(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991473 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.15

(51) Int. Cl. ***C07D 471/14*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИМИДАЗОПИРРОЛОПИРИДИН В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ СЕМЕЙСТВА JAK

(31) **62/435,639; 62/592,747; 62/596,636**
(32) **2016.12.16; 2017.11.30; 2017.12.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/066754**
(87) **WO 2018/112382 2018.06.21**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Чай Венин, Кудрякова Татьяна, Кравчук Пол Дж., Кройттер Кевин Д., Леонард Кристи, Риццолио Микеле К., Сейерстад Марк, Смит Рассел К., Тиченор Марк С., Венэйбл Дженнифер Д., Ванг Айхуа, Бакани Дженесис М. (US)

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

(57) Соединения 2-((1r,4r)-4-(имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила, содержащие их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения, включая способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных JAK, таких как воспалительное заболевание кишечника.

201991473 A1

201991473 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557364EA/060

ИМИДАЗОПИРРОЛОПИРИДИН В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ СЕМЕЙСТВА JAK

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям имидазопирролопиридина, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и способам их применения в качестве ингибиторов JAK для лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных JAK.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Внутренние факторы, внешние факторы или их комбинация могут вызывать или могут быть связаны с развитием ненормальных иммунных ответов в теле. В результате развиваются патологические состояния, при которых такие составляющие, как вещества и ткани, которые обычно присутствуют в теле, подвергаются такому иммунному ответу. Эти состояния по существу называются заболеваниями иммунной системы. Поскольку задействована иммунная система тела и повреждение влияет на ткань тела, такие заболевания также называются аутоиммунными заболеваниями. Поскольку такая система и ткань являются частью одного и того же тела, термины «аутоиммунное заболевание» и «заболевание иммунной системы» применяются в настоящем документе взаимозаменяемо, независимо от того, что вызывает ненормальный иммунный ответ. Более того, не всегда ясна сущность или механизм лежащей в основе иммунной проблемы. См., например, D.J. Marks, *et al.*, Crohn’s disease: An immune deficiency state, Clinical Reviews in Allergy and Immunology 38(1), 20-31 (2010); J.D. Lalande, *et al*, Mycobacteria in Crohn’s disease: How innate immune deficiency may result in chronic inflammation, Expert Reviews of Clinical Immunology 6(4), 633-41 (2010); J.K. Yamamoto-Furusho, *et al.*, Crohn’s disease: Innate immunodeficiency, World Journal of Gastroenterology, 12(42), 6751-55 (2006). В настоящем документе термин «аутоиммунное заболевание» не исключает состояний, причины которых включают в себя внешние факторы или агенты, такие как экологические или бактериальные факторы, а также внутренние факторы, такие как генетическая восприимчивость.

Соответственно, такое состояние, как болезнь Крона (CD), в настоящем документе называют аутоиммунным заболеванием, независимо от того, инициируется ли оно самим телом или внешними факторами. См., например, J. L. Casanova, *et al.*, Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages, J. Exp. Med. 206 (9), 1839-43 (2009).

Среди различных нежелательных эффектов, вызываемых аутоиммунными заболеваниями, чаще всего наблюдается по меньшей мере один из следующих: повреждение, а иногда и разрушение тканей и изменения органов, которые могут влиять на рост и функционирование органов. Примеры аутоиммунных заболеваний влияют на большинство основных органов, эндокринные и экзокринные железы, кровь и мышцы и на множество систем, таких как пищеварительная, сосудистая, соединительнотканная и нервная системы. Для лечения аутоиммунных заболеваний часто применяют иммуносупрессивные средства.

Известно несколько теорий, объясняющих, как возникают аутоиммунные заболевания, некоторые из которых сосредоточены на эндогенных факторах, а другие также включают экзогенные факторы. На молекулярном уровне считается, что сигнальный путь «Янус-киназа/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции (JAK/STAT)» играет важную роль в передаче информации от внеклеточных химических сигналов в ядро клетки, обеспечивая регулирование генов, участвующих в клеточных функциях, таких как иммунитет. Цитокины являются примером внеклеточной молекулы, которая играет важную роль в клеточной сигнализации. Лейкоциты, такие как нейтрофилы, рекрутируются цитокинами и хемокинами, чтобы в конечном итоге вызвать повреждение тканей при хронических воспалительных заболеваниях.

Семейство белков Янус-киназы (JAK) состоит из 4 тирозинкиназ, JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2, которые являются основными элементами системы внутриклеточной сигнализации, опосредованной цитокиновыми рецепторами типа I и типа II. Термин JAK относится к JAK1, JAK2, JAK3 или Tyk2 или любой их комбинации. Каждая JAK избирательно связывается с субъединицами рецептора, которые димеризируются (или мультимеризируются) с

образованием функциональных рецепторов. Согласно J.D. Clark, *et al.*, Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases, J. Med. Chem. 57(12), 5023-38 (2014), «стадия активации происходит при связывании цитокина с его рецептором, индуцирующем мультимеризацию (димеризацию или образование комплексов более высокого порядка) субъединиц рецептора. Это приводит к тому, что JAK, связанные с каждой субъединицей проксимально по отношению друг к другу, запускают серию событий фосфорилирования, в конечном итоге приводящих к фосфорилированию и активации сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT-белки). Затем фосфорилированный димер STAT перемещается в ядро клетки, где он связывается с генами-мишенями, модулирующими их экспрессию». После попадания в ядро белки STAT регулируют генную транскрипцию многочисленных медиаторов, участвующих в воспалительном процессе, посредством связывания с определенными сайтами распознавания на ДНК. См., например, публикацию J. Med. Chem. 57(12), 5023-38 (2014), приведенную выше. Доступно множество данных, демонстрирующих важность пути JAK/STAT при воспалительных, аутоиммунных заболеваниях и раке. См., например, M. Coskun, *et al.*, Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, Pharmacological Research 76, 1-8 (2013); и J.J. O'Shea, *et al.*, JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer, The New England Journal of Medicine 368, 161-70 (2013).

Воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит (UC), характеризуются рецидивирующим воспалением кишечника, нарушением эпителиального барьера и дисбиозом микробиоты. Чрезмерный воспалительный ответ в желудочно-кишечном тракте опосредован несколькими провоспалительными цитокинами, включая TNFα, IFN-γ, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-21 и IL-23, которые оказывают влияние на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, эпителиальные клетки, макрофаги и дендритные клетки (DC). См., например, приведенную выше публикацию Pharmacological Research 76, 1-8 (2013), S.

Danese, *et al.*, JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: A hub for multiple inflammatory cytokines, American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology 310, G155-62 (2016); и M.F. Neurath, Cytokines in inflammatory bowel disease, Nature Reviews Immunology 14, 329-42 (2014).

Профилактика и/или уменьшение такого чрезмерного воспалительного ответа являются желательными. В свