мин; $(M+H)^+=486,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,33-8,42 (м, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 7,41-7,55 (м, 2H), 7,03-7,25 (м, 5H), 6,67-6,77 (м, 3H), 4,39-4,50 (м, 1H), 4,14-4,32 (м, 0,5H), 3,31-3,37 (м, 0,5H), 2,75-2,85 (м, 1H), 2,22-2,49 (м, 3H), 1,42-2,08 (м, 8H), 0,74-0,92 (м, 3H), 0,04-0,46 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,71 ~ -113,45.

Примеры 60-60A. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомеры 1-2)



Стадия 1: 2-(3-(4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 220 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (10 мл, безводный) добавляли NH₄OAc (83 мг, 1,08 ммоль) и NaBH₃CN (68 мг, 1,08 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ в течение 20 часов. Смесь очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением 2-(3-(4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (ТФА соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 110 мг (50%); ЖХМС Метод Е: R_t=0,494 мин; (M+H)⁺=409,1 ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,80-9,10 (м, 1H), 8,25-8,40 (м, 2H), 8,05-8,20 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 0,5H), 3,70-3,80 (м, 0,5H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 3H), 2,15-2,30 (м, 3H), 1,90-2,10 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 3H), 0,35-1,20 (м, 6H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -110,86 ~ -110,60.

Стадия 2. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(транс-4-(((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 45, и разделяли при помощи СФХ, метод А, с получением двух изомеров 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида.

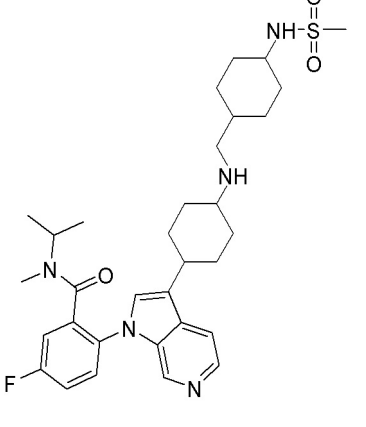
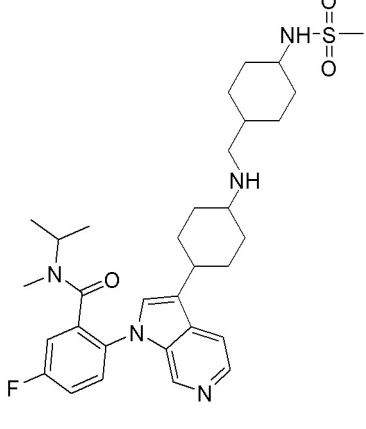
Пример 60 (Изомер 1): ЖХМС Метод D: R_t=1,164 мин; (M+H)⁺=555,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,54-8,62 (м, 1H), 8,17-8,21 (м, 1H), 7,66-7,74 (м, 2H), 7,35-7,50 (м, 3H), 7,04-7,15 (м, 3H), 4,44-4,51 (м, 0,5H), 3,89 (с, 2H), 3,51-3,60 (м, 0,5H), 2,89-2,95 (м, 1H), 2,44-2,67 (м, 4H), 2,06-2,17 (м, 4H), 1,45-1,58 (м, 4H), 0,95-1,06 (м, 3H), 0,15-0,54 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,58 ~ -113,35.

Пример 60А (Изомер 2): ЖХМС Метод D: R_t=1,231 мин; (M+H)⁺=555,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,53-8,61 (м, 1H), 8,16-8,18 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,34-7,47 (м, 3H), 7,00-7,12 (м, 3H), 4,43-4,47 (м, 0,5H), 3,84 (с, 2H), 3,52-3,58 (м, 0,5H), 3,05-3,15 (м, 1H), 2,90-2,95 (м, 1H), 2,43-2,66 (м, 3H), 1,75-2,05 (м, 8H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,15-0,50 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,56 ~ -113,33.

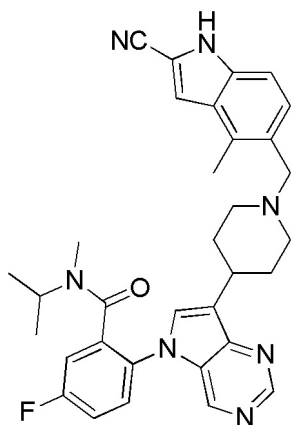
Примеры 61-62.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 60-60А.

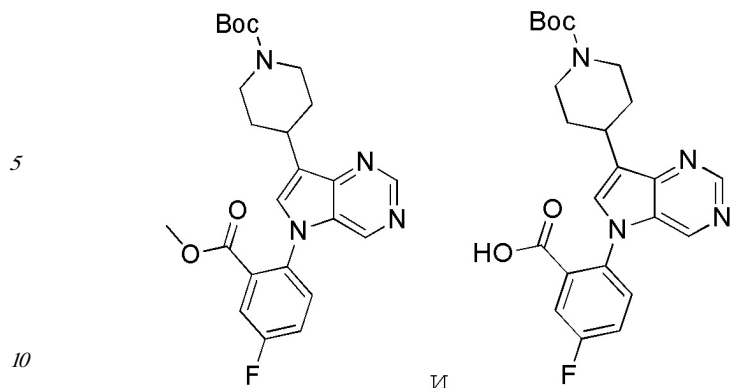
Таблица 7			
Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; R _t =мин; [M+H] ⁺

<p>5</p> <p>10</p> <p>61</p>		<p>5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомер 1)</p>	<p>E; 1,906; 598,3</p>
<p>15</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,54-8,63 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 7,66-7,75 (м, 2H), 7,35-7,50 (м, 3H), 4,44-4,51 (м, 0,5H), 3,55-3,57 (м, 0,5H), 3,10-3,20 (м, 1H), 2,85-3,00 (м, 4H), 2,44-2,65 (м, 6H), 2,06-2,20 (м, 6H), 1,85-1,92 (м, 2H), 1,30-1,70 (м, 8H), 0,95-1,15 (м, 4H), 0,15-0,65 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,33 ~ -113,58.</p>		
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>62</p>		<p>5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомер 2)</p>	<p>E; 1,832; 598,3</p>
	<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,54-8,62 (м, 1H), 8,16-8,20 (м, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,30-7,48 (м, 3H), 4,46-4,49 (м, 0,5H), 3,50-3,55 (м, 0,5H), 3,10-3,21 (м, 2H), 2,80-2,95 (м, 4H), 2,54-2,68 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 3H), 1,95-2,08 (м, 4H), 1,60-1,95 (м, 8H), 1,40-1,50 (м, 1H), 1,25-1,35 (м, 2H), 0,95-1,15 (м, 5H), 0,15-0,55 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,29 ~ -113,53.</p>		

Пример 63. 2-(7-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

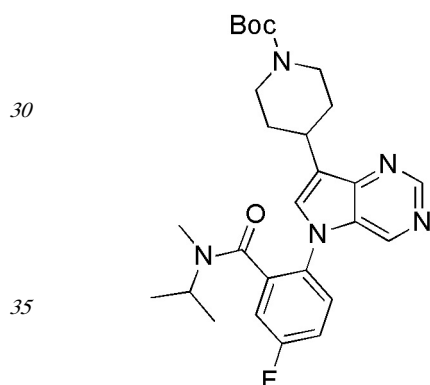


Стадия 1: трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат и 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фторбензойная кислота



Раствор трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 18, 300 мг, 0,99 ммоль), метил 2,5-дифторбензоата (205 мг, 1,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (646 мг, 1,98 ммоль) в безводном DMF (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали в высоком вакууме. Полученный остаток разбавляли 1 N раствором HCl (50 мл), экстрагировали при помощи DCM (50 мл \times 3) и DCM/пропанола (об/об, 80/20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ с кислотной фазой, Метод А, с получением 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фторбензойной кислоты (TFA соль) и трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата, оба в виде желтого твердого вещества. Выход: 211 мг (48% выход); ЖХМС Метод С: $R_t=0,725$ мин; $(M+H)^+=441,0$.

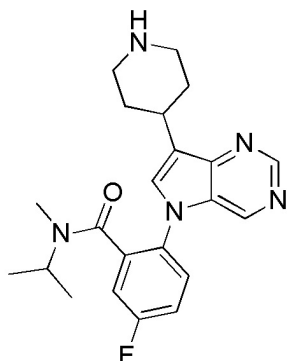
Стадия 2: трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фторбензойной кислоты (80 мг, 0,16 ммоль, чистота 88,6%), N-метилпропан-2-амин (18 мг, 0,24 ммоль), HATU (92 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (103 мг, 0,80 ммоль) в безводном DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали в высоком вакууме, остаток разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3 \times 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/ $\text{EtOAc}=1/1$ до 0/1) с получением трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. Выход: 55 мг (54%); ЖХМС

Метод С: $R_t=0,774$ мин; $(M+H)^+=496,1$.

Стадия 3: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)бензамид



К раствору трет-бутил 4-(5-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,11 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли HCl/диоксан (3 мл, 4 N) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли 1 N раствором NaOH (20 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)бензамида (40 мг, 91%, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 55 мг (91%, неочищенный продукт);

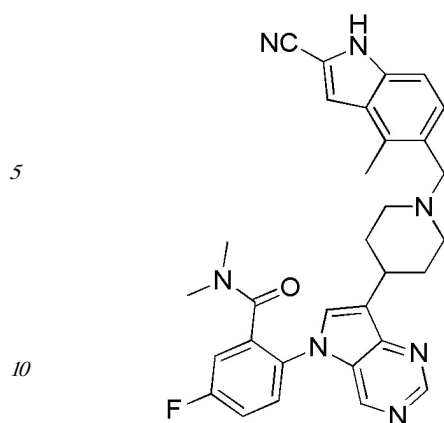
Стадия 4: 2-(7-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

Раствор 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(7-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)бензамида (40 мг, 0,10 ммоль, неочищенный), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (37 мг, 0,20 ммоль) и HOAc (10 мкл) в безводном MeOH (10 мл) перемешивали при 6-20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (25 мг, 0,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод D, с получением 2-(7-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 14,7 мг (26%); ЖХМС Метод

Е: $R_t=2,140$ мин; $(M+H)^+=564,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,70-8,85 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,42-4,45 (м, 0,5H), 3,75 (с, 2H), 3,59-3,66 (м, 0,5H), 3,05-3,15 (м, 3H), 2,45-2,70 (м, 6H), 2,30-2,45 (м, 2H), 2,05-2,20 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 1,05 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,35-0,65 (м, 3H).

^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -112,50 ~ 112,80.

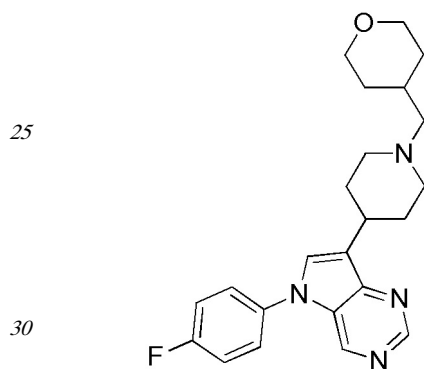
Пример 64. 2-(7-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N,N-диметилбензамид



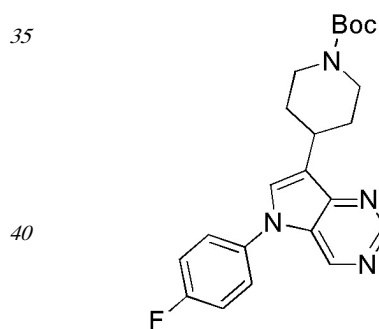
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, аналогичным способу Примера 63. На стадии 2 использовали диметиламин. ЖХМС

15 Метод E: $R_t=2,008$ мин; $(M+H)^+=536,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,85 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,00-3,10 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,25-35 (м, 2H), 2,10-2,10 (м, 2H), 1,75-1,90 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -112,92.

20 **Пример 65. 5-(4-фторфенил)-7-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин**



Стадия 1: трет-бутил 4-(5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



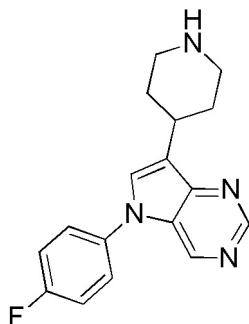
К раствору трет-бутил 4-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 18, 300 мг, 1,0 ммоль) в безводном CH_2Cl_2

45 (5 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (280 мг, 2,0 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (305 мг, 2,0 ммоль) и Et_3N (202 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и

очищали на ISCO колонке (DCM/MeOH=10/1) с получением трет-бутил 4-(5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 15% выход) в виде коричневого масла. Выход: 60 мг (15%); ЖХМС Метод Е: $R_t=2,126$ мин;

($M+H$)⁺=397,2. ¹H ЯМР(CD₃OD): δ м.д. 8,80-9,00 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 2H), 4,20 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,16-3,22 (м, 1H), 2,85-3,00 (м, 2H), 2,09 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,65-1,84 (м, 2H), 1,46 (с, 9H). ¹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д.-115,84 ~ 115,87.

Стадия 2: 5-(4-фторфенил)-7-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин



К раствору трет-бутил 4-(5-(4-фторфенил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,15 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли HCl-диоксан (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и доводили до pH=10 при помощи NH₃-H₂O и затем лиофилизировали с получением 5-(4-фторфенил)-7-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина в виде белого твердого вещества. Выход: 45 мг (99% выход неочищенного продукта); ЖХМС Метод С: $R_t=0,865$ мин; ($M+H$)⁺=297,1. ¹H ЯМР(CD₃OD): δ м.д. 8,85-9,00 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 2H), 3,55 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 2H), 2,38 (т, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,13-2,24 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д.-115,75.

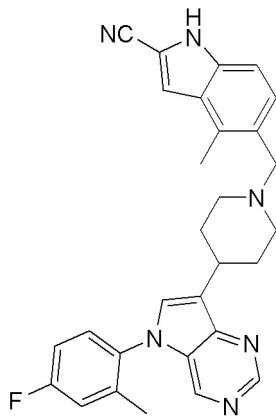
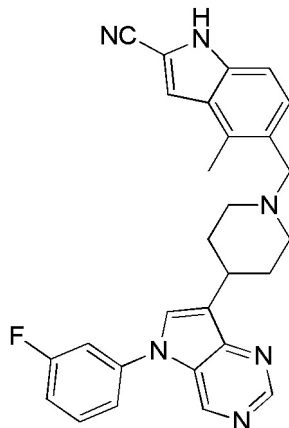
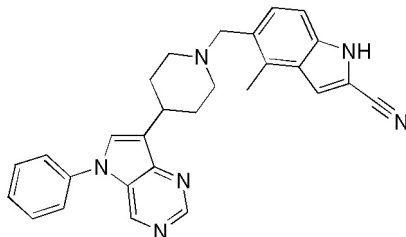
Стадия 3: 5-(4-фторфенил)-7-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин

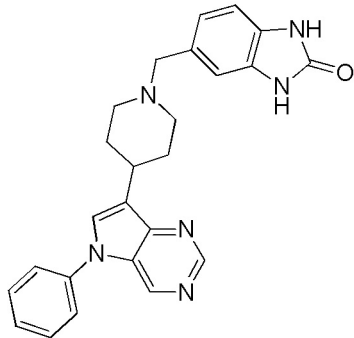
К раствору 5-(4-фторфенил)-7-(пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина (25 мг, 0,084 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид (10 мг, 0,084 ммоль), NaBH₃CN (16 мг, 0,25 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод А, с получением 5-(4-фторфенил)-7-(1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидина (TFA соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 19 мг (57%); ЖХМС Метод С: $R_t=0,629$ мин; ($M+H$)⁺=395,3. ¹H ЯМР(CD₃OD δ): δ м.д. 9,23 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,71 (кв., $J=4,4$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,97 (дд, $J=7,2$ 3,6 Гц, 2H), 3,79 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,46-3,51 (м, 3H), 3,23 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,11 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,41-2,47 (м, 4H), 2,33-2,40 (м, 1H), 1,76 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,40-1,46 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР(CD₃OD): δ м.д.-77,19, -114,33.

Примеры 66-73.

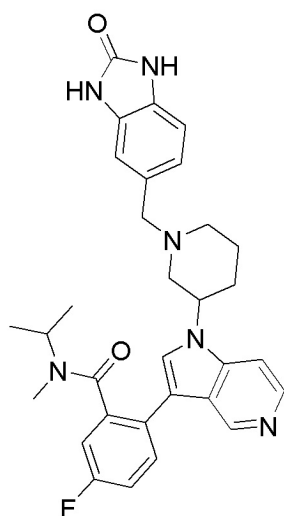
Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 65.

Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
	Данные ЯМР		
66		5-((4-(5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил	C; 0,678; 465,2
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 9,30 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,31 (дд, J=4,8, 8,8 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,44 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 3,68-3,71 (м, 2H), 3,37-3,51 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,44-2,48 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,70.			
67		5-((4-(5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он	C; 0,771; 443,2
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 9,12 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,8 4,8 Гц, 2H), 7,38 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,21-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,33-4,45 (м, 2H), 3,65 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,41 (т, J=12,4 Гц, 1H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,44 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,15-2,32 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -77,01, -114,74.			
68		7-(1-((1H-индол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин	E; 1,646; 426,4
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,91 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,98-7,08 (м, 1H), 6,42 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,03-3,18 (м, 3H), 2,34 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,10-2,21 (м, 2H), 1,84-1,98 (м, 2H). ¹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д.-116,06 ~ -116,09.			
69		7-(1-((1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин	E; 1,662; 426,2
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 9,34 (с, 1 H), 9,16 (с, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 7,70-7,82 (м, 4 H), 7,50-7,55 (м, 1 H), 7,40-7,50 (м, 3			

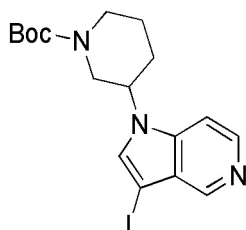
	H), 7,25-7,35 (м, 2H), 4,47 (с, 2 H), 3,60-3,70 (м, 2 H), 3,45-3,50 (м, 1 H), 3,25-3,30 (м, 2 H), 2,40-2,50 (м, 2 H), 2,25-2,35 (м, 2 H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,57.		
70		5-((4-(5-(4-фтор-2-метилфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил	D; 0,868; 479,3
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 9,17 (с, 1 H), 9,07 (с, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 7,55-7,60 (м, 1 H), 7,45-7,55 (м, 1 H), 7,35-7,45 (м, 2 H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 1 H), 4,58 (с, 2 H), 3,65-3,75 (м, 2 H), 3,45-3,60 (м, 1 H), 3,35-3,45 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,40-2,45 (м, 2 H), 2,25-2,40 (м, 2 H), 2,11 (с, 3 H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -112,42.			
71		5-((4-(5-(3-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил (TFA соль)	D; 0,869; 465,3
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. ¹ 9,16 (с, 1 H), 8,99 (с, 1 H), 8,16 (с, 1 H), 7,61-7,72 (м, 1 H), 7,36-7,59 (м, 5 H), 7,23-7,31 (м, 1 H), 4,57 (с, 2 H), 3,70 (д, J=12,4 Гц, 2 H), 3,35-3,53 (м, 3 H), 2,67-2,80 (м, 3 H), 2,44 (д, J=14,4 Гц, 2 H), 2,17-2,28 (м, 2 H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -77,30, -111,75.			
72		4-метил-5-((4-(5-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрил	C; 0,663; 447,2
¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 9,11 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,35-7,74 (м, 8H), 4,57 (с, 2H), 3,70 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,34-3,52 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,44 (д, J=13,6 Гц, 2H), 2,17-2,31 (м, 2H).			

<p>5</p> <p>73</p> <p>10</p>		<p>5-((4-(5-фенил-5Н-пирроло[3,2-д]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-2(3Н)-он</p>	<p>C; 0,573; 425,0</p>
	<p>¹H ЯМР(CD₃OD): δ м.д. 8,85-9,00 (м, 2H), 7,93(с, 1H), 7,56-7,65 (м, 4H), 7,43-7,50 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 6,95-7,03 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,02-3,15 (м, 3H), 2,28 (т, J=11,6 Гц, 2H), 2,15 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,82-1,98 (м, 2H).</p>		

Пример 74. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)бензамид



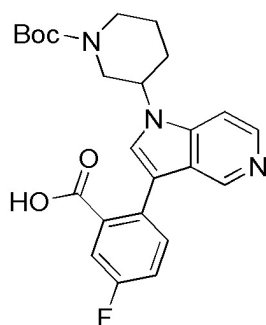
Стадия 1: трет-бутил 3-(3-иод-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 3-иод-1H-пирроло[3,2-с]пиридина (150 мг, 0,62ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaN (26 мг, 0,65 ммоль, 60% в минеральном масле) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (273 мг, 0,98 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (5 мл) с последующим добавлением EtOAc (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 5 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Очистка неочищенного продукта с использованием ISCO колоночной флэш-хроматографии (100% гексан до 100% EtOAc) давала трет-

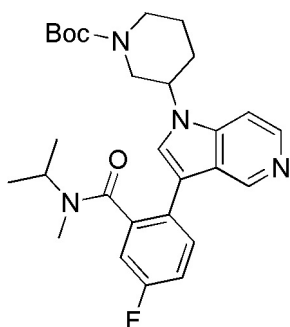
бутил 3-(3-иод-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (53 мг, 20%).
ЖХМС Метод С: $t_R=5,194$; $[M+H]^+=428,40$.

Стадия 2: 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойная кислота



Суспензию трет-бутил 3-(3-иод-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,21 ммоль), (5-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (83 мг, 0,42 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (20 мг, 10 мол.%) и 2М водного раствора Na_2CO_3 (1 мл) в диоксане (3 мл) нагревали при $70^\circ C$ в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры осуществляли стандартную обработку с использованием EtOAc и воды. EtOAc слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(метоксикарбонил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата. Это неочищенное вещество поглощали в 2 мл THF и 1 мл MeOH. Добавляли 4 N раствор NaOH (1 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли 5 мл воды и промывали при помощи EtOAc. Водный слой охлаждали до $0^\circ C$ и подкисляли до pH ~ 4 с использованием 2N HCl. Продукт экстрагировали из подкисленного водного слоя с использованием EtOAc (3 \times 5 мл). EtOAc слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением почти чистой 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойной кислоты (40 мг, 42% для 2 стадий). ЖХМС Метод С: $t_R=5,489$ мин; $[M+H]^+=440,50$.

Стадия 3: трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойной кислоты (40 мг, 0,091 ммоль), N-метилпропан-2-амин (20 мг, 0,27 ммоль) и iPr_2NEt (0,05 мл, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (58 г, 0,18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли H_2O (3 мл) и EtOAc (5 мл) и водный слой

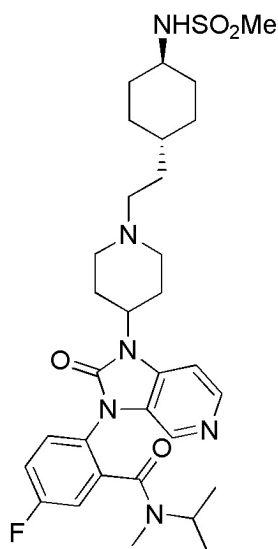
экстрагировали при помощи EtOAc (2 × 2 мл). Органические слои объединяли, промывали при помощи H₂O, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Очистка с использованием ISCO колоночной флэш-хроматографией (с элюированием при помощи 10% MeOH в DCM) давала трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло

5 [3,2-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (16 мг, 36%). ЖХМС Метод В: t_R=1,035 мин; [M+H]⁺=495,32.

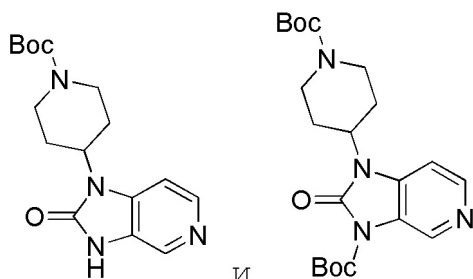
Стадия 4: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)бензамид

10 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 4, с использованием 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида. ЖХМС Метод С: t_R=2,661 мин; [M+H]⁺=541,58. ¹H ЯМР(CD₃OD): смесь ротамеров δ 9,03 (с, 1H), 8,45 (д, J=6,8, 1H), 8,16 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,18-7,16 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 1H), 5,19-5,10 (м, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 3,58-3,40 (м, 3H), 3,15-2,90 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,25-2,02 (м, 2H), 1,33-1,29 (м, 3H), 1,02-0,99 (м, 3H).

Пример 78. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-(2-((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид



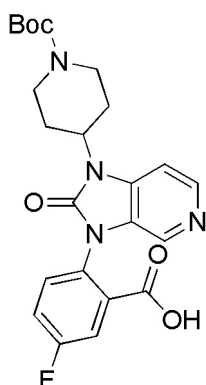
20
25
30
35 *Стадия 1: трет-бутил 4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилат*



40
45 К суспензии 1-(пиперидин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (4,23 г, 16,62 ммоль, синтезирован способом, описанным в BMCL, 16(19), 5052-5056; 2006) в MeOH (30 мл) добавляли Et₃N (4,5 мл, 33,24 ммоль). Смесь осторожно нагревали до

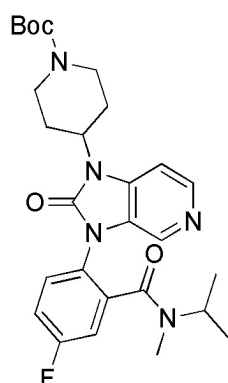
полного растворения исходного веществ. Растворитель затем выпаривали и вещество тщательно сушили в высоком вакууме. Это вещество поглощали в MeOH (30 мл) и добавляли Wos_2O (4,34 г, 19,92 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Выпаривание растворителя давало неочищенный трет-бутил 4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5,3 грамма, >95%), содержащий ~20% трет-бутил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилата. Это неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС Метод В: $t_R=0,748$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+=319,29$. ^1H ЯМР(CD_3OD): δ 8,41-8,36 (м, 2H), 7,72 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,58-4,50 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 2H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2: 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойная кислота



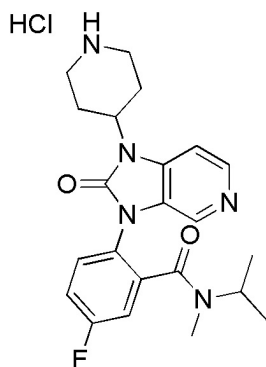
Суспензию неочищенного трет-бутил 4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, содержащего ~20% трет-бутил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилата (1 г, 3,14 ммоль), 2-бром-5-фторбензойной кислоты (800 мг, 3,65 ммоль), CuI (200 мг, 1,04 ммоль), Cs_2CO_3 (1,5 г, 4,6 ммоль) и 1,10-фенантролина (50 мг, 10 моль%) в DMF (8 мл) нагревали при 70°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через пробку из целита с EtOAc промывками. Растворитель удаляли с получением неочищенной 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойной кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС Метод С: $t_R=4,658$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+=457,52$.

Стадия 3: трет-бутил 4-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



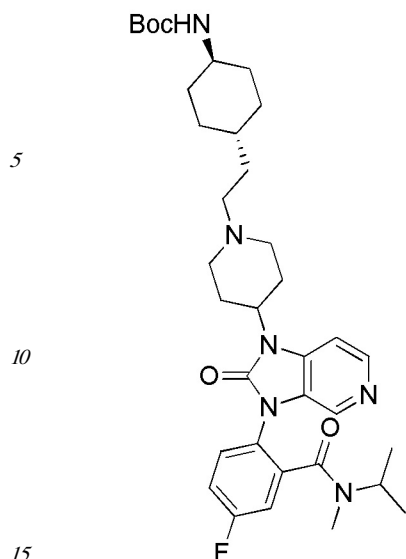
К раствору указанной выше неочищенной 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойной кислоты, N-метилпропан-2-амин (459 мг, 6,30 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,6 мл, 9,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,8 г, 4,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем к реакционной смеси добавляли H_2O (10 мл) и EtOAc (20 мл). EtOAc слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали ИСКО колоночной флэш-хроматографией (элюируя при помощи 10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил 4-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (610 мг, 54% для 2 стадий). ^1H ЯМР(CDCl_3): смесь ротамеров δ 8,32 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,08 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,64-4,57 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 3H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,37-2,22 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,15-1,04 (м, 3H), 0,91 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 4: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(2-оксо-1-(пиперидин-4-ил)-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид, гидрохлорид



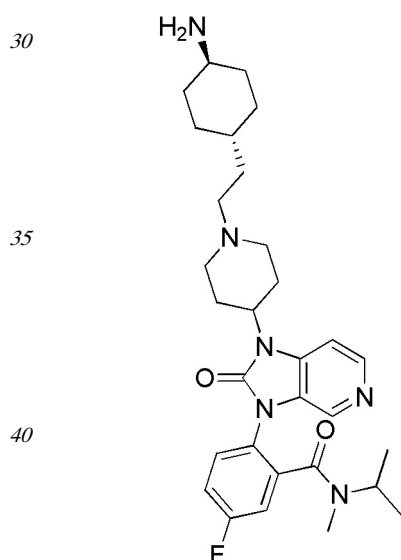
5N раствор HCl в $i\text{PrOH}$ (5 мл) добавляли к трет-бутил 4-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (610 мг, 1,19 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов растворитель выпаривали с получением неочищенной HCl соли 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(2-оксо-1-(пиперидин-4-ил)-1,2-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамида. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат



К раствору HCl соли 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(2-оксо-1-(пиперидин-4-ил)-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамида (20 мг, 0,044 ммоль), Et₃N (0,02 мл, 0,13 ммоль) и трет-бутил (транс)-4-(2-оксоэтил)(циклогексил)карбамата (21 мг, 0,088 ммоль) в MeOH добавляли NaBH₃CN (6 мг, 0,088 ммоль) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Выпаривание растворителя и очистка с использованием ISCO колоночной флэш-хроматографией (с элюированием при помощи 15% MeOH в DCM) давала трет-бутил ((транс)-4-(2-(4-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат (30 мг, >95%). ЖХМС Метод C: t_R=4,842 мин; [M+H]⁺=637,70

Стадия 6: 2-(1-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, аналогичным способу, описанному для стадии 4 Примера 1, и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: Способ A: t_R=0,438 мин; [M+H]⁺=537,39.

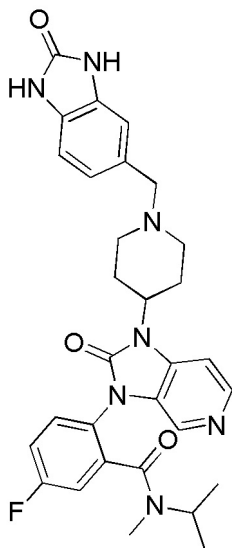
Стадия 7: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(метилсульфонамидо)

циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным способу

Примера 21. ЖХМС Метод С: $t_R=3,161$ мин; $[M+H]^+=615,53$. 1H ЯМР(CD_3OD): смесь ротамеров $\delta 8,56$ (д, $J=6,4$ Гц, 1H), $8,35$ (с, 1H), $7,93$ (д, $J=6,4$, 1H), $7,72-7,68$ (м, 1H), $7,52-7,43$ (м, 2H), $4,83-4,75$ (м, 1H), $4,58-4,51$ (м, 1H), $3,81-3,70$ (м, 2H), $3,22-3,14$ (м, 5H), $2,94$ (с, 3H), $2,94-2,80$ (м, 2H), $2,87$ (с, 3H), $2,30-2,18$ (м, 2H), $2,06-2,02$ (м, 2H), $1,87-1,80$ (м, 2H), $1,72-1,66$ (м, 2H), $1,36-1,09$ (м, 8H), $1,04$ (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

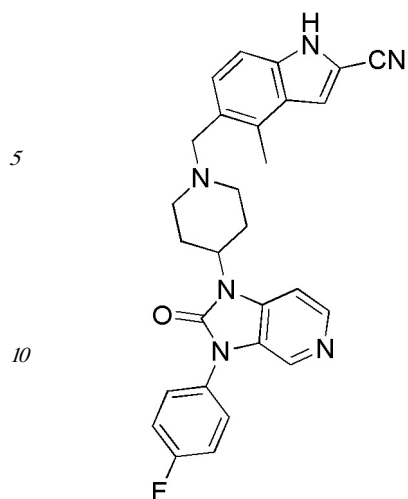
Пример 79. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(2-оксо-1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид



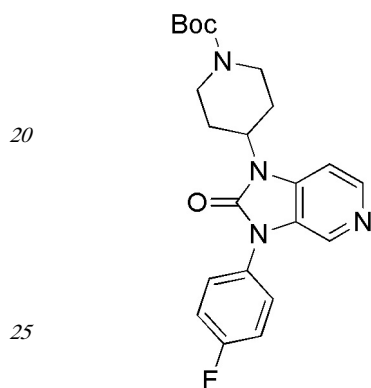
Указанный в заголовке продукт синтезировали способом, описанным в Примере 74. На стадии 1 использовали трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-

карбоксилат. ЖХМС Метод С: $t_R=2,421$ мин через 16 мин; $[M+H]^+=558,62$. 1H ЯМР (CD_3OD): смесь ротамеров $\delta 8,35$ (шир.с, 1H), $8,14$ (шир.с, 1H), $7,66-7,62$ (м, 1H), $7,58-7,50$ (м, 1H), $7,49-7,38$ (м, 2H), $7,23-7,06$ (м, 3H), $4,69-4,60$ (м, 1H), $4,52-4,46$ (м, 1H), $4,38$ (с, 2H), $3,69-3,60$ (м, 2H), $3,27-3,20$ (м, 4H), $2,90-2,84$ (м, 2H), $2,84$ (с, 3H), $2,21-2,10$ (м, 2H), $1,33-1,13$ (м, 3H), $0,97$ (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 80. 5-((4-(3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил



Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

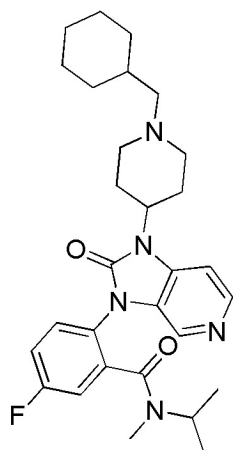


Суспензию неочищенного трет-бутил 4-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Пример 78, Стадия 1, 100 мг, 0,31 ммоль), (4-фторфенил) бороновой кислоты (100 мг, 0,71 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (165 мг, 0,92 ммоль), Et_3N (0,15 мл, 1,07 ммоль) и 4 Å молекулярных сит (150 мг) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита с DCM промывками. DCM раствор промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенное вещество очищали ИСКО колоночной флэш-хроматографией (элюируя при помощи 10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил 4-(3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (56 мг, 44%). ЖХМС Метод С: $t_R=5,508$; $[\text{M}+\text{H}]^+=413,58$.

Стадия 2: 5-((4-(3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 74. На конечной стадии использовали 5-формил-1H-индол-2-карбонитрил. ЖХМС Метод С: $t_R=3,623$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+=481,56$ ^1H ЯМР(CD_3OD): δ 8,54 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,64-7,61 (м, 2H), 7,50-7,36 (м, 5H), 4,89-4,90 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,42-3,31 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,27-2,22 (м, 2H).

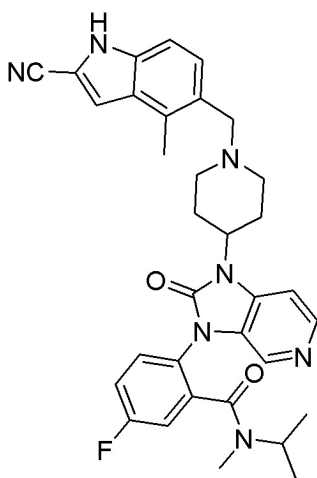
Пример 81. 2-(1-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 79. На конечной стадии 5 использовали 1-циклогексан альдегид. ЖХ-МС Способ

C: t_R = 4,159 мин, $[M+H]^+ = 508,2$. 1H ЯМР(CD_3OD): смесь ротамеров δ 8,41 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,51-7,40 (м, 2H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,55-4,50 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,03 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 6H), 1,43-1,05 (м, 8H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

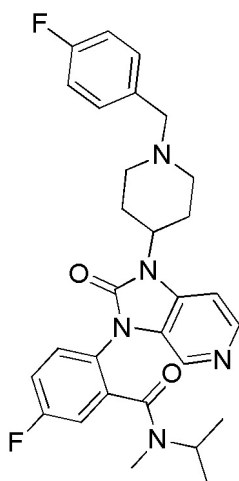
Пример 82. 2-(1-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 79. На конечной стадии использовали 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил.

ЖХМС Метод C: t_R = 4,251 мин; $[M+H]^+ = 580,60$, 1H ЯМР(CD_3OD): смесь ротамеров δ 8,53 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,32-8,29 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,50-7,40 (м, 5H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,56-4,49 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 2H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,22-2,17 (м, 2H), 1,14-1,11 (м, 3H), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

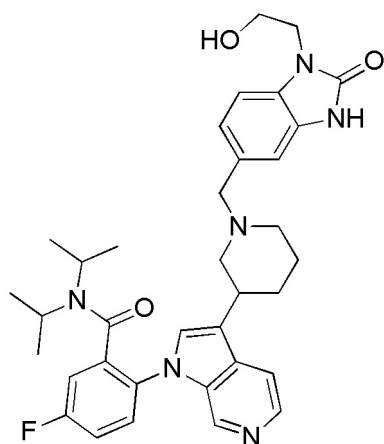
Пример 83. 5-фтор-2-(1-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид



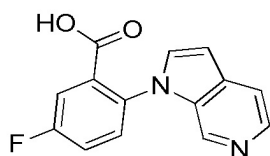
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 79. На конечной стадии использовали 4-фторбензальдегид. ЖХМС Метод C: $t_R=3,660$;

$[M+H]^+=520,65$. 1H ЯМР(CD_3OD): смесь ротамеров δ 8,60-8,50 (м, 1H), 8,32-8,28 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 4,87-4,70 (м, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,16-1,13 (м, 3H), 1,01 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 84. 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диизопропилбензамид



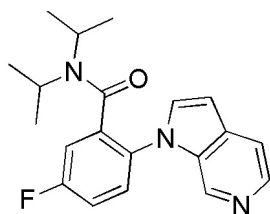
Стадия 1: 5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензойная кислота



В 500-мл колбу загружали 6-азаиндол (10,0 г, 84,65 ммоль), 5-фтор-2-иодбензойную кислоту (24,77 г, 93,12 ммоль), Cu порошок (5,38 г, 84,65 ммоль), K_2CO_3 (29,2 г, 211,6 ммоль, 2,5 экв.) и N-метилпирролидон (NMP) (200 мл). Смесь дегазировали 3 раза и снова заполняли N_2 перед нагреванием до $150^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита и промывали при помощи MeCN и EtOAc (по 50 мл каждого). Фильтрат концентрировали для удаления MeCN и EtOAc. Добавляли водный раствор 6M HCl (28 мл) медленно при

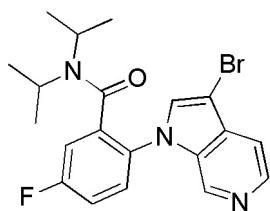
перемешивании до конечного pH=6. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали H₂O с получением 43,3 г продукта. ЖХМС Метод В: Rt=0,58 мин, 257 (M+H)⁺=257,1

Стадия 2: 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



К суспензии 5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензойной кислоты (0,200 г, 0,78 ммоль), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфата (PyBOP) (489 мг, 0,94 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли iPr₂NH (0,55 мл, 3,90 ммоль, 5 экв.) и получали прозрачный темный раствор. Смесь затем перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 165 мг желаемого продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии.

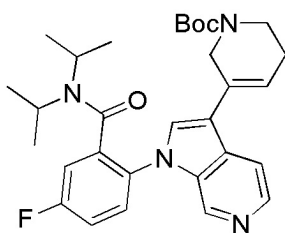
Стадия 3: 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



К раствору 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (700 мг, 2,06 ммоль) в EtOAc (15 мл), охлажденном до 0°C, добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (441 мг, 2,48 ммоль, 1,2 экв.) одной порцией и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали при помощи EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 0,873 г желаемого продукта.

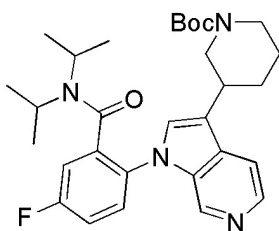
ЖХМС Метод В: t_R: 0,97 мин; (M+H)⁺=418,1.

Стадия 4: трет-бутил 5-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



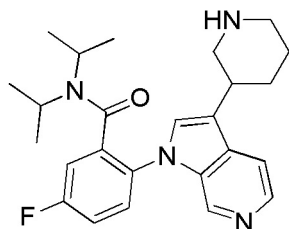
В 10-мл СЕМ микроволновую пробирку загружали 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с]
 пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (305 мг, 0,73 ммоль), трет-бутил 5-
 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат
 (248 мг, 0,80 ммоль), K_3PO_4 (310 мг, 1,46 ммоль), SPhos-Pd-G2 (16 мг, 0,022 ммоль),
 диоксан (3 мл) и H_2O (1 мл) в атмосфере N_2 и нагревали до $110^\circ C$ в течение 15 мин.
 Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc, промывали H_2O , насыщенным
 соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат
 концентрировали досуха и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с
 получением 342 мг трет-бутил 5-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-
 пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата. ЖХМС Метод
 В: t_R : 1,18 мин; $(M+H)^+ = 521,1$

Стадия 5: трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло
 [2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Трет-бутил 5-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-
 3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (336 мг, 0,645 ммоль) гидрировали при
 давлении H_2 50 ф/дюйм² (3,515 кг/см²) в MeOH (30 мл) с 10% Pd/C (100 мг) в течение 24
 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита. Полученный остаток
 концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с
 использованием гексана/EtOAc с получением 263 мг трет-бутил 3-(1-(2-
 (диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-
 карбоксилата. ЖХМС Метод В: t_R : 1,17 мин; $(M+H)^+ = 523,1$.

Стадия 6: 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-
 1-ил)бензамид



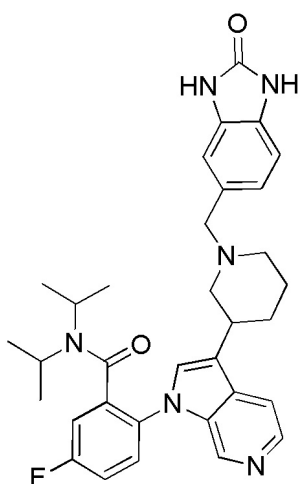
К раствору трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло
 [2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (2 мл)

добавляли 4 М НСl/диоксан (2 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 247 мг 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде бис НСl соли. ЖХМС Метод В: t_R : 0,60 мин; $(M+H)^+=423,1$.

Стадия 7: 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диизопропилбензамид

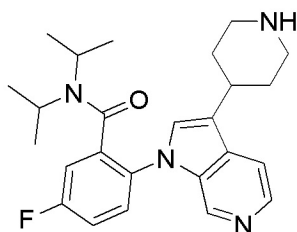
К раствору 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде бис НСl соли (50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли TEA (30 мкл), HOAc (1 каплю), 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиат (Промежуточное соединение 24, 35 мг, 0,14 ммоль) и $NaBH_3CN$ (70 мг, 1,11 ммоль). Смесь нагревали при 40°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, Метод А, с получением 43,5 мг желаемого продукта в виде TFA соли. ЖХМС Метод В: t_R : 0,62 мин; $(M+H)^+=613,1$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,58 (с, 1H), 8,18 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,40 (тд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,21-3,10 (м, 3 H), 2,95 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,13-1,81 (м, 10H), 1,52 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,29 (м, 2H), 1,07-1,01 (м, 8H), 0,25 (м, 2H).

Пример 84А. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



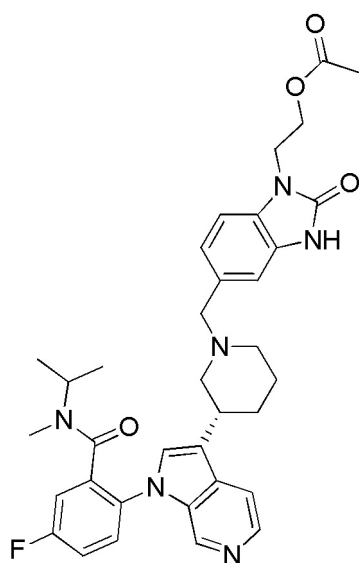
Это соединение синтезировали способом, аналогичным способу Примера 84. На стадии 7 использовали 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид. ЖХМС Метод В: t_R : 0,61 мин; $(M+H)^+=569,2$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,99 (шир.с, 1H), 8,37 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,48 (тд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 7,41 (тд, $J=8,0$, 2,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,30-3,14 (м, 3H), 2,95 (с, 1H), 2,20-1,87 (м, 4H), 1,38 (м, 3H), 1,09 (м, 3H), 0,90-0,51 (м, 6H).

Пример 84В. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 84, стадии 1-6. На стадии 4 использовали трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат. ЖХМС Метод В: t_R : 0,58 мин; $(M+H)^+=423,2$.

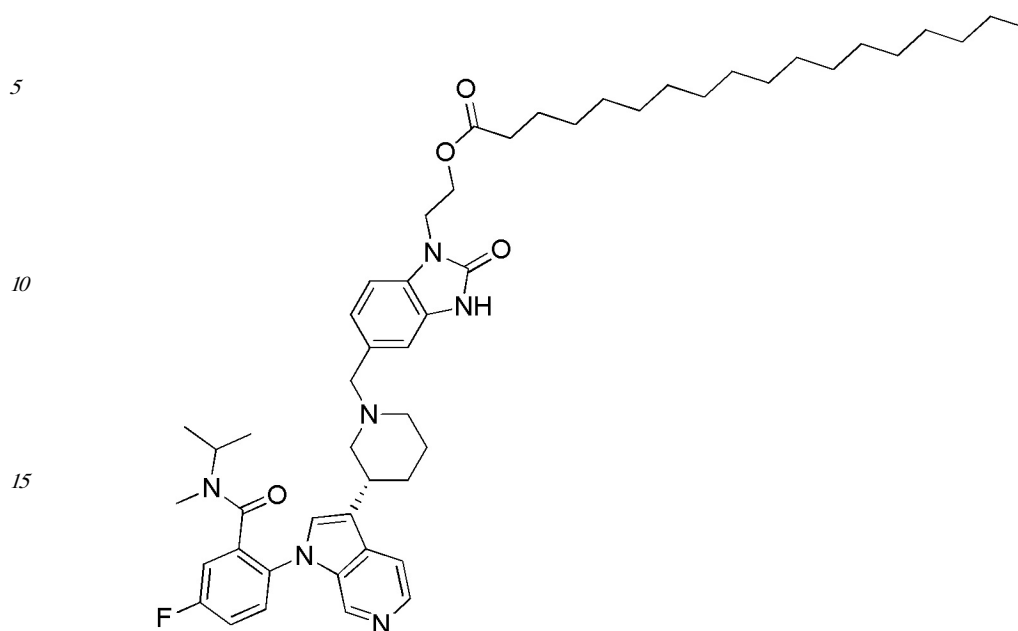
Пример 85. (R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)этилацетат



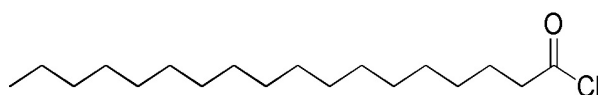
К раствору 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[д]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида (Пример 44, 50 мг, 0,085 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли пиридин (3 капли) с последующим добавлением Ac_2O (3 капли). Смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли MeOH (1 мл) для гашения реакции. Смесь перемешивали еще в течение 20 мин, затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток экстрагировали при помощи EtOAc, промывали последовательно водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 36 мг (R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[д]имидазол-1-ил)этилацетата. ЖХМС Метод В: t_R : 0,61 мин; $(M+H)^+=627,1$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,62 и 8,54 (шир.с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 3H), 7,15 (м, 3H), 4,84-4,74 (м, 2H), 4,37 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,77-3,52 (м, 2H), 3,24-3,03 (м, 4H), 2,60 и 2,57 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 5H), 1,58 (м, 1H), 0,98 (м, 3H), 0,40 (м, 1H), 0,14 (м, 1H).

Пример 86. (R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло

[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилстеарат



Стадия 1: стеарилхлорид

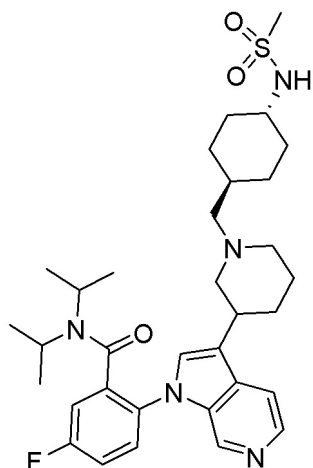


К суспензии стеариновой кислоты (409 мг, 1,44 ммоль) в безводном DCM (6 мл), охлажденном до 0°C, добавляли оксалилхлорид (0,21 мл, 2,88 ммоль), с последующим добавлением небольшой капли DMF, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный остаток растворяли в безводном DCM (10 мл) с получением раствора стеарилхлорида в DCM (~ 0,144 М).

Стадия 2: (R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилстеарат

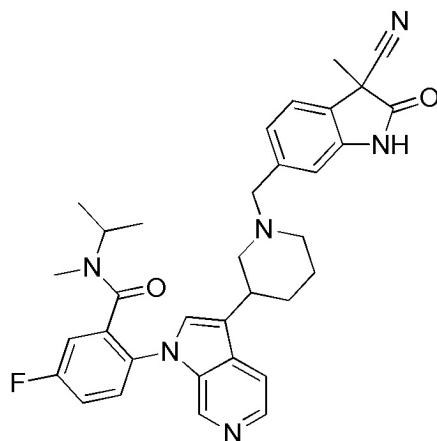
К раствору (R)-5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида (Пример 44А, 50 мг, 0,085 ммоль), охлажденного до 0°C, добавляли указанный выше раствор стеарилхлорида (0,6 мл, ~ 0,086 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем гасили при помощи MeOH (0,2 мл). Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали последовательно водным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением 47 мг (R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилстеарата. ЖХМС Метод В: t_R: 1,48 мин; (M+H)⁺=851,2. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 8,60 и 8,52 (шир.с, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,67-7,45 (м, 3H), 7,13-7,09 (м, 3H), 4,37 (м, 2H), 4,13 (м, 2H), 3,71-3,51 (м, 2H), 3,17-2,99 (м, 4H), 2,57 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,21-2,08 (м, 5H), 1,82 (м, 2H), 1,52-1,14 (м, 34H), 0,98 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,2 Гц, 1H), 0,40 (м, 1H), 0,11 (м, 1H).

Пример 87. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пиперидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамид



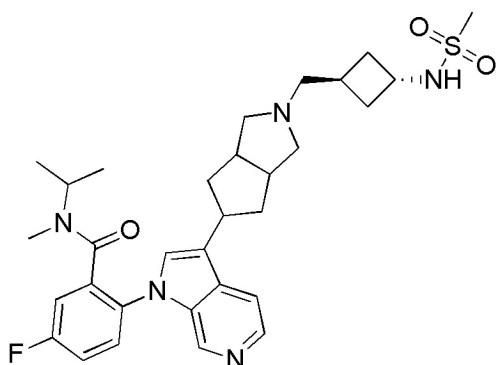
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным способу Примера 72, с использованием 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 84В) и N-((1*r*,4*r*)-4-формилциклогексил)метансульфонамида. ЖХМС Метод В: t_R : 0,67 мин; $(M+H)^+ = 612,2$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,58 (с, 1*H*), 8,18 (д, $J=5,6$ Гц, 1*H*), 7,72 (д, $J=5,6$ Гц, 1*H*), 7,62 (м, 1*H*), 7,46 (м, 1*H*), 7,40 (тд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1*H*), 7,30 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1*H*), 3,54 (м, 1*H*), 3,36 (м, 1*H*), 3,21-3,10 (м, 3*H*), 2,95 (м, 1*H*), 2,93 (с, 3*H*), 2,22 (м, 2*H*), 2,13-1,81 (м, 10*H*), 1,52 (м, 2*H*), 1,45 (д, $J=6,4$ Гц, 3*H*), 1,29 (м, 2*H*), 1,07-1,01 (м, 8*H*), 0,25 (м, 2*H*).

Пример 88. 2-(3-(1-((3-циано-3-метил-2-оксоиндолин-6-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид

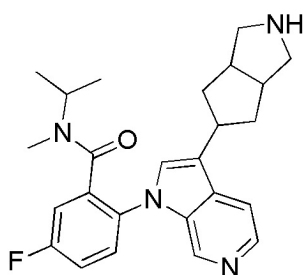


Указанное в заголовке соединение получали из 6-формил-3-метил-2-оксоиндолин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение 20) способом, аналогичным способу Примера 84А. ЖХМС Метод В: t_R : 0,68 мин; $(M+H)^+ = 579,2$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 8,58 (с, 1*H*), 8,18 (д, $J=5,6$ Гц, 1*H*), 7,72 (д, $J=5,6$ Гц, 1*H*), 7,62 (м, 1*H*), 7,46 (м, 1*H*), 7,40 (тд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1*H*), 7,30 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1*H*), 3,54 (м, 1*H*), 3,36 (м, 1*H*), 3,21-3,10 (м, 3*H*), 2,95 (м, 1*H*), 2,93 (с, 3*H*), 2,22 (м, 2*H*), 2,13-1,81 (м, 10*H*), 1,52 (м, 2*H*), 1,45 (д, $J=6,4$ Гц, 3*H*), 1,29 (м, 2*H*), 1,07-1,01 (м, 8*H*), 0,25 (м, 2*H*).

Пример 89. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-((*транс*-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамид

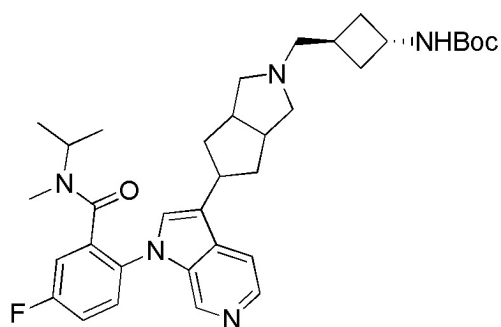


Стадия 1: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



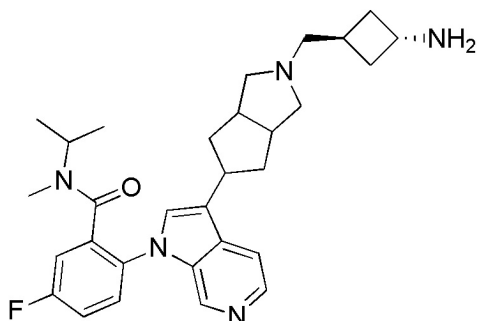
К смеси трет-бутил 5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 15, 300 мг, 0,58 ммоль) в безводном DCM (6 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 4 N) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток подщелачивали до рН=12-14 раствором 10% NaOH и затем экстрагировали при помощи DCM/*i*-PrOH (об/об=10/1, 3 × 80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 240 мг (99%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод В: t_R : 0,86 мин; $(M+H)^+=421,3$. 1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,76 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,35-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,25-3,30 (м, 1H), 2,90-3,00 (м, 6H), 2,40-2,70 (м, 5H), 1,00-1,50 (м, 5H), 0,20-0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,35.

Стадия 2: трет-бутил (транс-3-((5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)циклобутил) карбамат



Смесь 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (60 мг, 0,14 ммоль), *трет*-бутил (*транс*-3-формилциклобутил)карбамата (Промежуточное соединение 22, 56 мг, 0,28 ммоль) и NaNH_3CN (44 мг, 0,7 ммоль) в безводном MeOH (4 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли H_2O (20 мл) и затем экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=10/1) с получением *трет*-бутил (*транс*-3-((5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)циклобутил)карбамата виде бесцветного масла. Выход: 65 мг (76%); ЖХМС Метод В: t_R : 0,620 мин; $(M+H)^+=604,3$.

Стадия 3: 2-(3-(2-((*транс*-3-аминоциклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид



К *трет*-бутил (*транс*-3-((5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)циклобутил)карбамату (65 мг, 0,11 ммоль) в DCM (4 мл, безводный) добавляли TFA (1 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 22-27°C в течение 2 часов. Смесь подщелачивали до pH=12-14 раствором 10% NaOH, экстрагировали при помощи DCM/*i*-PrOH (об/об=10/1, 4 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(2-((*транс*-3-аминоциклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. Выход: 40 мг (74%, неочищенный продукт);

Стадия 4: 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(2-((*транс*-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

К смеси 2-(3-(2-((*транс*-3-аминоциклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (40 мг, 0,08 ммоль) и Et₃N (40 мг, 0,56 мл, 0,4 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли (MeSO₂)₂O (38 мг, 0,24 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь добавляли к H₂O (20 мл) и экстрагировали при помощи DCM (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с щелочной фазой, Метод D, с получением 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(2-((*транс*-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 6,3 мг (14%); ЖХМС Метод D: t_R: 1,965 мин; (M+H)⁺=582,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,35-7,50 (м, 3H), 4,45-4,55 (м, 0,5H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,25-3,30 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 12H), 2,15-2,25 (м, 4H), 1,55-1,65 (м, 2H), 1,00-1,10 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,53.

Примеры 90-91.

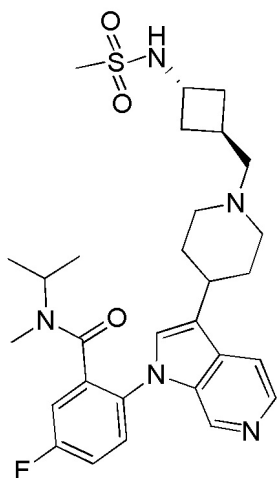
Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 89.

Таблица 10

Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
Данные ЯМР			
90		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(2-((<i>транс</i> -4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 2,185 мин; 610,3
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,55-8,70 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 1H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,45-4,55 (м, 0,5H), 3,55-3,60 (м, 0,5H), 3,15-3,30 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,30-2,75 (м, 13H), 2,00-2,10 (м, 4H), 1,90-1,95 (м, 3H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,00-1,10 (м, 5H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. - 113,53.		
91		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (ТФА соль)	D; 0,921 мин; 596,4
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,80-9,00 (м, 1H), 8,30-8,35 (м, 2H), 8,10-8,15 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,5H), 3,60-4,00 (м, 5H), 3,40-3,55 (м, 0,5H), 3,00-3,35 (м, 6H), 2,50-2,90 (м, 10H), 1,65-2,05 (м, 5H), 1,30-1,45 (м,		

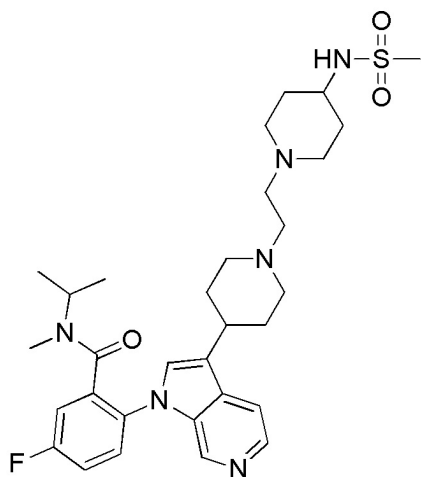
2H), 0,45-1,15 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -110,71, -76,99.

Пример 92. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((*цис*-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

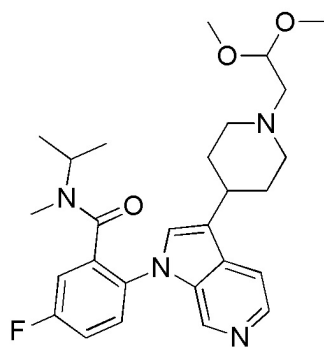


Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным для Примера 1, исходя из 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1) и N-((1*r*,3*r*)-3-формилциклобутил)метансульфонамида. ЖХМС Метод D: t_R : 1,757 мин; $(M+H)^+ = 556,2$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,70 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,35-4,55 (м, 0,5H), 3,70-3,85 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,00-3,10 (м, 2H), 2,92-3,00 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,70-2,95 (м, 3H), 2,40-2,70 (м, H), 2,20-2,35 (м, 3H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 2H), 1,65-1,80 (м, 2H), 0,95-1,15 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,39.

Пример 93. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(4-(метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

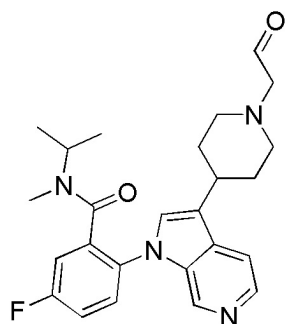


Стадия 1: 2-(3-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



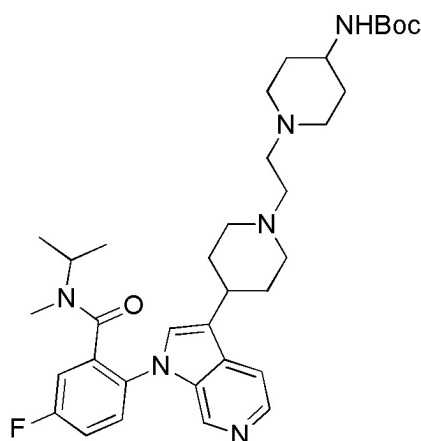
К смеси 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 200 мг, 0,51 ммоль, HCl соль) в DMF (10 мл) добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (171 мг, 1,01 ммоль) и K₂CO₃ (211 мг, 1,53 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза и затем нагревали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 17 часов. Смесь добавляли к воде (30 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=10/1) с получением 2-(3-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида в виде красного масла. Выход: 115 мг (47%); ЖХМС Метод В: t_R: 0,528 мин; (M+H)⁺=483,1.

Стадия 2: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



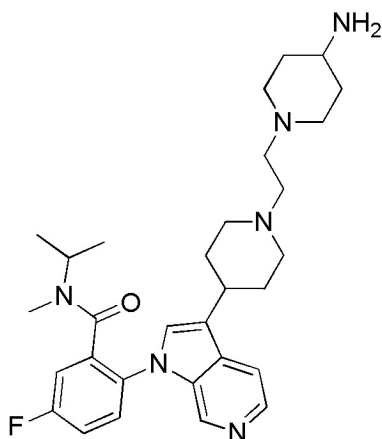
К смеси 2-(3-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (115 мг, 0,24 ммоль) в THF (10 мл) добавляли водный раствор HCl (4 мл, 3 М). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза и затем нагревали в атмосфере N₂ при 70°C в течение 17 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (211 мг, неочищенный, выход неочищенного продукта 100%) (HCl соль) в виде красного твердого вещества. Выход: 211 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод В: t_R: 0,474 мин; (M+H)⁺=455,1.

Стадия 3: трет-бутил (1-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)карбамат



К смеси 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(1-(2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (211 мг, 0,48 ммоль, HCl соль) в MeOH (15 мл) добавляли Et₃N (146 мг, 1,44 ммоль), *трет*-бутил пиперидин-4-илкарбамат (194 мг, 0,97 ммоль) и NaBH₃CN (119 мг, 1,92 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза и затем нагревали в атмосфере N₂ при 70°C в течение 15 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя при помощи DCM/MeOH=10/1) с получением *трет*-бутил (1-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)карбамата в виде красного твердого вещества. Выход: 156 мг (51%); ЖХМС Метод В: t_R: 0,572 мин; (M+H)⁺=621,3.

Стадия 4: 2-(3-(1-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид



К смеси *трет*-бутил (1-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)карбамата (156 мг, 0,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли HCl-диоксан (3 мл) при 0°C. Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ с последующим перемешиванием в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, Метод А, с получением 2-(3-(1-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (TFA соль) в виде красного твердого вещества. Выход: 118 мг (90%); ЖХМС Метод В: t_R: 0,790 мин; (M+H)⁺=521,5.

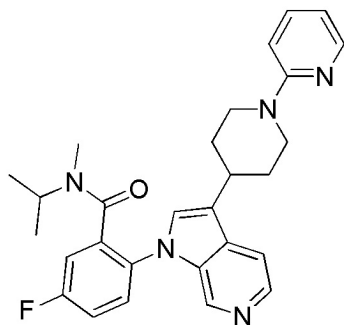
Стадия 5: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(4-(метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

К смеси 2-(3-(1-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамида (80 мг, 0,15 ммоль, TFA соль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли Et_3N (76 мг, 0,75 ммоль) и $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$ (80 мг, 0,46 ммоль).

Смесь дегазировали и продували при помощи N_2 3 раза и затем перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с щелочной фазой, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(4-(метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 19,3 мг (21%); ЖХМС Метод D: t_R : 0,820 мин;

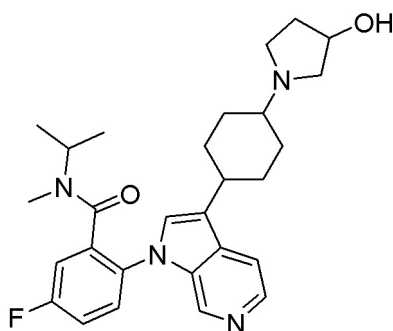
$(\text{M}+\text{H})^+=599,3$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,65 (м, 0,5H), 3,20-3,30 (м, 2H), 3,05-3,20 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,90-2,96 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 7H), 2,15-2,40 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,37.

Пример 94. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Раствор 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Пример 1, Стадия 1, 50 мг, 0,13 ммоль, HCl соль), 2-фторпиридина (49 мг, 0,25 ммоль) и Cs_2CO_3 (330 мг, 1,01 ммоль) в безводном DMF (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 36 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с щелочной фазой, Метод D, с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества. Выход: 12,4 мг (21%); ЖХМС Метод D: t_R : 1,978 мин; $(\text{M}+\text{H})^+=472,2$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,61, 8,53 (с, 1H), 8,19 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35-7,70 (м, 5H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,35-4,45 (м, 2,5H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 3,00-3,10 (м, 3H), 2,62, 2,43 (с, 3H), 2,05-2,15 (м, 2H), 1,70-1,80 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,20-0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,40.

Примеры 95А-95В. 5-фтор-2-(3-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (Изомеры 1-2)



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 60 мг, 0,15 ммоль) в 5 мл безводного MeOH добавляли пирролидин-3-ол (16 мг, 0,18 ммоль) и NaBH₃CN (19 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45-50°C (температура масляной бани) в течение 18 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ, Метод D, с получением двух изомеров 5-фтор-2-(3-(4-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества.

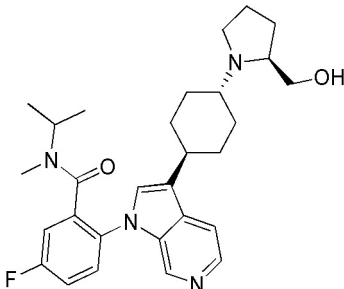
Пример 95А (Изомер 1): Выход: 22,4 мг (32%); ЖХМС Метод D: t_R: 1,171 мин; (M+H)⁺=479,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,70 (м, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,35-4,55 (м, 1,5H), 3,50-3,65 (м, 0,5H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,80-2,95 (м, 2H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,35-2,70 (м, 4H), 2,05-2,30 (м, 6H), 1,40-1,85 (м, 5H), 0,95-1,15 (м, 3H), 0,10-0,65 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,46.

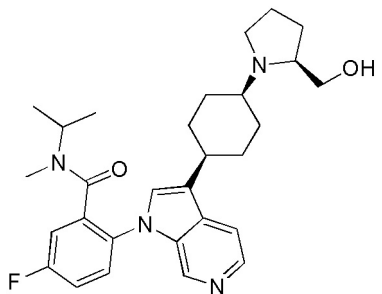
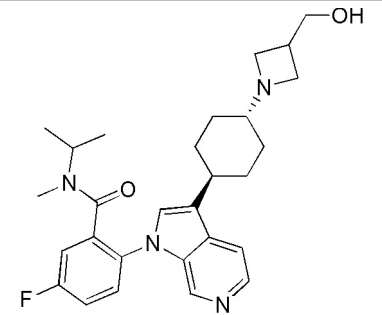
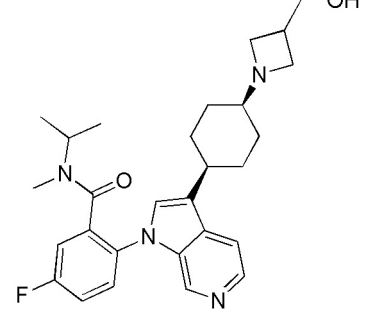
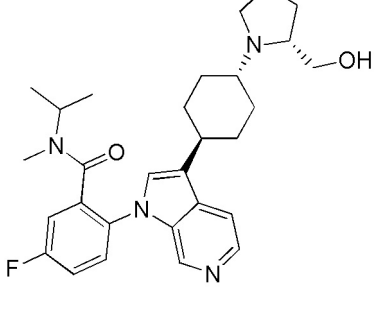
Пример 95В (Изомер 2): Выход: 14,1 мг (20%); ЖХМС Метод D: t_R: 1,119 мин; (M+H)⁺=479,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,30-4,55 (м, 1,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,05-3,15 (м, 1H), 2,75-2,95 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 5H), 2,05-2,40 (м, 4H), 1,70-2,00 (м, 7H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,59.

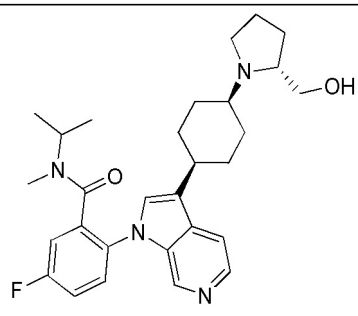
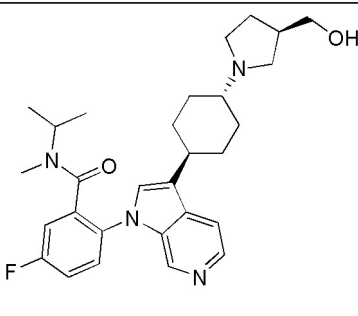
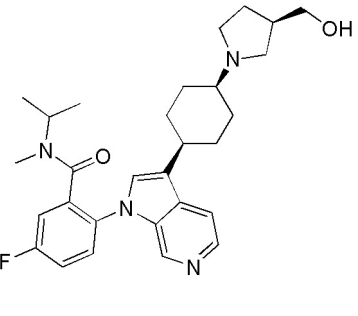
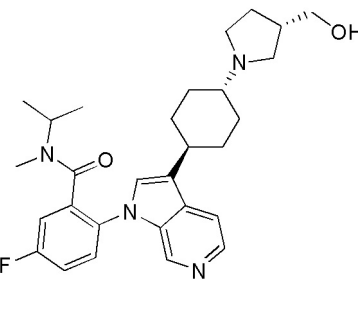
Примеры 96-120.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примеров 95А-95В.

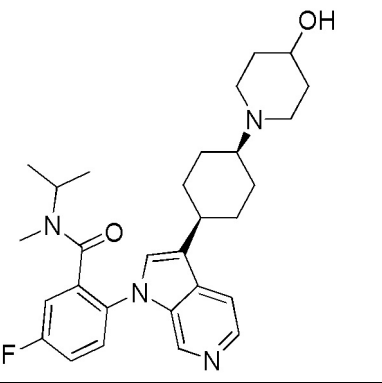
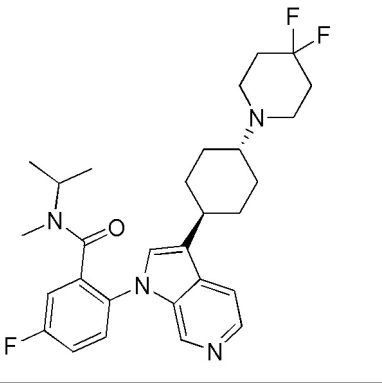
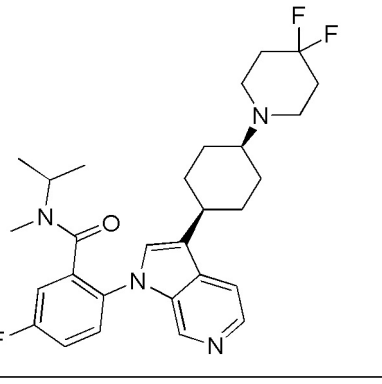
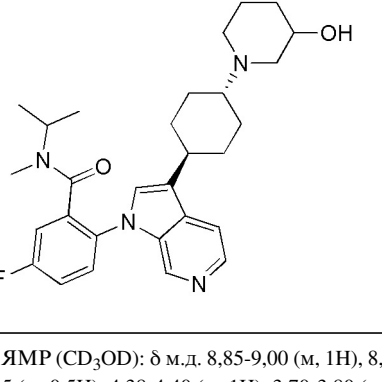
Таблица 11

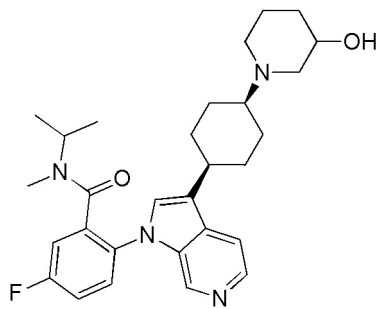
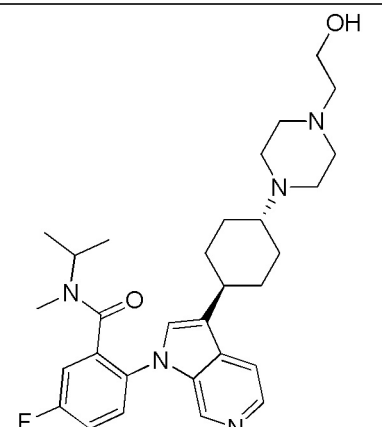
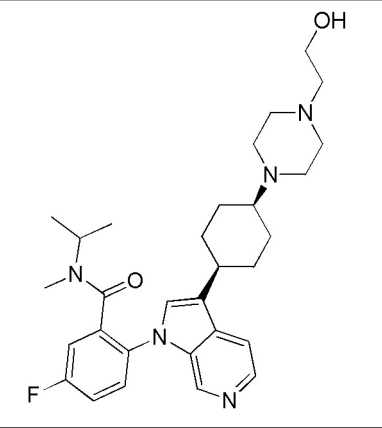
Таблица 11			
Пр. №	Структура	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
96		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-((<i>S</i>)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 1,479; 493,2
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,60 (м, 1,5H), 3,35-3,40 (м, 1H), 3,00-3,10 (м, 2H), 2,80-2,95 (м, 1H), 2,40-2,75 (м, 5H), 2,05-2,25 (м, 4H), 1,45-1,90		

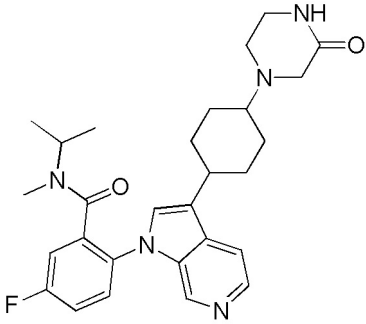
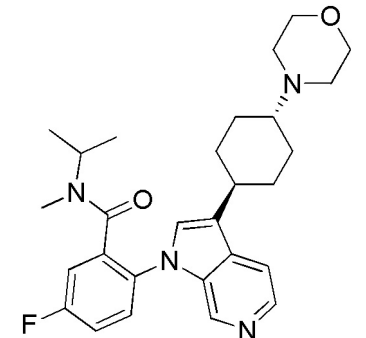
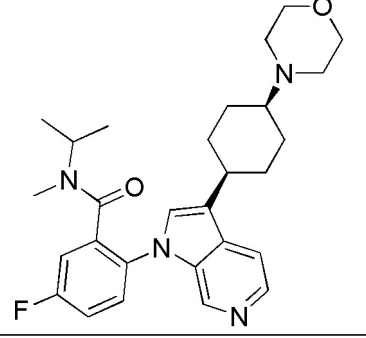
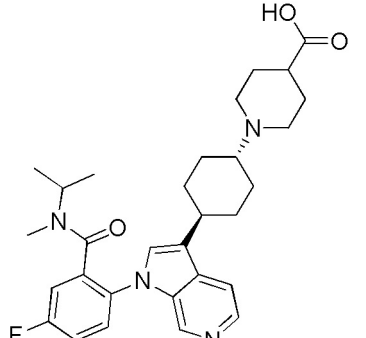
	(м, 8H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. -113,48.		
97		5-фтор-2-(3-(<i>дис</i> -4-((<i>S</i>)-2-(гидроксиметил)пирро- лидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пири- дин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 1,687; 493,2
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,30-4,55 (м, 1,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,05-3,15 (м, 1H), 2,75-2,95 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 5H), 2,05-2,40 (м, 4H), 1,70-2,00 (м, 7H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,20-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. -113,49.			
98		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-(3-(гидроксиметил)азетидин- 1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1- ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	D; 0,876; 479,4
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,95-9,05 (м, 1H), 8,30-8,35 (м, 2H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 4,05-4,45 (м, 4,5H), 3,60-3,80 (м, 2,5H), 3,30-3,35 (м, 1H), 2,85-3,20 (м, 2H), 2,60-2,65 (м, 3H), 2,00-2,30 (м, 4H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,55-1,15 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,75, -76,86.			
99		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-(3-(гидроксиметил)азетидин- 1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1- ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	D; 0,870; 479,4
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,95-9,05 (м, 1H), 8,30-8,35 (м, 2H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 4,05-4,45 (м, 4,5H), 3,60-3,80 (м, 2,5H), 3,30-3,35 (м, 1H), 2,85-3,20 (м, 2H), 2,60-2,65 (м, 3H), 2,00-2,30 (м, 4H), 1,45-1,75 (м, 4H), 0,55-1,15 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,75, -76,86.			
100		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-((<i>R</i>)-2-(гидроксиметил)пир- ролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 1,469; 493,2
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H),			

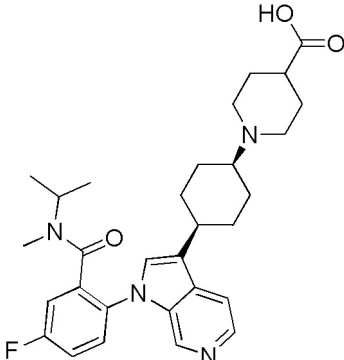
	3,50-3,60 (м, 1,5H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,00-3,20 (м, 2H), 2,70-3,00 (м, 3H), 2,35-2,70 (м, 3H), 2,05-2,25 (м, 4H), 1,50-2,00 (м, 8H), 0,90-1,15 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,49.		
101		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-((<i>R</i>)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 1,768; 493,3
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,70 (м, 1H), 8,10-8,25 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,55 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,65 (м, 1,5H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 2H), 2,75-2,90 (м, 1H), 2,40-2,75 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,70-1,90 (м, 8H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,15-0,65 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,32.		
102		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-((<i>R</i>)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,880; 493,3
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,40-3,65 (м, 2,5H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,80-2,90 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 6H), 2,10-2,30 (м, 5H), 1,90-2,05 (м, 1H), 1,40-1,70 (м, 5H), 0,90-1,10 (м, 3H), 0,10-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,44.		
103		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-((<i>R</i>)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,876; 493,4
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,40-3,65 (м, 2,5H), 3,05-3,20 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 6H), 2,30-2,35 (м, 2H), 1,70-2,25 (м, 9H), 1,45-1,60 (м, 1H), 0,90-1,10 (м, 3H), 0,10-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,59.		
104		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-((<i>S</i>)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,880 493,4
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,40-3,65 (м, 2,5H), 2,95-3,05 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 6H), 2,10-2,30 (м, 5H), 1,90-2,05 (м, 1H), 1,40-1,70 (м, 5H), 0,90-1,10 (м, 3H), 0,10-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,46.		

5	105		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-((<i>S</i>)-3-(гидроксиметил)пирро- лидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пири- дин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,874; 493,3
10		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,40-3,65 (м, 2,5H), 3,05-3,20 (м, 1H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,40-2,70 (м, 6H), 2,30-2,35 (м, 2H), 1,70-2,25 (м, 9H), 1,45-1,60 (м, 1H), 0,90-1,10 (м, 3H), 0,10-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,51.		
15	106		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(<i>транс</i> -4-(пи- перидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)бензамид	D; 0,914; 477,4
20		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,30-7,45 (м, 3H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 2,80-2,90 (м, 1H), 2,40-2,70 (м, 8H), 2,05-2,20 (м, 4H), 1,50-1,70 (м, 10H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,15-0,55 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,49.		
25	107		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(<i>транс</i> -4-(пи- перидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)бензамид	D; 0,914; 477,4
30		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,30-7,55 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 2,40-2,70 (м, 8H), 2,05-2,20 (м, 2H), 1,45-1,95 (м, 13H), 0,95-1,05 (м, 3H), 0,15-0,60 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,40.		
35	108		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-(4-гидроксипиперидин-1-ил) циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1- ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	D; 0,621; 493,4
40		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ 8,93-9,02 (м, 1H), 8,23-8,33 (м, 1H), 8,34-8,35 (м, 2H), 7,78-7,80 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 4,37-4,41 (м, 0,5H), 4,08-4,09 (м, 0,5H), 3,70-3,81 (м, 1H), 3,59-3,62 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,12-3,15 (м, 1H), 2,60-2,63 (м, 3H), 1,74-2,29 (м, 12H), 0,50-1,11 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ -76,75, -110,60.		
45				

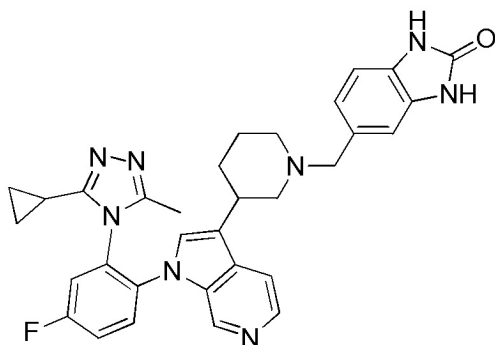
5	109		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	D; 0,561; 493,4
10		^1H ЯМР(CD_3OD): δ 8,85-8,95 (м, 1H), 8,32-8,34 (м, 2H), 8,09-8,11 (м, 1H), 7,71-7,74 (м, 1H), 7,44-7,51 (м, 2H), 4,36-4,38 (м, 0,5H), 4,11-4,12 (м, 0,5H), 3,71-3,84 (м, 1H), 3,57-3,60 (м, 2H), 3,40-3,43 (с, 3H), 3,11-3,22 (м, 1H), 2,61-2,63 (м, 3H), 1,75-2,31 (м, 12H), 0,58-1,10 (м, 6H). ^{19}F ЯМР(CD_3OD): δ -76,99, -110,70.		
15	110		2-(3-(<i>транс</i> -4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,928; 513,3
20		^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,20 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 7,35-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 2,70-2,85 (м, 5H), 2,40-2,70 (м, 4H), 1,95-2,30 (м, 8H), 1,50-1,70 (м, 4H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,65 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,60, -99,27.		
25	111		2-(3-(<i>цис</i> -4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	D; 0,931; 513,3
30		^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,35-7,40 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,55-3,65 (м, 0,5H), 3,20-3,30 (м, 1H), 2,60-2,75 (м, 6H), 2,45-2,55 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,05-2,20 (м, 2H), 1,75-2,05 (м, 10H), 1,00-1,10 (м, 3H), 0,10-0,55 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ м.д. -113,39, -99,43.		
35	112		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	E; 1,788; 493,3
40		^1H ЯМР (CD_3OD): δ м.д. 8,85-9,00 (м, 1H), 8,30-8,35 (м, 2H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H), 4,40-4,45 (м, 0,5H), 4,38-4,40 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,33-3,45 (м, 2H), 3,15-3,35 (м, 3H), 2,70-2,85 (м, 0,5H), 2,60-2,65 (м,		
45				

	3H), 2,30-2,35 (м, 5H), 1,75-1,95 (м, 7H), 0,35-1,15 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,74, -76,89.		
113		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	E; 1,842; 493,3
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,85-9,05 (м, 1H), 8,25-8,40 (м, 3H), 7,75-7,85 (м, 1H), 7,45-7,60 (м, 2H), 4,20-4,50 (м, 1H), 3,35-3,75 (м, 5H), 2,90-3,30 (м, 2H), 2,60-2,70 (м, 3H), 1,65-2,40 (м, 12H), 0,35-1,15 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,62, -76,81.			
114		5-фтор-2-(3-(<i>транс</i> -4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	E; 1,592; 522,3
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,10-8,20 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,65 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 0,5H), 3,65-3,75 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 2,85-2,95 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 4H), 2,60-2,65 (м, 4H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,10-2,35 (м, 4H), 1,50-1,70 (м, 4H), 1,20-1,35 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,45-0,55 (м, 1H), 0,10-0,20 (м, 2H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. -113,42.			
115		5-фтор-2-(3-(<i>цис</i> -4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	E; 0,988; 522,4
¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. 8,85-9,05 (м, 1H), 8,25-8,35 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,70-7,85 (м, 1H), 7,40-7,55 (м, 2H), 4,35-4,45 (м, 0,5H), 3,80-3,90 (м, 2H), 3,65-3,75 (м, 0,5H), 3,30-3,50 (м, 8H), 3,00-3,20 (м, 4H), 2,55-2,65 (м, 3H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,80-2,20 (м, 6H), 0,30-1,30 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δм.д. -77,06, -110,71.			

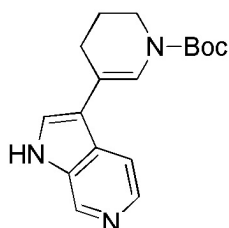
5	116		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(4-(3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (HCl соль)	E; 0,851; 492,4
10		¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ 8,80-9,05 (м, 1H), 8,10-8,40 (м, 3H), 7,75-7,90 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 0,5H), 3,80-4,05 (м, 2H), 3,45-3,80 (м, 4,5H), 3,10-3,25 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 3H), 2,25-2,45 (м, 4H), 2,05-2,25 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 3H), 0,50-1,20 (м, 6H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ -110,78.		
15	117		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(<i>транс</i> -4-морфолиноциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 1,092; 479,3
20		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,53-8,62 (м, 1H), 8,15-8,18 (м, 1H), 7,72-7,73 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 7,44-7,45 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 2H), 4,44-4,50 (м, 0,5H), 3,72-3,75 (м, 4H), 3,52-3,59 (м, 0,5H), 2,84-2,90 (м, 1H), 2,38-2,67 (м, 8H), 2,11-2,18 (м, 4H), 1,47-1,60 (м, 4H), 0,98-1,04 (м, 3H), 0,19-0,53 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,48.		
25	118		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(<i>цис</i> -4-морфолиноциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 1,251; 479,3
30		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. 8,54-8,62 (м, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,45 -7,46 (м, 2H), 7,34-7,35 (м, 1H), 4,45-4,52 (м, 0,5H), 3,74 (с, 4H), 3,54-3,61 (м, 0,5H), 3,17-3,18 (м, 1H), 2,32-3,69 (м, 8H), 2,01-2,13 (м, 2H), 1,70-2,18 (м, 6H), 0,99-1,05 (м, 3H), 0,20-0,53 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ м.д. -113,50.		
35	119		1-(<i>транс</i> -4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил) карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-карбоновая кислота	E; 1,178; 521,3
40		¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ 8,53-8,61 (м, 1H), 8,16-8,18 (с, 1H), 7,38-7,51 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 2H), 7,65-7,66 (м, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,37-7,40 (м, 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 4,42-4,49 (м, 0,5H), 3,50-3,56 (м, 0,5H), 3,29-3,47 (м, 2H), 3,28-3,29 (м, 1H), 3,03-3,11		
45				

	(м, 2H), 2,93-2,96 (м, 1H), 2,43-2,66 (м, 4H), 1,99-2,40 (м, 8H), 1,70-1,82 (м, 4H), 0,99-1,04 (м, 3H), 0,18-0,52 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD, 376 МГц): δ-113,25.		
120		1-(<i>дис</i> -4-(1-(4-фтор-2-изопропил(метил) карбамойл)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)цикло-гексил)пиперидин-4-карбоновая кислота	E; 1,190; 521,3
	¹ H ЯМР(CD ₃ OD): δ 8,53-8,60 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), 7,58-7,60 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,37-7,39 (м, 1H), 4,43-4,48 (м, 0,5H), 3,60-3,63 (м, 0,5H), 3,43-2,44 (м, 3H), 3,25-3,26 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 2H), 2,47-2,65 (м, 3H), 2,26-2,33 (м, 3H), 1,79-2,11 (м, 10H), 0,88-1,04 (м, 3H), 0,18-0,25 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР(CD ₃ OD): δ-112,84.		

Пример 121. 5-((3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-бензо[д]имидазол-2(3Н)-он



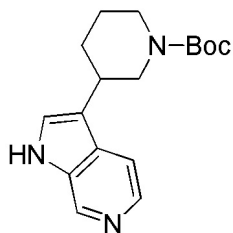
Стадия 1: трет-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



К раствору 1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (500 мг, 4,23 ммоль) в MeOH/H₂O (30 мл, об/об=2/1) добавляли трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат (4,225 г, 21,15 ммоль), КОН (2,375 г, 42,3 ммоль). Полученную смесь дегазировали при помощи N₂ и перемешивали при 75°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на ИСКО колонке на силикагеле (элюируя смесью дихлорметан/метанол=1/0 до 10/1) с получением трет-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,1 г (87%); ЖХМС Метод D: t_R: 0,636 мин;

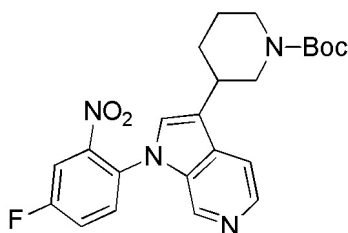
(M+H)⁺=300,1. ¹H ЯМР (CD₃OD): δм.д. 8,67-8,69 (м, 1H), 8,09-8,15 (м, 1H), 7,84 (д, J=5,6 Гц, 0,5H), 7,10 (д, J=5,6 Гц, 0,5H), 7,55 (с, 1H), 7,36-7,43 (м, 1H), 3,62-3,67 (м, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 2H), 1,51-1,56 (м, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,1 г, 3,67 ммоль) в 50 мл безводного MeOH и 50 мл безводного THF добавляли Pd(OH)₂/C (110 мг, 0,156 ммоль, 20% масс.). Смесь дегазировали и продували при помощи H₂ три раза с последующим перемешиванием при 45°C в течение 48 часов в атмосфере H₂ (50 ф/дюйм² (3,515 кг/см²)). Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 1,05 г (95%); ЖХМС Метод D: t_R: 0,669 мин; (M+H)⁺=302,2.

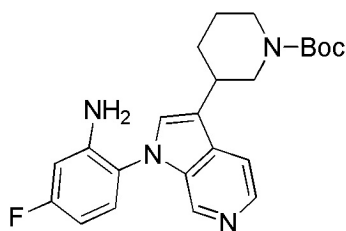
Стадия 3: трет-бутил 3-(1-(4-фтор-2-нитрофенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 3-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,66 ммоль) в 16 мл безводного DMF добавляли 2,5-дифторнитробензол (396 мг, 2,49 ммоль) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 75°C в течение 17 часов.

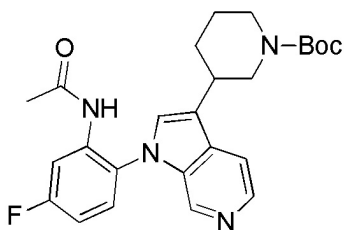
Смесь затем гасили водой (50 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO) (элюируя петролевым эфиром: этилацетат= 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил 3-(1-(4-фтор-2-нитрофенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого масла. Выход: 450 мг (62%); ЖХМС Метод D: t_R: 0,773 мин; (M+H)⁺=441,2. ¹H ЯМР (CDCl₃): δм.д. 8,4 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,85 (дд, J=7,6, 2,8 Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,05 (с, 2H), 2,95-2,96 (м, 4H), 2,88-2,92 (м, 5H), 1,49 (м, 9H).

Стадия 4: трет-бутил 3-(1-(2-амино-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



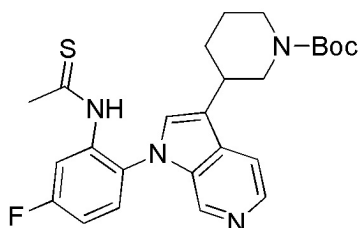
К раствору *трет*-бутил 3-(1-(4-фтор-2-нитрофенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 908,13 мкмоль) в 8 мл H_2O и 16 мл $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ добавляли Fe (253,6 мг, 4,54 ммоль) и NH_4Cl (485,8 мг, 9,08 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в H_2O (20 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил 3-(1-(2-амино-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 360 мг (86%); ЖХМС Метод D: t_R : 0,734 мин; $(\text{M}+\text{H})^+=411,2$.

Стадия 5: *трет*-бутил 3-(1-(2-ацетамидо-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



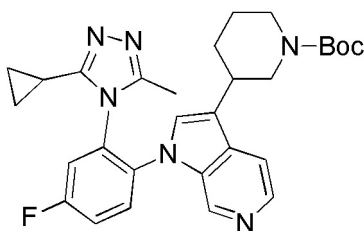
К раствору *трет*-бутил 3-(1-(2-амино-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 438,51 мкмоль) в 5 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли Ac_2O (223,8 мг, 2,19 ммоль) и пиридин (173,4 мг, 2,19 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали на ISCO колонке на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc=1/0 до 0/1) с получением *трет*-бутил 3-(1-(2-ацетамидо-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 63 мг (32%); ЖХМС Метод E: t_R : 0,710 мин; $(\text{M}+\text{H})^+=453,2$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,37 (м, 1H), 8,23-8,25 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,91-6,96 (м, 1H), 2,91-3,04 (м, 4H), 1,49 (м, 13H).

Стадия 6: *трет*-бутил 3-(1-(2-этантiaoамидо-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



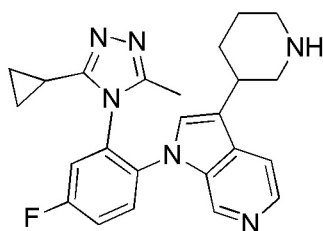
К раствору *трет*-бутил 3-(1-(2-ацетидамо-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (63 мг, 139,22 мкмоль) в 5 мл безводного толуола добавляли реагент Лоуссона (61,9 мг, 153,14 мкмоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с последующим перемешиванием при 125°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO) (элюируя при помощи DCM:MeOH=1:0 до 10:1) с получением *трет*-бутил 3-(1-(2-этантаноамида-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 30 мг (46%); ЖХМС Метод E: t_R: 0,745 мин; (M+H)⁺=469,2.

Стадия 7: трет-бутил 3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 3-(1-(2-этантаноамида-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (20 мг, 42,68 мкмоль) в 2 мл безводного диоксана добавляли циклопропанкарбогидразид (8,6 мг, 85,36 мкмоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂ 3 раза с последующим перемешиванием при 120°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ТСХ (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) с получением *трет*-бутил 3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. Выход: 5 мг (23%); ЖХМС Метод E: t_R: 0,667 мин; (M+H)⁺=517,1.

Стадия 8: 1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин

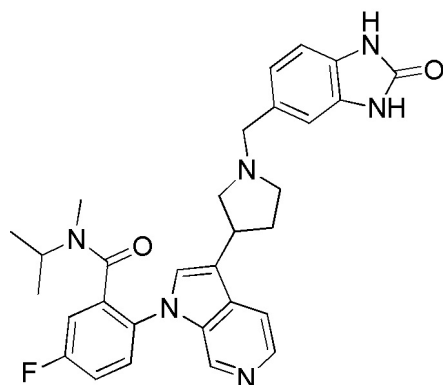


К раствору *трет*-бутил 3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5 мг, 9,68 мкмоль) в 4 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли HCl-диоксан (1 мл, 4 N) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Выход: 4 мг (неочищенный продукт, 100%); ЖХМС Метод D: t_R: 2,070 мин; (M+H)⁺=417,2.

Стадия 9: 5-((3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

К раствору 1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-3-(пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (4 мг, 9,6 мкмоль) в 1 мл безводного MeOH добавляли пиридин (3,8 мг, 48,02 мкмоль), 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (2,3 мг, 14,41 мкмоль) и NaBH₃CN (3 мг, 48,02 мкмоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ, Метод Е, с последующей лиофилизацией с получением 5-((3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она в виде белого твердого вещества. Выход: 1,60 мг (30%); ЖХМС Метод D: t_R: 1,517 мин; (M+H)⁺=563,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,16-8,18 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H), 7,60-7,71 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,99-7,00 (м, 2H), 6,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,88-3,08 (м, 3H), 1,93-2,15 (м, 6H), 1,74-1,75 (м, 2H), 1,34-1,40 (м, 2,5H), 0,86-0,95 (м, 2,5H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -110,97.

Пример 122. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



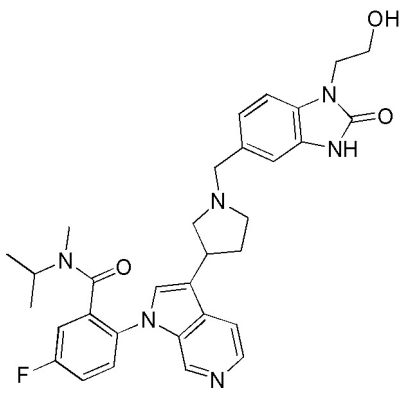
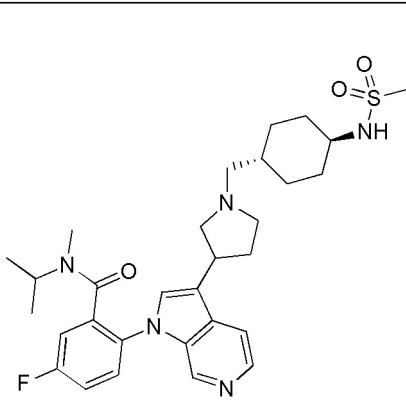
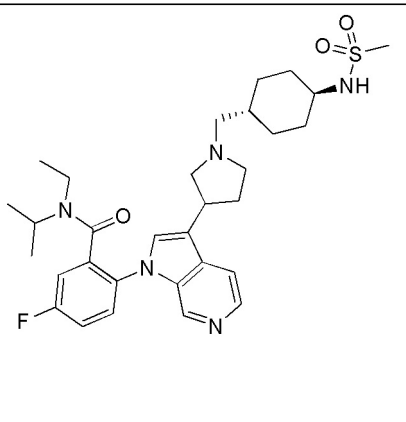
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 1, исходя из Промежуточного соединения 4и2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида. ЖХМС Метод D: t_R: 1,627 мин; (M+H)⁺=527,2. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,54-8,61 (м, 1H), 8,17-8,20 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,01-7,14 (м, 3H), 4,42-4,47 (м, 0,5H), 3,66-3,83 (м, 3H), 3,50-3,61 (м, 0,5H), 3,14-3,24 (м, 1H), 2,77-2,96 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 2H), 2,42-2,49 (м, 3H), 1,95-2,06 (м, 1H), 1,01 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,21-0,54 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,34.

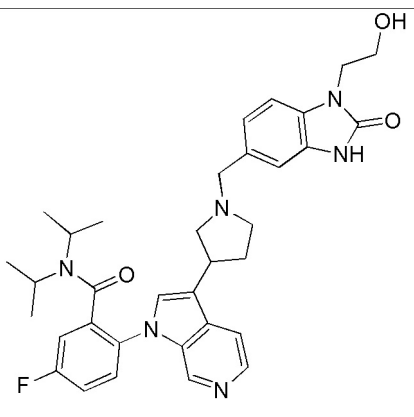
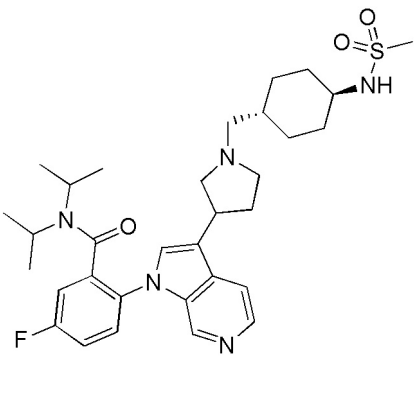
Примеры 123-127.

Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 122.

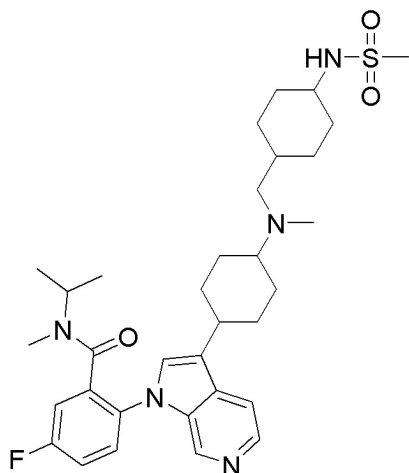
Таблица 12

Таблица 12			
Пр. №	Структурная формула	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
			Данные ЯМР

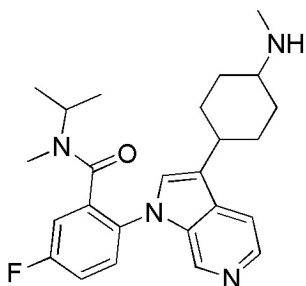
<p>5</p> <p>10</p> <p>123</p>		<p>5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид</p>	<p>D; 1,600; 571,2</p>
	<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,54-8,61 (м, 1H), 8,17-8,20 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 1H), 7,12-7,18 (м, 3H), 4,44-4,47 (м, 0,5H), 3,98-4,01 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 4H), 3,56-3,72 (м, 1,5H), 3,14-3,20 (м, 1H), 2,79-2,92 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 3H), 1,95-2,06 (м, 1H), 1,01 (т, J=6,4 Гц, 3H), 0,21-0,54 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ -113,34.</p>		
<p>15</p> <p>20</p> <p>124</p>		<p>N-метил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((<i>транс</i>-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид</p>	<p>E; 1,855; 570,3</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>125</p>		<p>N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((<i>транс</i>-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид</p>	<p>E; 1,900; 584,4</p>
	<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,60 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,63-7,68 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,34-7,39 (м, 1H), 3,66-3,70 (м, 1H), 3,55-3,61 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,13-3,22 (м, 2H), 2,88-2,98 (м, 5H), 2,70-2,76 (м, 1H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,37-2,49 (м, 3H), 1,95-2,08 (м, 5H), 1,47-1,53 (м, 1H), 1,27-1,37 (м, 2H), 0,98-1,13 (м, 5H), 0,76-0,90 (м, 3,5H), 0,31-0,34 (м, 2,5H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ -113,21.</p>		

<p>5</p> <p>10</p> <p>126</p>		<p>5-фтор-2-(3-((1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диизопропилбензамид</p>	<p>D; 0,760; 599,4</p>
<p>15</p>		<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,60 (с, 1 H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,11-7,18 (м, 3H), 3,98-4,00 (м, 2H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,64-3,78 (м, 3H), 3,50-3,56 (м, 1H), 3,28-3,31 (м, 1H), 3,14-3,20 (м, 1H), 2,90-2,95 (м, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 2,60-2,67 (м, 1H), 2,39-2,48 (м, 1H), 1,98-2,07 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (д, J=11,6, 6,4 Гц, 6H), 0,15-0,25 (м, 3H).</p> <p>¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ -113,21.</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>127</p>		<p>5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-((<i>транс</i>-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид</p>	<p>D; 0,765; 598,4</p>
		<p>¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,61 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 3,66-3,71 (м, 1H), 3,51-3,58 (м, 1H), 3,33-3,37 (м, 1H), 3,15-3,22 (м, 2H), 2,89-2,96 (м, 4H), 2,58-2,76 (м, 2H), 2,37-2,50 (м, 3H), 1,95-2,07 (м, 5H), 1,45-1,54 (м, 4H), 1,27-1,38 (м, 2H), 1,02-1,14 (м, 8H), 0,22-0,24 (м, 3H).</p> <p>¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ -113,33.</p>	

Примеры 128-128А. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(метил((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомеры 1-2)

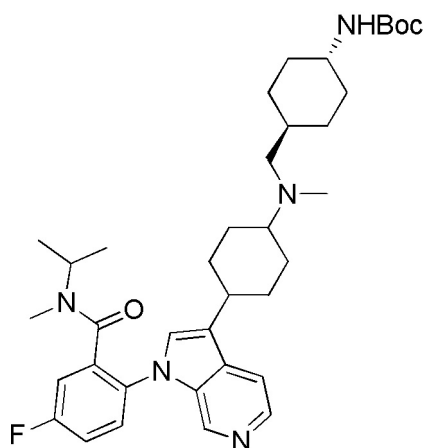


Стадия 1: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(метиламино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



К раствору 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(4-оксоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)бензамида (Промежуточное соединение 17В, 50 мг, 0,12 ммоль) в MeOH
(3 мл, безводный) добавляли метиламин (0,3 мл, 0,60 ммоль, 2М в THF) и NaBH₃CN (15
мг, 0,24 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 23-27°C в атмосфере N₂ в течение
24 часов. Реакционную смесь нейтрализовали 1N водным раствором HCl, очищали
препаративной ВЭЖХ, Метод D, с последующей лиофилизацией с получением 5-
фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(4-(метиламино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]
пиридин-1-ил)бензамида в виде желтого твердого вещества. Выход: 35 мг (69%); ЖХМС
Метод D: t_R: 0,882 мин; (M+H)⁺=423,4. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,55-8,65 (м, 1H), 8,15-
8,25 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,45-4,50 (м, 0,5H), 3,50-3,60 (м, 0,5H),
2,65-3,20 (м, 1H), 2,40-2,60 (м, 7H), 2,10-2,20 (м, 3H), 1,60-1,90 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H),
1,35-1,40 (м, 1H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,10-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,48.

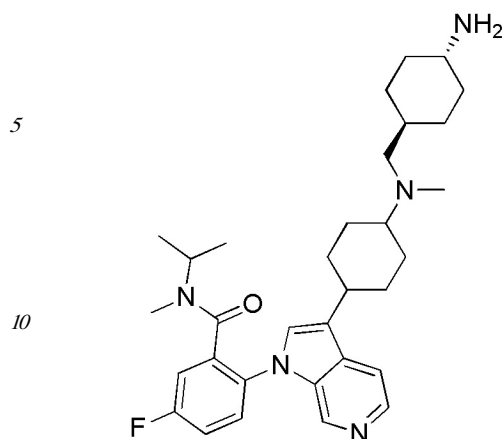
Стадия 2: трет-бутил (транс-4-(((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)циклогексил)(метил)амино)метил)циклогексил)карбамат



К раствору 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(4-(метиламино)циклогексил)-1H-
пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (25 мг, 0,059 ммоль) в MeOH (2 мл, безводный)
добавляли трет-бутил (транс-4-формилциклогексил)карбамат (20 мг, 0,088 ммоль) и
NaBH₃CN (8 мг, 0,118 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40°C (температура
масляной бани) в атмосфере N₂ в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали
и очищали препаративной ТСХ на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) с получением
трет-бутил (транс-4-(((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло
[2,3-с]пиридин-3-ил)циклогексил)(метил)амино)метил)циклогексил)карбамата в виде
бесцветного твердого вещества. Выход: 40 мг (100% выход, 80% чистота); ЖХМС
Метод С: t_R: 0,678 мин; (M+H)⁺=634,2.

Стадия 3: 2-(3-(4-(((транс-4-аминоциклогексил)метил)(метил)амино)циклогексил)-

1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид



15 К раствору *трет*-бутил (*транс*-4-(((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)циклогексил)(метил)амино)метил)циклогексил)карбамата (40 мг, 0,063 ммоль, чистота 80%) в CH₂Cl₂ (6 мл, безводный) добавляли HCl-диоксан (2 мл, 4 М) и полученную смесь перемешивали при 18-25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(3-(4-(((*транс*-4-аминоциклогексил)метил)(метил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида в виде желтого масла. Выход: 20 40 мг (100%, неочищенный продукт); ЖХМС Метод F: t_R: 0,838 мин; (M+H)⁺=534,4.

Стадия 4: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(метил((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)бензамид

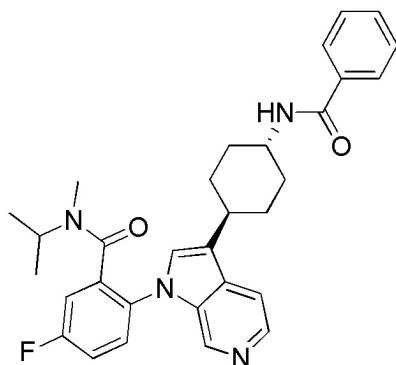
25 К раствору 2-(3-(4-(((*транс*-4-аминоциклогексил)метил)(метил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (40 мг, 0,075 ммоль, HCl соль) в CH₂Cl₂ (5 мл, безводный) добавляли (MeSO₂)₂O (13 мг, 0,075 ммоль) и Et₃N (38 мг, 0,375 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной

30 температуре в атмосфере N₂ в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ, Метод D, с получением двух изомеров 5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метил-2-(3-(4-(метил((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде белого твердого вещества.

35 Пример 128 (Изомер 1): Выход: 3,4 мг (7%); ЖХМС Метод D: t_R : 2,229 мин; (M+
H)⁺=612,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,60-7,75 (м, 2H),
7,40-7,50 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 3,10-3,20 (м,
1H), 2,96 (с, 3H), 2,70-2,85 (м, 1H), 2,40-2,52 (м, 4H), 2,25-2,40 (м, 5H), 2,15-2,25 (м, 2H),
40 1,95-2,15 (м, 6H), 1,25-2,65 (м, 7H), 1,00-1,10 (м, 5H), 0,15-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD):
δ м.д. -113,48.

Пример 128А (Изомер 2): Выход: 10,60 мг (23%); ЖХМС Метод D: t_R : 1,927 мин; (M+H)⁺=612,3. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ м.д. 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 2H), 7,35-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,50-3,60 (м, 0,5H), 3,10-3,40 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,40-2,65 (м, 4H), 2,20-2,40 (м, 5H), 2,00-2,20 (м, 4H), 1,60-1,95 (м, 8H), 1,40-1,55 (м, 1H), 1,25-1,40 (м, 2H), 0,95-1,10 (м, 5H), 0,15-0,60 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (CD₃OD): δ м.д. -113,35.

Пример 129. 2-(3-(*транс*-4-бензамидоциклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-

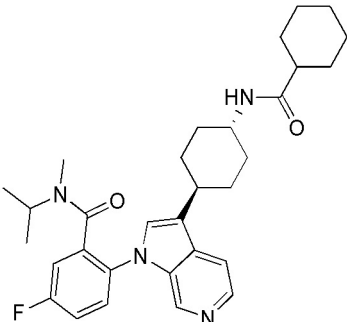
фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид

К раствору 2-(3-(*транс*-4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (Пример 57, 20 мг, 0,05 ммоль) и НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл, безводный) добавляли DIEA (19 мг, 0,15 ммоль) и бензойную кислоту (10 мг, 0,08 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, Метод В, с получением 2-(3-(*транс*-4-бензамидоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамида (ТФА соль) в виде белого твердого вещества. Выход: 23,9 мг (80%); ЖХМС Метод С: t_R : 0,707 мин; $(M+H)^+ = 513,1$. ^1H ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ 8,80-8,95 (м, 1H), 8,10-8,35 (м, 3H), 7,70-7,90 (м, 3H), 7,40-7,50 (м, 5H), 4,35-4,50 (м, 0,5H), 3,95-4,10 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 0,5H), 3,05-3,20 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,15-2,30 (м, 4H), 1,60-1,90 (м, 4H), 0,45-1,25 (м, 6H). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): $\delta_{\text{м.д.}}$ -110,82, -76,98.

Пример 130-133.

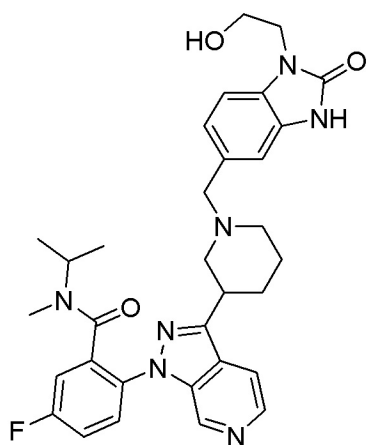
Следующие Примеры были синтезированы способом, описанным выше для Примера 129.

Таблица 13

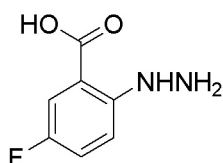
Пр. №	Структура	Название	Метод ЖХМС; Rt=мин; [M+H] ⁺
	Данные ЯМР		
130		2-(3-(<i>транс</i> -4-(циклогексанкарбоксамидо)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	C; 0,730; 519,1
	¹ H ЯМР (CD ₃ OD): δ _{м.д.} 8,50-8,65 (м, 1H), 8,15-8,25 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, 0,5H), 3,70-3,80 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 0,5H), 2,85-2,95 (м, 1H), 2,40-2,70 (м, 3H), 2,00-2,25 (м, 5H), 1,75-1,90 (м, 4H), 1,60-1,75 (м, 3H), 1,40-1,55 (м, 4H), 1,20-1,40 (м, 3H), 0,95-1,10 (м, 3H), 0,15-0,65 (м, 3H). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ _{м.д.} -113,43.		

5	131		2-(3-(<i>транс</i> -4-бензамидоциклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид (TFA соль)	C; 0,694; 520,1
10		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,80-8,95 (м, 1Н), 8,10-8,40 (м, 3Н), 7,70-8,05 (м, 3Н), 7,40-7,60 (м, 2Н), 4,35-4,45 (м, 0,5Н), 3,95-4,10 (м, 1Н), 3,70-3,85(м, 0,5Н), 2,65 (с, 3Н), 2,10-2,30 (м, 4Н), 1,70-1,90 (м, 4Н), 0,50-1,20 (м, 6Н). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -110,86, -76,92.		
15	132		2-(3-(1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метилбензамид	E; 2,016; 539,2
20		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,55-8,70 (м, 1Н), 8,15-8,25 (м, 1Н), 7,75-7,85 (м, 1Н), 7,60-7,75 (м, 1Н), 7,40-7,50 (м, 2Н), 7,30-7,40 (м, 1Н), 7,15-7,25 (м, 2Н), 7,10-7,15 (м, 2Н), 7,65-7,80 (м, 1Н), 4,65-4,80 (м, 1Н), 4,40-4,55 (м, 0,5Н), 4,25-4,35 (м, 1Н), 3,70-3,85 (м, 1Н), 3,55-3,65 (м, 0,5Н), 3,35-3,50 (м, 1Н), 3,15-3,30 (м, 5Н), 2,85-3,00 (м, 1Н), 2,40-2,75 (м, 3Н), 2,10-2,30 (м, 2Н), 1,60-1,85 (м, 2Н), 0,95-1,15 (м, 3Н), 0,20-0,65 (м, 3Н). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,27.		
25	133		5-фтор- <i>N</i> -изопропил- <i>N</i> -метил-2-(3-(1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид	E; 1,837; 513,2
30		¹ Н ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. 8,50-8,60 (м, 1Н), 8,10-8,20 (м, 1Н), 7,60-7,70 (м, 2Н), 7,20-7,50 (м, 8Н), 4,65-4,75 (м, 1Н), 4,35-4,50 (м, 0,5Н), 4,05-4,20 (м, 1Н), 3,75-3,95 (м, 2Н), 3,45-3,60 (м, 0,5Н), 3,20-3,30 (м, 1Н), 3,10-3,20 (м, 1Н), 2,80-2,95 (м, 1Н), 2,40-2,65 (м, 3Н), 2,00-2,10 (м, 1Н), 1,90-2,00 (м, 1Н), 1,55-1,70 (м, 1Н), 1,30-1,45 (м, 1Н), 0,95-1,10 (м, 3Н), 0,10-0,55 (м, 3Н). ¹⁹ F ЯМР (CD ₃ OD): δ м.д. -113,29.		

Пример 134. 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-*N,N*-диизопропилбензамид

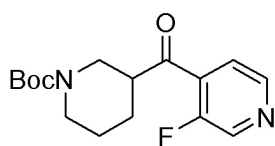


Стадия 1. 5-фтор-2-гидразинилбензойная кислота (HCl соль)



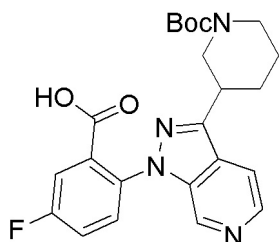
К суспензии 2-амино-5-фторбензойной кислоты (7,00 г, 45,13 ммоль) в концентрированном растворе HCl (50 мл) и H₂O (30 мл), охлажденном до -15°C, добавляли раствор нитрита натрия (3,11 г, 45,13 ммоль) по каплям при такой скорости, чтобы поддерживать температуру реакции ниже -5°C. После добавления смесь перемешивали еще в течение 30 мин. Медленно добавляли свежеполученный раствор хлорида олова(II) (25,67 г, 135,39 ммоль) в концентрированной HCl (13 мл), поддерживая температуру ниже -5°C. После добавления смесь перемешивали еще в течение 2 часов при -5°C. Осадок собирали фильтрованием, промывали холодной водой и этилацетатом, сушили в вакууме с получением 6,64 г 5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты, HCl соли, в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС Метод В: t_R: 0,41 мин; (M+H)⁺=171,1

Стадия 2: трет-бутил 3-(3-фторизоникотиноил)пиперидин-1-карбоксилат



К свежеполученному раствору LDA в THF (30,0 ммоль, 60 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли 3-фторпиридин (2,43 г, 25 ммоль) по каплям и перемешивали в течение 30 минут при -78°C. Затем добавляли раствор трет-бутил 3-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (5,99 г, 22,0 ммоль) в безводном THF (40 мл). Полученной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи, затем реакцию гасили водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали при помощи EA, промывали последовательно H₂O, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 4,91 г трет-бутил 3-(3-фторизоникотиноил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС Метод D: t_R: 1,45 мин; (M+H)⁺=309,1

Стадия 3: 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-

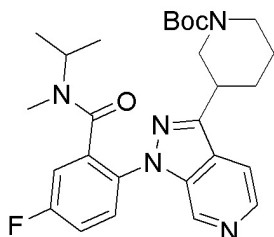
1-ил)-5-фторбензойная кислота

Смесь HCl соли 5-фтор-2-гидразинилбензойной кислоты (1,18 г, 5,71 ммоль), трет-бутил 3-(3-фторизоникотиноил)пиперидин-1-карбоксилата (1,76 ммоль, 5,71 ммоль) и K_2CO_3 (2,36 г, 17,13 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали при 130°C в течение 48 часов.

Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором 1 М HCl и экстрагировали при помощи EtOAc два раза. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты в виде неочищенного продукта, 1,87 г. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС Метод В: t_R :

1,19 мин; $(M+H)^+ = 441,1$

Стадия 4: трет-бутил 3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (1,01 г, 2,29 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли TEA (0,7 мл, 5,05 ммоль) изопропилметиламин (0,35 ммоль), 3,44 ммоль) и BOP (1,22 г, 2,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и разбавляли при помощи EtOAc и промывали H_2O , насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 0,617 г желаемого продукта. ЖХМС Метод В: t_R : 1,134 мин; $(M+H)^+ = 496$.

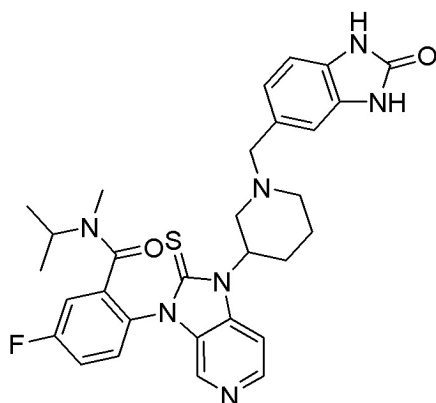
Стадии 5-6: 5-фтор-2-(3-(1-((2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 1, с использованием Стадий 1 и 2. На стадии 2 использовали 2-(5-формил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилформиат (Промежуточное соединение 24).

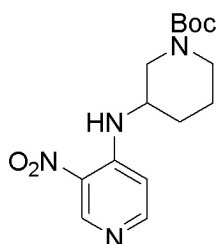
ЖХМС Метод В: t_R : 0,67 мин; $(M+H)^+ = 586,1$. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 9,30 (шир.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 3H), 4,54-4,30 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,98-3,68 (м, 5H), 3,49-3,31 (м, 3H), 3,13 (м, 1H), 2,76-2,57 (м, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,16-1,88 (м, 3H), 1,15 (м, 1H), 0,9-0,68 (м, 5H).

Пример 135. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-

ил)бензамид

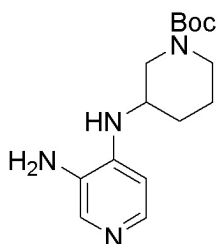


Стадия 1: трет-бутил 3-((3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



В СЕМ 10-мл пробирку загружали 4-хлор-3-нитропиридин (0,36 г, 2,3 ммоль), трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,46 г, 2,3 ммоль) и триметиламин (1 мл). Полученный раствор нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносили в отдельную воронку с EtOAc (~50 мл), промывали водой (4×10 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования растворитель удаляли в вакууме с получением трет-бутил 3-((3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде неочищенного продукта (0,7 г, 95%); ЖХМС Метод В: R_t=0,95 мин; (M+H)⁺=323,1.

Стадия 2: трет-бутил 3-((3-аминопиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



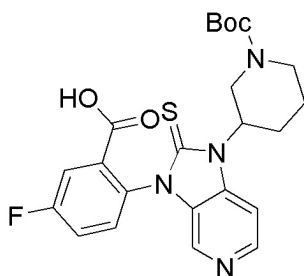
К раствору трет-бутил 3-((3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,17 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (50 мг); смесь перемешивали под H₂ баллоном при комнатной температуре в течение 1,5 часа, фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали досуха в вакууме с получением трет-бутил 3-((3-аминопиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,72 г), который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС Метод В: R_t=0,75 мин; (M+H)⁺=293,3.

Стадия 3: трет-бутил 3-(2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



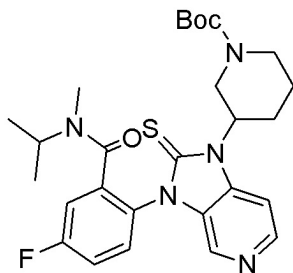
К раствору трет-бутил 3-((3-(4-аминопиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (167,5 мг, 0,57 ммоль) в THF (6 мл) добавляли Et₃N (250 мкл) с последующим добавлением ди(1H-имидазол-1-ил)метантиона (123 мг, 0,68 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (4×10 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением трет-бутил 3-(2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (74,9 мг, 45%); ЖХМС Метод В: R_t=0,88 мин; (M+H)⁺=335,2.

Стадия 4: 2-(1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фторбензойная кислота



К смеси трет-бутил 3-(2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (74,9 мг, 0,22 ммоль), 2-бром-5-фторбензойной кислоты (59 мг, 0,26 ммоль), Cs₂CO₃ (110 мг, 0,33 ммоль), 1,10-фенантролина (5 мг), CuI (20 мг) в герметично закрытом сосуде добавляли DMF (2 мл) в атмосфере азота и полученную смесь дегазировали в течение 10 минут и нагревали в герметично закрытом сосуде при 70°C в течение ночи. Растворитель удаляли в высоком вакууме, остаток суспендировали в EtOAc, фильтровали через Целит и слой Целита промывали при помощи MeOH. Объединенные органические растворители удаляли с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии. LC-MS tR=0,97 мин.

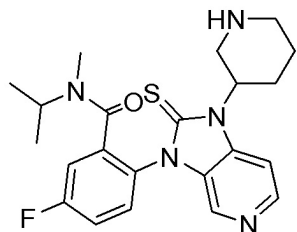
Стадия 5: трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К неочищенному продукту со Стадии 4 добавляли N-метилпропан-2-амин (100 мкл) и Et₃N (200 мкл) с последующим добавлением связывающего реагента BOP (50 мг) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем

добавляли EtOAc и смесь промывали водой. Органический слой упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и продукт элюировали с использованием 10% MeOH в DCM с получением трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (34,7 мг, ~30% выход со Стадии 4); ЖХМС Метод В: $R_t=1,03$ мин; $(M+H)^+=528,3$.

Стадия 6: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид

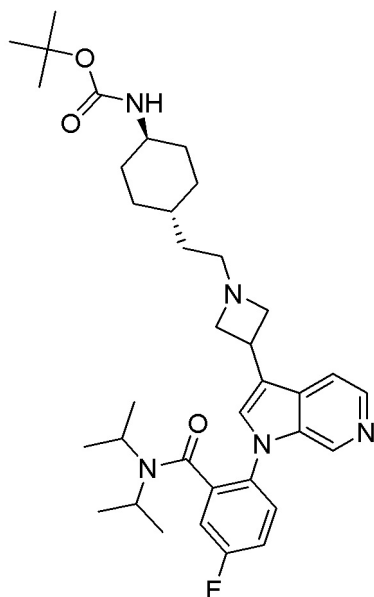


К раствору трет-бутил 3-(3-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (34,7 мг, 0,066 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (200 мкл); раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, растворитель удаляли и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки; ЖХМС Метод В: $R_t=0,52$ мин; $(M+H)^+=428,1$.

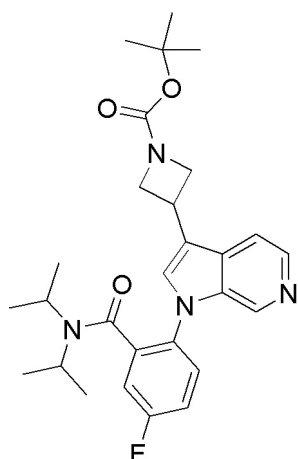
Стадия 7: 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид

К раствору неочищенного продукта со стадии 6 в MeOH (2 мл) добавляли NaOAc (14 мг) и 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (21 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, в этот момент к раствору добавляли NaCNBH₃ (15 мг). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи с получением прозрачного раствора, который непосредственно очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ Метод Е с получением 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамида в виде TFA соли (1,20 мг); ЖХМС Метод В: $R_t=0,54$ мин; $(M+H)^+=574,6$; ¹H ЯМР (MeOH-*d*₄): δ 9,01 (шир., 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,21 (с, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 7,38-7,04 (м, 5 H), 4,65 (м, 1 H), 4,48 (м, 1 H), 4,31 (м, 2 H), 3,83 (м, 4 H), 2,87 (м, 2 H), 2,52 (м, 1 H), 2,15 (м, 3 H), 1,99 (м, 1 H), 1,32-0,82 (м, 6 H).

Пример 136. трет-бутил ((1*r*,4*r*)-4-(2-(3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат



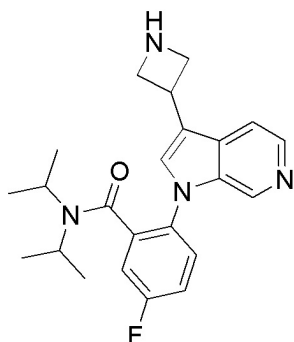
Стадия 1: трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат



В герметично закрываемый 25-мл сосуд загружали 2-(3-бром-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (Пример 84, Стадия 3) (0,58 г, 1,39 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)трифторборат калия (0,46 г, 1,81 ммоль), Ru-Phos-Pd (50,5 мг, 0,07 ммоль) и K_3PO_4 (1,47 г, 6,95 ммоль) и сосуд герметично закрывали и продували азотом. Добавляли дегазированную смесь 1,4-диоксан/вода (6 мл:2,2 мл) в атмосфере азота. Сосуд нагревали при 120°C в течение ночи. ЖХ-МС анализ показал конверсию ~20 процентов. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносили в отдельную воронку с EtOAc (~50 мл) и промывали водой (4×10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (10% MeOH/DCM) с получением трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил) азетидин-1-карбоксилата (120 мг, 17%), с выделением исходного вещества. ЖХМС

Метод В: $R_t=1,07$ мин; $(M+H)^+=495,5$; 1H ЯМР (MeOH- d_4): δ 8,94 (шир., 1 H), 8,32 (д, $J=6,4$ Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,18 (д, $J=6,4$ Гц, 1 H), 7,72 (дд, $J=8,4, 4,4$ Гц, 1 H), 7,45 (ддд, $J=8,4, 8,0, 2,8$ Гц, 1 H), 7,37 (дд, $J=8,0, 2,8$ Гц, 1 H), 4,47 (м, 2 H), 4,19 (м, 1 H), 4,04 (м, 2 H), 3,64 (м, 1 H), 3,34 (м, 1 H), 1,44 (с, 9 H), 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 3 H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 3 H), 0,79, 0,61 (два шир., 6 H).

Стадия 2: 2-(3-(азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

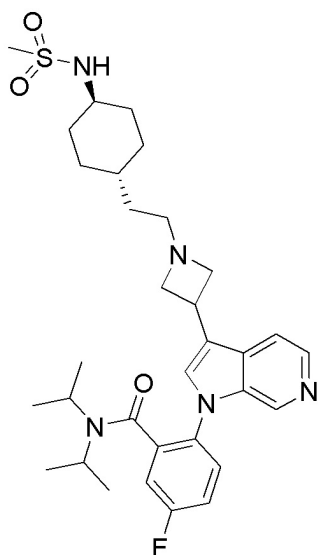


К раствору трет-бутил 3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (Пример 136, 120 мг, 0,24 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (100 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, растворитель удаляли и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки; ЖХМС Метод В: $R_t=0,54$ мин; $(M+H)^+=395,5$.

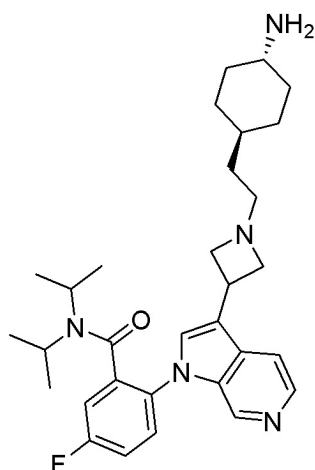
Стадия 3: трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат

К раствору указанного выше неочищенного продукта (~0,10 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NaOAc (24 мг), трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамат (36 мг, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, в этот момент к раствору добавляли NaCNBH₃ (15 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с получением прозрачного раствора, который сразу очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод Е, с получением трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата в виде TFA соли (26,3 мг); ЖХМС Метод В: $R_t=0,87$ мин; $(M+H)^+=620,7$.

Пример 137. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



Стадия 1: 2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

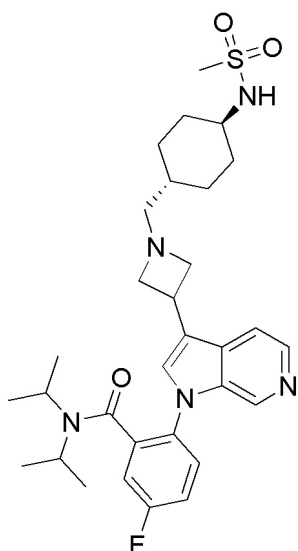


К раствору трет-бутил ((1*r*,4*r*)-4-(2-(3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (24 мг, 0,038 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (50 мкл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, растворитель удаляли и остаток растворяли в DCM (5 мл) и промывали 1 *N* водным раствором NaOH. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида в виде свободного амина, который использовали на следующей стадии без очистки; ЖХМС Метод В: *R*_t=0,50 мин; (M+H)⁺=520,5.

*Стадия 2: 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамид*

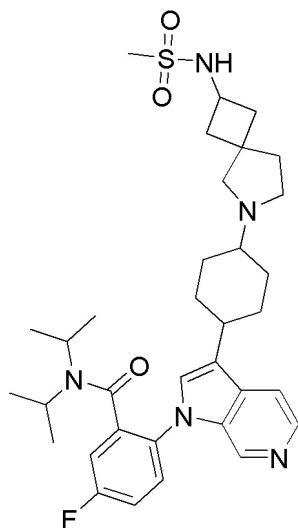
К раствору указанного выше 2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида (~18 мг) в DCM (1 мл) добавляли Et₃N (50 мкл). Полученный раствор охлаждали до -30°C и добавляли метансульфоновый ангидрид. Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя остаток очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод Е, с получением 5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-(3-(1-(2-((1*r*,4*r*)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)азетидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамида в виде TFA соли; ЖХМС Метод В: *R*_t=0,67 мин; (M+H)⁺=598,7.

Пример 138. 5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-(3-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азетидин-3-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)бензамид

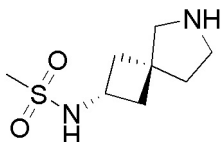


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным в Примере 136, Стадия 3, исходя из 2-(3-(азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамида (0,05 ммоль) и трет-бутил ((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбамата (14 мг). Продукт очищали препаративной ОФ-ВЭЖХ, Метод Е, с получением 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде TFA соли; ЖХМС Метод В: $R_t=0,63$ мин; $(M+H)^+=584,6$.

Примеры 139-139А. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(4-(2-(метилсульфонамидо)-6-азаспиро[3,4]октан-6-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомеры 1-2)



Стадия 1: N-((2s,4r)-6-азаспиро[3,4]октан-2-ил)метансульфонамид



1,0 ммоль трет-бутил (2s,4r)-2-амино-6-азаспиро[3,4]октан-6-карбоксилата подвергали взаимодействию с метансульфоновым ангидридом (1,0 ммоль) в пиридине/DCM (5мл, 1:10) при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду и продукт разделяли в DCM, промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным

сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали при помощи 1,0 мл TFA при комнатной температуре в течение 2 часов и избыток TFA удаляли.

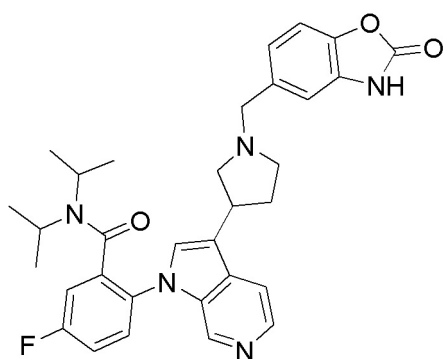
Стадия 2. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(4-(2-(метилсульфонамидо)-6-азаспиро[3,4]октан-6-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (Изомеры 1-2)

Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным для стадии 2 Примера 1, исходя из Промежуточного соединения 17ВН-((2s,4r)-6-азаспиро[3,4]октан-2-ил)метансульфонамида. Эти два изомера разделяли при помощи СФХ, метод А.

Пример 139 (Изомер 1): ЖХМС Метод D: $R_t=1,254$ мин; $(M+H)^+=624,3$.

Пример 139А (Изомер 2): ЖХМС Метод D: $R_t=1,284$ мин; $(M+H)^+=624,3$.

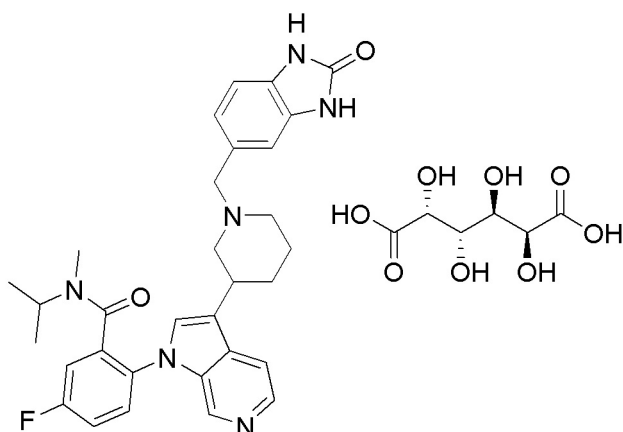
Пример 140. 5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



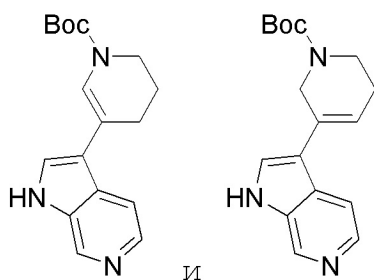
Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, описанным в Примере 1, исходя из Промежуточного соединения 4и5-бензоксазолкарбоксальдегида, 2,3-дигидро-2-оксо-.

ЖХМС Метод В: $t_R: 0,817$ мин; $(M+H)^+=556,3$.

Пример 141. 5-Фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид, соль моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцинат)



Стадия 1. трет-бутил 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат и трет-бутил 5-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

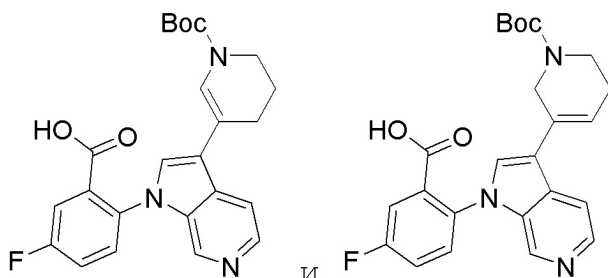


К раствору 1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (70 г, 0,59 моль) в MeOH (1,050 мл) и H₂O (350 мл) добавляли KOH (83 г, 1,48 моль) и *трет*-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилат (259 г, 1,30 моль). Полученную смесь перемешивали при 75-80°C (температура масляной бани) в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH, затем добавляли H₂O (700 мл) и смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 1000 мл). Органические слои фильтровали и фильтровальную лепешку промывали при помощи EtOAc (2 × 150 мл) с получением *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (75 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества. Органический слой концентрировали при пониженном давлении до около 250 мл. Остаток перемешивали при 5-9°C в течение 18 часов. Остаток фильтровали и фильтровальную лепешку промывали при помощи EtOAc (2 × 60 мл) с получением смеси *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата и *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (1:3,5, ЖХМС; (28 г, 16% выход) в виде белого твердого вещества.

трет-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилат: Выход: 75 г (42%); R_t значение: 0,570 (ЖХМС Метод С); (M+H)⁺=300,1; ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц): δ м.д. 8,65-8,70 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,05-8,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,70-7,90 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35-7,50 (м, 1H), 3,60-3,75 (м, 2H), 2,50-2,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 1,55-1,60 (м, 9H).

Смесь *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата и *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата: R_t значение: 0,568 (ЖХМС Метод С); (M+H)⁺=300,1.

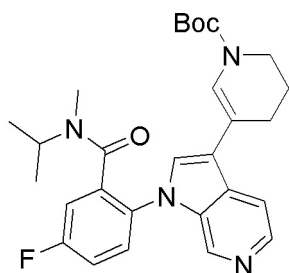
Стадия 2. 2-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойная кислота и 2-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,5,6-тетрагидропиперидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойная кислота



Суспензию *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата и *трет*-бутил 5-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-карбоксилата (1 г, 3,34 ммоль, ~10:1 соотношение изомеров), 5-фтор-2-иодбензойной кислоты (977 мг, 3,67 ммоль), K₂CO₃ (1,15 г, 8,33 ммоль), CuI (63 мг, 0,334 ммоль) и 1,10-фенантролина (60 мг, 0,334 ммоль) в DMF (13 мл, 0,26 М реакционная концентрация)

дегазировали при помощи N_2 в течение 15 мин. Реакционную смесь затем помещали в атмосферу N_2 и нагревали до $70^\circ C$ в течение 24 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через пробку из Целита® с использованием небольшого количества DMF для промывки фильтровальной лепешки. DMF раствор охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли 1N водный раствор HCl (~10 мл), поддерживая pH ~5, с последующим добавлением H_2O (~10 мл) и EtOAc для экстракции. EtOAc слой отделяли и водный слой (pH~5) экстрагировали дополнительно три раза при помощи EtOAc. EtOAc слои объединяли и промывали H_2O , затем насыщенным соевым раствором. После сушки над Na_2SO_4 слой EtOAc упаривали и полученный остаток сушили в высоком вакууме в течение ночи с получением ~2 граммов неочищенной 2-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты и 2-(3-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фторбензойной кислоты (>10:1 соотношение изомеров). Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: 5,748 мин (ЖХМС Метод G): 438,47 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,52-8,48 (м, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 8,07 (шир.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,85 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,76 (с, 1H), 7,55 (шир.с, 1H), 7,42 (д, 1H, $J=5,2$ Гц), 3,67 (шир.с, 2H), 2,50-2,47 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,54 (с, 9H).

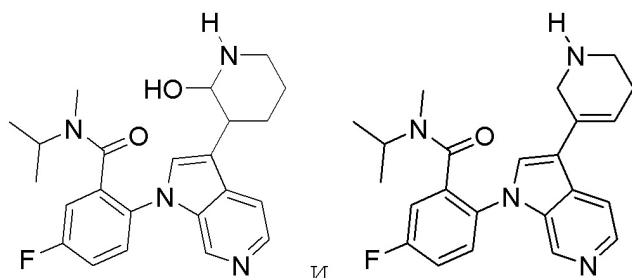
Стадия 3. *трет*-бутил 5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К раствору неочищенной смеси со стадии 2, (3,34 ммоль), N-метилпропан-2-амин (731 мг, 10,02 ммоль) и iPr_2NEt (1,74 мл, 10,02 ммоль) в EtOAc (9 мл) добавляли раствор 50% масс. ТЗР в EtOAc (6 мл, 10,02 ммоль) по каплям при $\sim 10^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, охлаждали до $0^\circ C$ и медленно добавляли 1N водный раствор NaOH (~10 мл). EtOAc слой отделяли и водный слой экстрагировали два раза при помощи EtOAc. EtOAc слои объединяли и промывали насыщенным раствором NH_4Cl , H_2O и затем насыщенным соевым раствором. После сушки над Na_2SO_4 слой EtOAc упаривали с получением 1,65 граммов неочищенного *трет*-бутил 5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (чистота: ~90% по данным ЖХМС анализа). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: 6,247 мин (ЖХМС Метод G); 493,55 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) Указанное в заголовке соединение наблюдали в виде смеси ротамеров на основании данных ЯМР, основные пики ротамеров сведены в таблицу и представлены: δ 8,07-8,68 (м, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 7,88 (д, 1H, $J=5,2$ Гц), 7,62 (шир.с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 4,65-4,75 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,40-2,45 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 1,57 (с, 9H), 0,95-0,94 (м, 3H), 0,56-0,59 (м, 3H).

Стадия 4. 5-фтор-2-(3-(2-гидроксипиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)

-N-изопропил-N-метилбензамид и 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид

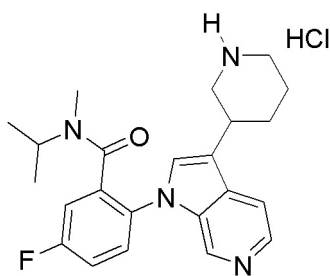


К раствору неочищенного трет-бутил 5-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (Стадия 3, 550 мг, 1,01 ммоль, >10:1 соотношение олефиновых изомеров пиперидина) в MeOH (5 мл) медленно добавляли конц. HCl (0,50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 часов. ЖХМС анализ показал удаление защитной ВООС группы из исходного вещества и образование геми-аминаля 5-фтор-2-(3-(2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида и 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида из >10:1 соотношения олефиновых изомеров в исходном веществе. Растворители удаляли с получением смеси солей хлористоводородной кислоты 5-фтор-2-(3-(2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамида и 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде стекловидного пенистого вещества. Это неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: 1,68 минут (ЖХМС Метод G):

5-фтор-2-(3-(2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид (M+1): 411,18.

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (M+1): 393,15.

Стадия 5. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид, соль хлористоводородной кислоты

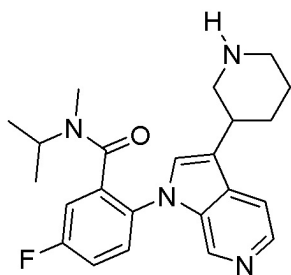


Суспензию неочищенного продукта со стадии 4 (1,10 ммоль) и 5 моль% Pd/C (100 мг, 50% H₂O) в EtOH (4 мл, 0,25 М реакционная концентрация) вакуумировали и снова заполняли H₂ с использованием баллона два раза. Суспензию помещали в атмосферу H₂, 1 атм, и нагревали при температуре между 40°C и 45°C в течение 15 часов.

Реакционную смесь фильтровали через Целит® и упаривали с получением стекловидного пенистого вещества. Это вещество в форме HCl соли растирали в порошок с IPAC с получением не совсем белого твердого вещества (450 мг; ~86% чистота по данным

ЖХМС). ЖХМС: 1,68 минут (ЖХМС Метод G); (M+1): 395,25. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) указанное в заголовке соединение наблюдали в виде смеси ротамеров по данным ЯМР; основные пики ротамеров сведены в таблицу и представлены: δ 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,74 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 7,66-7,65 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 4,49-4,42 (м, 1H), 3,10 (шир.с, 1H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,15 (шир.с, 1H), 1,84-1,68 (м, 3H), 1,00 (д, 3H, $J=6,4$ Гц), 0,20 (д, 3H, $J=6,4$ Гц).

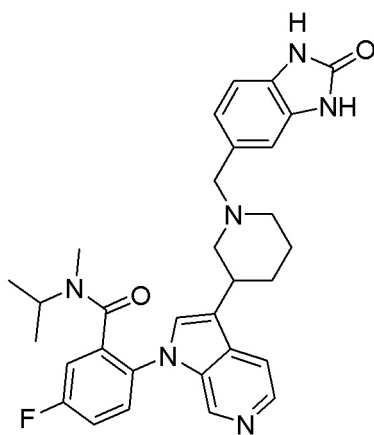
Стадия 6. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид (свободное основание)



К суспензии соли хлористоводородной кислоты 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (4,36 г, 9,33 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли K_2CO_3 (5,59 г, 40,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут и фильтровали и промывали при помощи MeCN. Фильтрат концентрировали с получением 5,84 г 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида, бис-карбонатной соли, в виде слегка окрашенного твердого вещества.

Бис-карбонатную соль (4,28 г, 8,25 ммоль) суспендировали в EtOAc (50 мл) и добавляли водный раствор 1 M NaOH (30 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут и органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (3 \times 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 3,01 г 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в виде не совсем белого пенистого вещества.

Стадия 7. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид



К раствору 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида (555 мг, 1,407 ммоль), 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (273 мг, 1,688 ммоль) в EtOAc/DMF (5/5 мл) добавляли TFA (209 мл,

2,814 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли NaBH (OAc)₃ (745 мг, 3,158 ммоль, 2,5 экв.). Смесь нагревали при 50°C в атмосфере N₂ в течение 2,5 дней и EtOAc затем удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении. К

остатку добавляли 6 М HCl/H₂O (3 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали при помощи EtOAc (каждый раз по 30 мл) до тех пор, пока больше никакое твердое

вещество не выпадало в осадок между водной и органической фазой. Водную фазу подщелачивали водным раствором NaOH до pH ~10. Добавляли насыщенный солевой

раствор (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), содержащим MeOH (10 мл). Отделенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (3 × 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с

получением 681 мг 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид в виде не совсем белого пенистого вещества (Выход 89%; Чистота ≥99%) ЖХМС t_R=7,25

мин (ЖХМС Метод G). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,62 и 8,54 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,05-6,98 (м, 2H), 4,36 (м, 0,5 H), 3,72-3,52 (м, 2,5H), 3,21-2,88 (м, 3,5H), 2,68 (м, 1,5H), 2,57-2,47 (м, 1,5H), 2,17-2,10 (м, 3,5H), 1,85 (м, м, 2,5H), 1,57 (м, 1H), 1,00 (м, 2,5H), 0,37 (м, 1H), 0,13 (м, 1H).

Стадия 8. 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид, соль (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (муцинат)

К 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамиду (Стадия 7, 681 мг, 1,26 ммоль) добавляли (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовую кислоту (т.е. муциновую кислоту; 265 мг, 1,26 ммоль), деионизированную H₂O (4 мл) и EtOH (1

мл). Смесь нагревали при 80-90°C до получения прозрачного раствора. Раствор охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли EtOH (7 мл) при

перемешивании (300 об/мин). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем фильтровали через фильтровальную бумагу. Лепешку промывали последовательно H₂O/EtOH (1/2, об/об, 20 мл), EtOH (10 мл) и Et₂O (10 мл). Полученную

лепешку собирали и сушили с получением 774 мг желаемого продукта в виде 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида, соли (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-

тетрагидроксигександиовой кислоты (1:1). Выход 81,8%; Чистота 99,9%. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,85 и 8,76 (шир., 1H), 8,30 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,73-3,40 (м, 4 H), 3,18 (м, 2H), 2,49 (м, 3H), 2,31-2,17 (м, 3H), 2,03 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,02-0,98 (м, 3H), 0,19 (м, 2H).

Рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XRPD) получали для репрезентативных образцов кристаллического 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида соли (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты (XRPD Метод А), и она показана на Фиг.1. Было обнаружено, что порошковые рентгеновские дифрактограммы для репрезентативных образцов были по существу идентичными и демонстрировали дискретные пики кристаллического вещества. Репрезентативный перечень пиков 2-тета представлен в Таблице 14.

Таблица 14					
Пик №	2-тета (°)	Отн. высота (%)	Пик №	2-тета (°)	Отн. высота (%)
1	7,2	83,1	31	24,6	43,7
2	7,9	7,6	32	24,8	43,7
3	9,2	10,8	33	25,5	3,2
4	11,4	28,9	34	26,5	9,2
5	11,9	16,7	35	27,6	9,0
6	12,4	35,7	36	27,8	16,5
7	14,3	15,7	37	28,0	23,4
8	14,5	29,7	38	28,8	2,5
9	15,0	1,8	39	29,2	1,3
10	15,7	31,8	40	29,5	1,5
11	16,2	32,4	41	29,9	33,0
12	16,8	29,4	42	30,2	11,4
13	17,6	50,6	43	30,6	7,3
14	18,0	24,4	44	31,7	4,6
15	18,4	40,9	45	32,5	2,4
16	18,8	31,8	46	32,9	2,0
17	19,3	7,6	47	33,4	1,3
18	19,4	6,4	48	34,4	4,4
19	19,8	4,6	49	35,0	9,7
20	20,4	15,7	50	35,4	1,5
21	20,9	40,6	51	36,2	2,3
22	21,6	45,9	52	36,4	2,9
23	21,8	100,0	53	37,3	12,3
24	22,2	1,7	54	38,2	2,5
25	22,7	7,9	55	38,8	1,8
26	22,9	11,8	56	39,1	0,8
27	23,3	2,7	57	39,8	1,9
28	23,4	8,3%	58	40,0	3,8%
29	23,9	58,8%	59	40,7	2,1%
30	24,4	32,5%	60	41,6	2,8%

Пример 142. Анализ сигналов кристаллического вещества

Процент дифракционных сигналов кристаллического вещества определяли для двух репрезентативных образцов (Образца А и Образца В) соединения 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида в форме соли (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты, описанного в Примере 141. В данных рентгеновской порошковой дифракции на присутствие кристаллического вещества указывает присутствие резких четко определенных дифракционных пиков. Процент дифракционных сигналов кристаллического вещества представляет собой по существу общий дифракционный сигнал, содержащийся во всех пиках кристаллического вещества, выраженный как процент относительно общего дифракционного сигнала от образца. Чтобы определить дифракционный сигнал от образца, измеренные данные сначала были предварительно обработаны путем удаления инструментального фона, а затем нормализованы к общей площади. Предварительно обработанные данные затем пропускали через два цифровых фильтра, один для удаления комптоновского и термодиффузионного рассеяния, а другой для удаления сигнала от некристаллического образца из дифрактограммы. Процент общей нормализованной интенсивности, остающейся после прохождения данных через цифровые фильтры, представляет собой процент абсолютно кристаллического вещества в образце. Выраженные в процентах значения сигналов кристаллической фазы, определенные с использованием цифрового

фильтра, представлены в Таблице 15. Эти числа не включают дефектный кристаллический материал и, таким образом, не являются абсолютным процентным значением кристалличности для образца. Процентные значения кристалличности, представленные в Таблице 15, обеспечивают возможность относительного сравнения процента кристалличности между образцами, содержащими один и тот же кристаллический полиморф.

Таблица 15	
Образец	Процент кристалличности (%)
А	87,0
В	79,9

Биологические анализы

Анализ 1 (анализ связывания)

Активности ингибиторных соединений против связывания менин/MLL оценивали при помощи AlphaLISA анализа с использованием биотинилированного (1) менина дикого типа или (2) мутантного менина (описан в Nature (2012) Vol.482, pp.542-548) и MLL-AF9 слитого белка, несущего A FLAG эпитоп на С-конце. Мениновые белки экспрессировали в *E.coli* и ковалентно модифицировали биотином с использованием EZ-Link™ Sulfo-NHS-Биотин (ThermoFisher Cat. No. 21217), в соответствии с протоколом изготовителя. MLL1-1,396, слитый с AF91-92 и С-концевым FLAG пептидом, экспрессировали в клетках HEK293 и использовали в виде лизата, очищенного при 21000 × g в течение 10 мин.

Соединения (2 мкл растворов в DMSO) распределяли в белые 96-луночные планшеты с половинным объемом лунок (Corning Cat.No.3693) и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре с 5 нМ биотинилированного менина и подходящего количества MLL-AF9-FLAG лизата в 40 мкл 50 мМ Трис-HCl буфера pH 7,4, содержащего 5%(об/об) DMSO, 50 мМ NaCl, 0,01%(масс/об) бычьего сывороточного альбумина (BSA) и 1 мМ DTT. К этой инкубационной смеси добавляли 40 мкл анти-FLAG акцептора AlphaLISA (PerkinElmer Cat.No.AL112C) и стрептавидиновые донорные (PerkinElmer Cat.No.6760002) шарики (10 мкг/мл каждого) и инкубацию продолжали при комнатной температуре в течение 60 мин. Alpha (гомогенный анализ, усиленный за счет близости люминесценции) сигнал измеряли на многоканальном планшет-ридере Envision по окончании инкубации. Все стадии осуществляли при слабом флуоресцентном освещении.

Значения ингибирования в процентах рассчитывали на основании неингибированного (DMSO) и полностью ингибированного (10 мкМ MI-2-2, EMD Millipore Cat.No.444825) контролей. Эти процентные значения ингибирования использовали для построения регрессии против концентраций соединений в анализе с использованием подбора четырехпараметрической нелинейной кривой I (XLFit, IDBS). Значения IC₅₀ были получены из подгонки кривой в виде точек перегиба на кривых доза-ответ и приведены в Таблице 14 ниже.

Анализ 2: (анализ клеточной пролиферации)

Активности ингибиторных соединений против клеточной пролиферации оценивали против клеточной линии острого моноцитарного лейкоза человека MV-4-11 (ATCC® CRL-9591™) на основании количественного определения АТФ. MV-4-11 клетки или используемые в качестве контроля токсичности HL-60 клетки (ATCC® CCL-240™) инкубировали в 96-луночных планшетах для тканевых культур (1,67 × 10⁴ клеток в 200 мкл культуральной среды, содержащей 10% FBS на лунку) с или без испытываемого

соединения в течение 72 часов при 37°C, 5% CO₂. После инкубации содержимое каждой лунки смешивали путем пипетирования и 95 мкл из каждой лунки переносили в лунку в 96-луночные черные ptiPlate[®] планшеты (PerkinElmer). Равный объем CellTiter-Glo[®] реагента для люминесцентного анализа клеточной жизнеспособности (Promega) добавляли в каждую лунку, с последующим смешиванием в течение 5 минут на орбитальном планшетном шейкере. Люминесценцию измеряли на многоканальном планшет-ридере Wallac EnVision 2104 (PerkinElmer) для определения количества АТФ. Процент ингибирования клеточной пролиферации испытываемыми соединениями рассчитывали на основании неингибированного клеточного роста (DMSO) против клеток, обработанных сильным ингибитором менина при концентрации, обеспечивающей по меньшей мере 100x LD₅₀. EC₅₀ значения рассчитывали на основании кривых доза-ответ процента ингибирования против концентрации соединения, и они представлены в Таблице 14 ниже.

Данные для Анализ 1 и 2 представлены ниже в Таблице 14 ("n/a" означает отсутствие данных; "+++" означает <100 нМ; "++" означает ≥100 нМ и <1000 нМ; и "+" означает ≥1000 нМ).

Таблица 14		
Пример	Анализ 1	Анализ 2
Пр.соед. 1	++	n/a
Пр.соед. 2	+	n/a
Пр.соед. 10	+	n/a
Пр.соед. 13	++	n/a
Пр.соед. 17A	+	n/a
Пр.соед. 17B	+	n/a
Пр.соед. 17C	++	n/a
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	++
4	+++	+
5	+++	++
6	+++	++
7	+++	+++
8	+++	+++
9	+++	++
10	+++	++
11	+++	n/a
12	+++	++
13	++	n/a
14	+++	++
15	+++	++
16	+++	++
17	++	n/a
18	+++	++
18A	+++	++
19	+++	+++
20	+++	++
30A	+++	+
21	+++	++
22	+++	n/a
23	+++	+
24	+++	++
25	+++	n/a

5

10

15

20

25

30

35

40

45

26	+++	++
27	+++	+
27A	+++	+
28	+++	++
29	+++	++
30	+++	++
31	+++	+++
32	+++	+++
33	+++	+++
34	+++	++
35	+++	n/a
36	+++	+++
37	+++	++
38	++	n/a
39	++	n/a
40	++	n/a
41A	++	n/a
41	+++	+++
42	+++	++
43	+++	+++
43A	+++	+++
43B	+++	+++
44	+++	+++
44A	+++	+++
44B	+++	+++
45	+++	++
46	+++	++
47	+++	+++
47A	+++	+++
47B	+++	+++
49	+++	+++
49A	+++	+++
49B	+++	+++
51	++	n/a
51A	++	n/a
52	++	n/a
53	+	n/a
53A	+	n/a
54	+++	+
54A	++	+
55	+++	++
56	+++	++
57	+++	+
58	++	+
59	++	n/a
60	+++	++
60A	+++	+
61	+++	++
62	+++	+
63	+++	+++
64	+++	n/a
65	+	n/a
66	++	n/a
67	+	n/a
68	+	n/a
69	++	n/a
70	++	n/a

5

10

15

20

25

30

35

40

45

71	+	n/a
72	+	n/a
73	+	n/a
74	+++	+
78	+++	++
79	+	n/a
80	+++	+
81	+++	n/a
82	+++	+++
83	++	n/a
84	+++	+++
84A	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	n/a
89A	++	n/a
90	+++	n/a
91	+++	n/a
92	+++	n/a
93	+++	++
94	+++	n/a
95	+++	++
95A	+++	n/a
96	+++	++
97	+++	n/a
98	+++	n/a
99	++	n/a
100	+++	++
101	+++	n/a
102	+++	n/a
103	+++	n/a
104	+++	++
105	++	n/a
106	+++	++
107	+++	n/a
108	++	n/a
109	+++	++
110	+++	++
111	++	n/a
112	+++	+
113	+++	++
114	+++	n/a
115	++	n/a
116	++	n/a
117	+++	+
118	+++	n/a
119	++	n/a
120	++	n/a
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	+++	+++

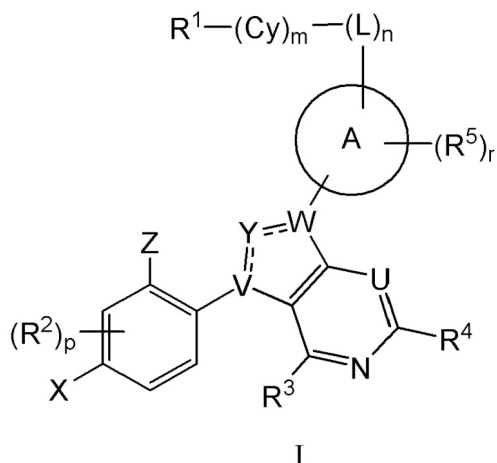
128	+++	+++
128A	+++	n/a
129	+	n/a
130	+	n/a
131	+	n/a
132	+++	n/a
133	++	n/a
134	+++	++
135	++	n/a
136	+++	+++
137	+++	+++
138	+++	++
139	+++	n/a
139A	+++	n/a
140	+++	+++

Хотя был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что основные примеры могут быть изменены, чтобы обеспечить другие варианты осуществления, в которых используются соединения и способы настоящего изобретения. Следовательно, должно быть понятно, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

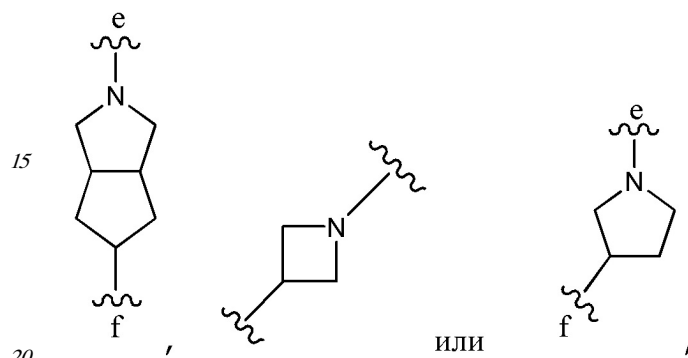
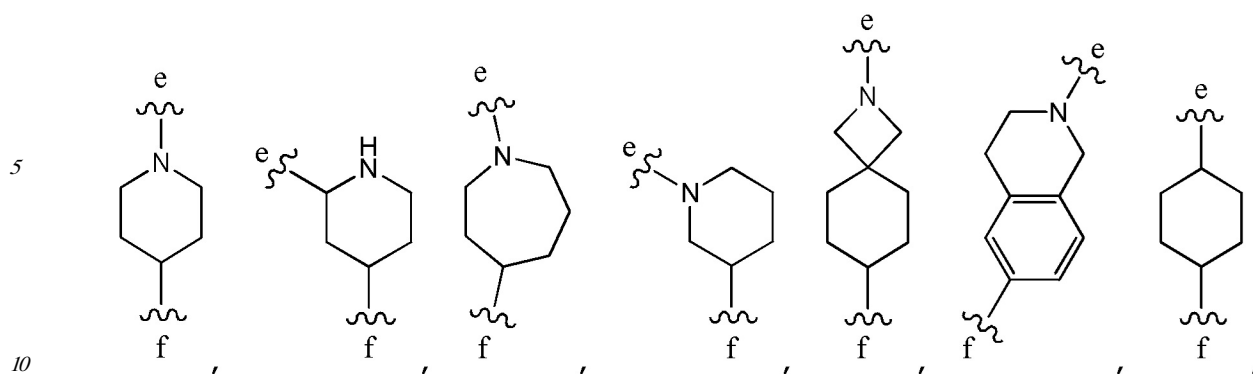
Содержание всех ссылок (включая литературные ссылки, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и находящиеся на одновременном рассмотрении патентные заявки), цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, соответствуют значениям, хорошо известным специалистам в данной области техники.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I



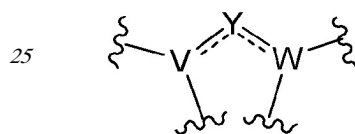
или его фармацевтически приемлемая соль,
где кольцо A представляет собой группу формул:



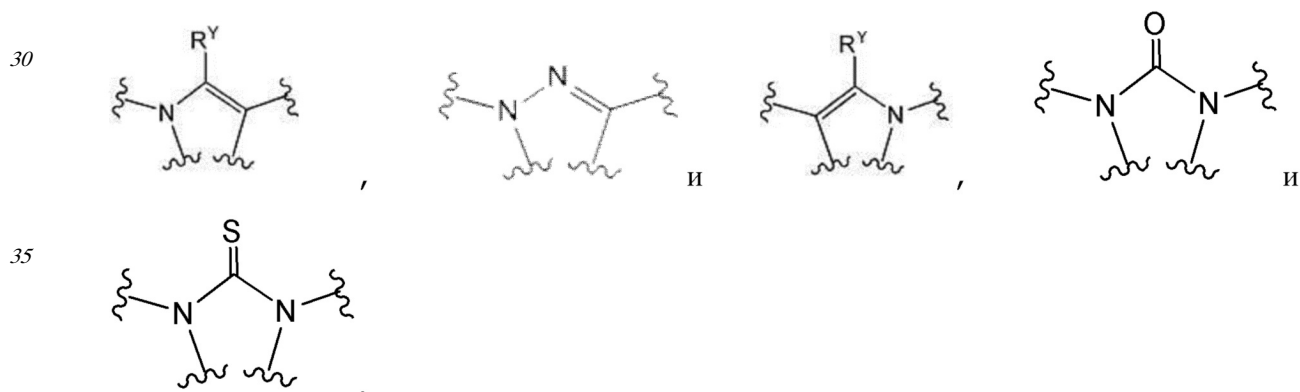
где e и f обозначают точки присоединения оставшейся части молекулы;

U представляет собой N или CR^U , где R^U представляет собой H;

группа



выбрана из:



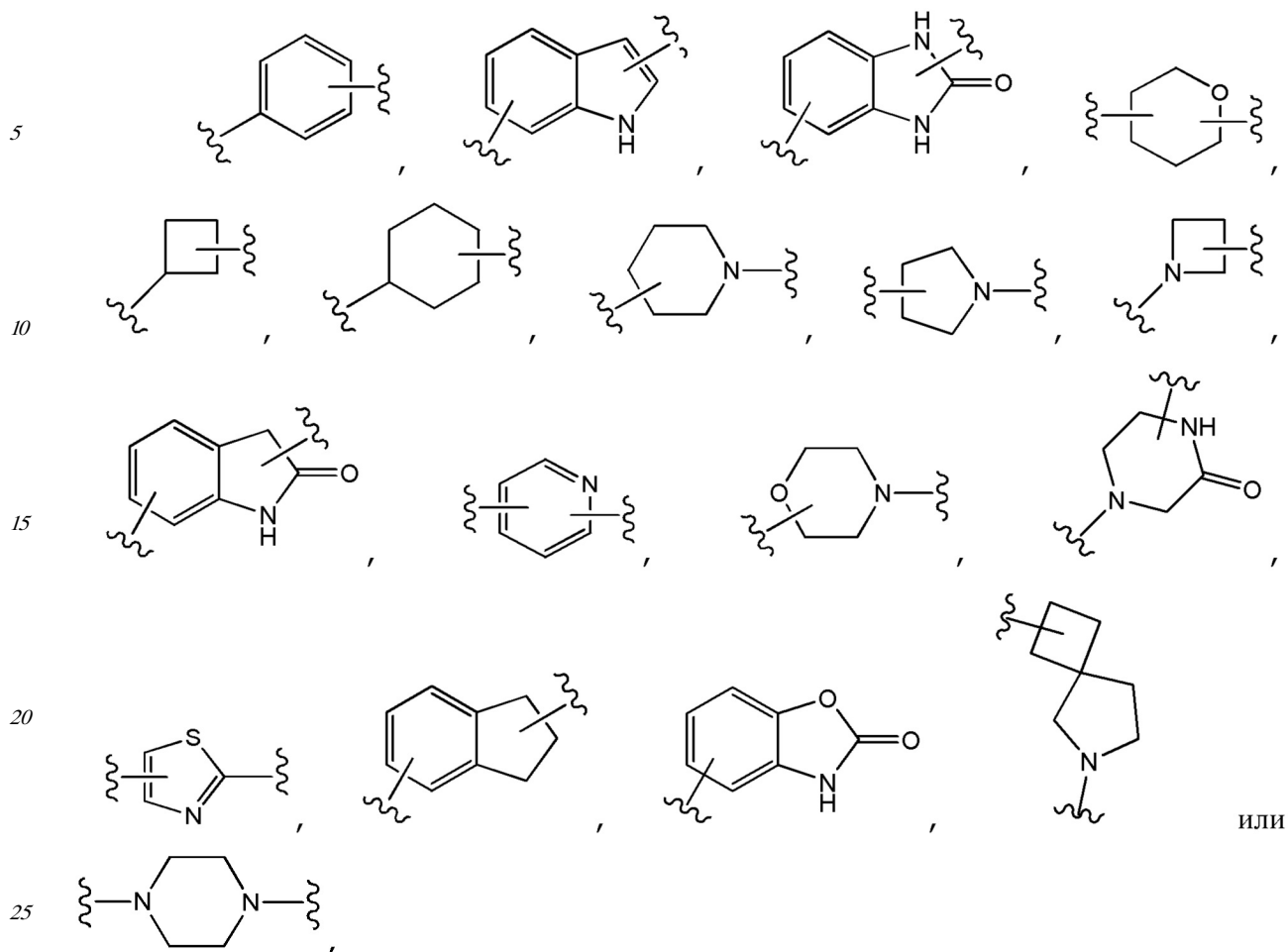
где R^Y представляет собой H;

X представляет собой F или Cl;

L выбран из $-C_{1-6}$ алкилена- и $-(C_{1-4} \text{ алкилен})_a-Q-(C_{1-4} \text{ алкилен})_b-$, где C_{1-6} алкиленовая группа и любая C_{1-4} алкиленовая группа из $-(C_{1-4} \text{ алкилен})_a-Q-(C_{1-4} \text{ алкилен})_b-$ группы необязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила;

Q представляет собой $-O-$, $-NR^{q1}-$, $C(=O)$ или $-C(=O)NR^{q1}-$, где каждый R^{q1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

Су представляет собой группу формул:



каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо
выбранными из R^{Cy} ;

каждый R^{Cy} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4}
цианоалкила, CN , OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$,
 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ и $S(O)_2R^{b1}$, где указанные радикалы необязательно замещены 1 или 2
заместителями, независимо выбранными из OR^{a1} , $OC(O)R^{b1}$ и $C(O)OR^{a1}$;

R^1 представляет собой H , OR^{a2} , $NR^{c2}R^{d2}$ или C_{1-6} алкил;

Z представляет собой OR^{a3} или $C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой H ;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H , C_{1-6}
алкила и C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила, где указанные C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо
выбранными из R^g ;

каждый R^g представляет собой OH ;

n имеет значение 0 или 1;

m имеет значение 0 или 1;

r имеет значение 0, 1, 2 или 3;

г имеет значение 0, 1 или 2;

а имеет значение 0 или 1; и

б имеет значение 0 или 1,

где любая циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа необязательно
5 дополнительно замещена 1 или 2 оксогруппами.

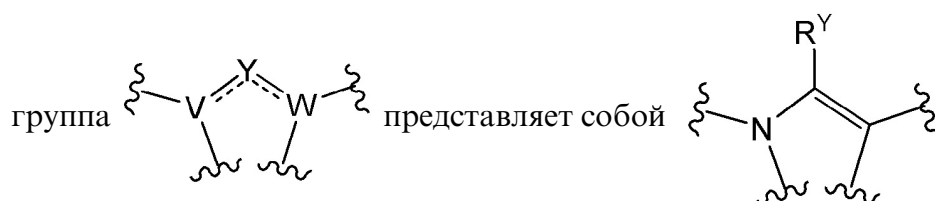
2. Соединение по п. 1, где U представляет собой N.

3. Соединение по п. 1, где U представляет собой CR^U .

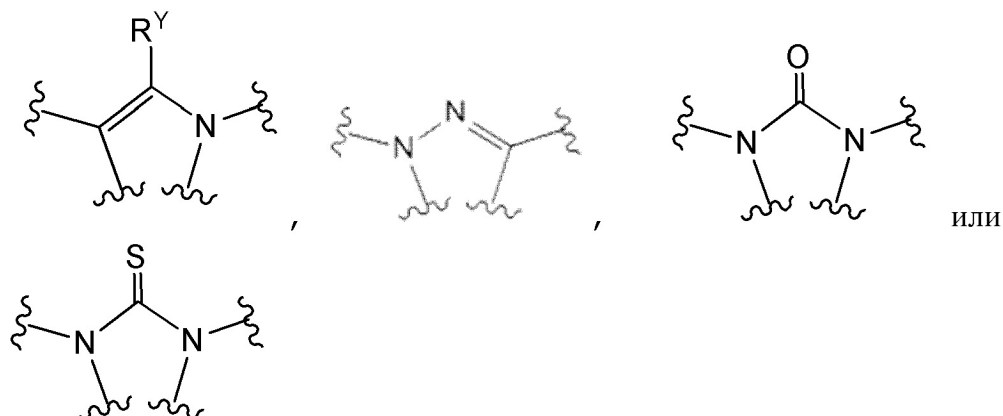
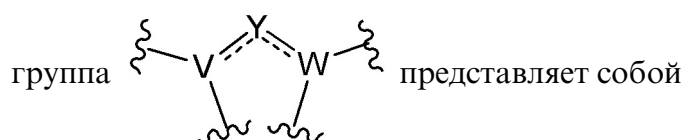
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где
10 X представляет собой F.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где
X представляет собой Cl.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где



7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где



8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где
L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-, необязательно замещенный 1, 2 или 3 C_{1-3}
алкильными группами.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где
40 L представляет собой $-C_{1-6}$ алкилен-.

10. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где
L выбран из метилена, этилена и бутилена.

11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где
L представляет собой $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ -, где любая C_{1-4} алкиленовая
45 группа из $-(C_{1-4}$ алкилен) $_a$ -Q-(C_{1-4} алкилен) $_b$ -группы необязательно замещена 1, 2 или
3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль,

где Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и R^{c3} и R^{d3} оба представляют собой C_{1-6} алкил.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ и R^{c3} и R^{d3} независимо выбраны из метила и изопропила.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 0.

17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где n имеет значение 1.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где m имеет значение 0.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где m имеет значение 1.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где r имеет значение 0.

21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где r имеет значение 1.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где g имеет значение 0.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где g имеет значение 1.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где a имеет значение 0.

25. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где a имеет значение 1.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где b имеет значение 0.

27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где b имеет значение 1.

28. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из следующих:

2-(3-(1-((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-((2-циано-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(1-((2-циано-1H-индол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(1-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(4-цианобензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(2-хлорбензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(1-((3,3-дифторциклобутил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

трет-бутил (транс-4-(2-(4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат;

2-(3-(1-(2-(транс-4-ацетамидоциклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

трет-бутил (транс-4-((4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)карбамат;

2-(3-(1-(1-(транс-4-ацетамидоциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(4-ацетамидобензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонамидо)бензил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(4-(метилсульфонил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(3-цианофенетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(3-(метилкарбамоил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

транс-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид);

цис-(5-фтор-2-(3-(1-((4-гидроксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид);

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(4-(2-цианопропан-2-ил)фенетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(1-фенилэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(2-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид;

2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид;

10 2-(3-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-N-изопропилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(((1R,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(азепан-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

15 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

20 2-(3-(1-бензилпиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

25 (S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

30 N-этил-5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид;

(S)-N-этил-5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид;

35 (R)-N-этил-5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропилбензамид;

2-(3-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

40 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(4-гидроксициклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

45 2-(3-(4-(диметиламино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(транс-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(цис-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(транс-4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5 2-(3-(цис-4-аминоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-феноксикциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(7-(1-(((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

15 2-(7-(1-(((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-5-фтор-N,N-диметилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-(2-((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(2-оксо-1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)бензамид;

2-(1-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(1-(1-(((2-циано-4-метил-1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(1-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

30 5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диизопропилбензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

(R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этилацетат;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(1-(((3-циано-3-метил-2-оксоиндолин-6-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-((транс-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((дис-3-(метилсульфонамидо)циклобутил)метил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-(4-(метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло
[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

10 5-фтор-2-(3-(транс-4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло
[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(транс-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

15 5-фтор-2-(3-(цис-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(транс-4-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло
20 [2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(транс-4-((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-((R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

25 5-фтор-2-(3-(транс-4-((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло
[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-((S)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

30 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(транс-4-(пиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(цис-4-(пиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(транс-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

35 5-фтор-2-(3-(дис-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]
пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(транс-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(цис-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-
40 ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(транс-4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-(3-гидроксипиперидин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

45 5-фтор-2-(3-(транс-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло
[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-2-(3-(цис-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(транс-4-морфолиноциклогексил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(цис-4-морфолиноциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

1-(транс-4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил) карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с] пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-карбоновая кислота;

1-(цис-4-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил) карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)циклогексил)пиперидин-4-карбоновая кислота;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-изопропил-N-метилбензамид;

N-метил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил) метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил) метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-2-(3-(1-((1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) метил)пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N,N-диизопропилбензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-((транс-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил) пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(4-(метил((4-(метилсульфонамидо)циклогексил) метил)амино)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

2-(3-(транс-4-бензамидоциклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N- изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(транс-4-(циклогексанкарбоксамидо)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

2-(3-(1-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-изопропил-N-метилбензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-фенилацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(1-(1-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-тиоксо-1,2-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)

бензамид;

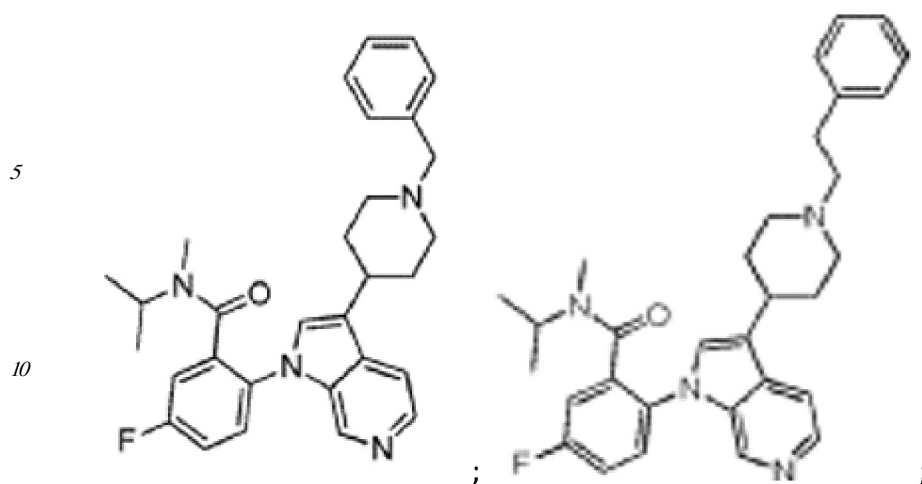
трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(3-(1-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)азетидин-1-ил)этил)циклогексил)карбамат;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(2-((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)этил) азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-(((1r,4r)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)метил) азетидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(4-(2-(метилсульфонамидо)-6-азаспиро[3,4]октан-6-ил)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(1-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)метил) пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид;



или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих:

5-((4-(1-(4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

5-((4-(1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

1-(4-фторфенил)-3-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин;

1-(4-фторфенил)-3-(1-фенетилпиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин;

5-(4-фторфенил)-7-(1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин;

5-((4-(5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

5-((4-(5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

7-(1-((1H-индол-6-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин;

7-(1-((1H-индол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин;

5-((4-(5-(3-фторфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

4-метил-5-((4-(5-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрил;

5-((4-(3-(4-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

N-(транс-4-(2-(4-(1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)этил)циклогексил)метансульфонамид;

1-(2-(циклопропилметокси)-4-фторфенил)-3-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин;

5-((4-(1-(4-фтор-2-изобутилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

5-((4-(5-(4-фтор-2-метилфенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил;

5-((4-(5-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

(R)-2-(5-((3-(1-(4-фтор-2-(изопропил(метил)карбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-с]

пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) этилстеарат;

5-((3-(1-(2-(3-циклопропил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-4-фторфенил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по п. 1, которое представляет собой 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п. 30, которая представляет собой соль моно-(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-тетрагидроксигександиовой кислоты.

32. Кристаллическая форма соли по п. 31, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, изображенную на Фиг.1.

33. Фармацевтическая композиция, ингибирующая взаимодействие между менином и MLL, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

34. Фармацевтическая композиция, ингибирующая взаимодействие между менином и MLL, включающая терапевтически эффективное количество соли по п. 31 или кристаллической формы по п. 32 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

35. Применение соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования взаимодействия между менином и MLL.

36. Применение соли по п. 31 или кристаллической формы по п. 32 для получения лекарственного средства для ингибирования взаимодействия между менином и MLL.

37. Применение соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака.

38. Применение соли по п. 31 или кристаллической формы по п. 32 для получения лекарственного средства для лечения рака.

39. Применение по п. 37 или 38, где рак представляет собой гематологический рак.

40. Применение по п. 37 или 38, где рак представляет собой лейкоз.

41. Применение по п. 37 или 38, где рак представляет собой лимфому.

42. Применение по п. 37 или 38, где рак представляет собой лейкоз смешанного происхождения (MLL), MLL-связанный лейкоз, MLL-ассоциированный лейкоз, MLL-положительный лейкоз, MLL-индуцированный лейкоз, реаранжированный лейкоз смешанного происхождения (MLL-г), лейкоз, ассоциированный с перестройкой MLL или перестройкой *MLL* гена, острый лейкоз, хронический лейкоз, невыраженный лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, миелоидный лейкоз, миелогенный лейкоз, детский лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острый гранулоцитарный лейкоз, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), лейкоз, связанный с терапией, миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), миелопролиферативное новообразование (MPN), новообразование плазматических клеток, множественную миелому, миелодисплазию, кожную Т-клеточную лимфому, лимфоидное новообразование, лимфому, связанную со СПИДом, тимому, карциному тимуса, фунгоидный микоз, синдром Алиберта-Базина, фунгоидную гранулему, синдром Сезари, волосистоклеточный лейкоз, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (T-PLL),

крупноклеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз, менингеальный лейкоз, лейкемический лептоменингит, лейкемический менингит, множественную миелому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественную лимфому) или макроглобулинемию Вальденстрема.

5 43. Применение соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения инсулинорезистентности, преддиабета, диабета или риска диабета.

44. Применение соли по п. 31 или кристаллической формы по п. 32 для получения лекарственного средства для лечения инсулинорезистентности, преддиабета, диабета
10 или риска диабета.

45. Применение соединения по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения гипергликемии.

46. Применение соли по п. 31 или кристаллической формы по п. 32 для получения лекарственного средства для лечения гипергликемии.

15 47. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида;

5-фтор-N,N-диизопропил-2-(3-(пиперидин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида; и

20 5-фтор-N-изопропил-N-метил-2-(3-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-1H-пирроло [2,3-с]пиридин-1-ил)бензамида.

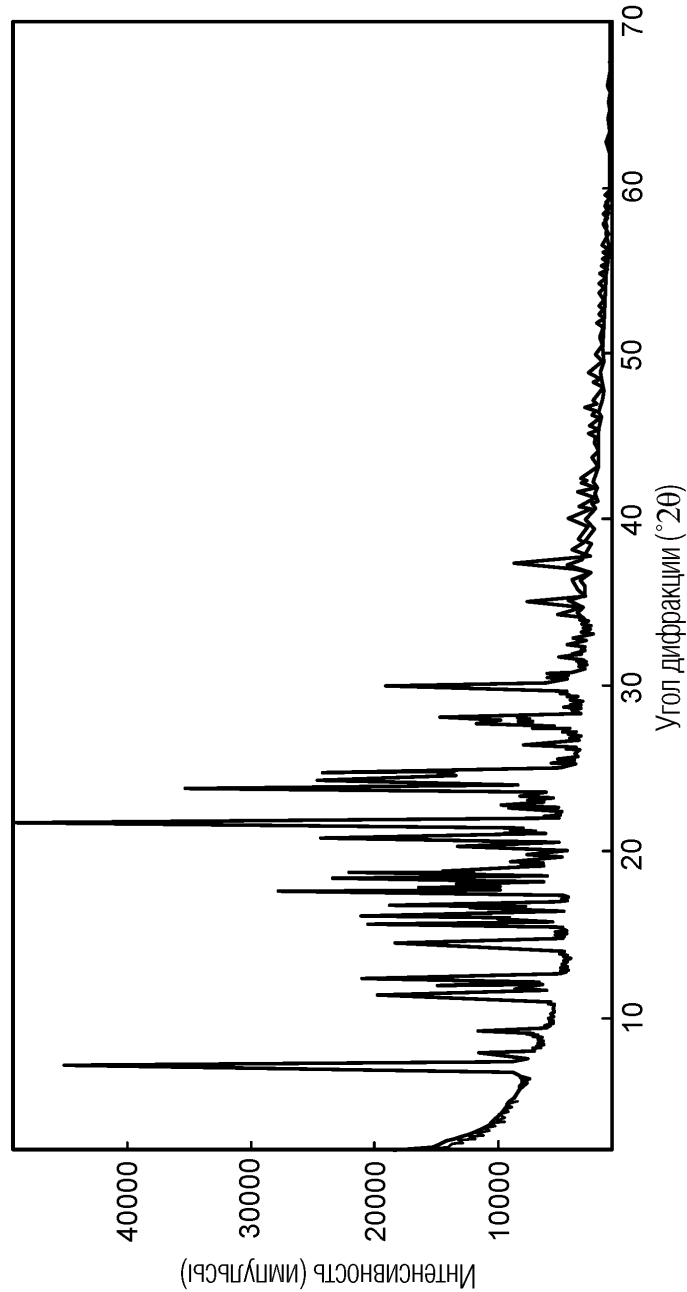
25

30

35

40

45



ФИГ. 1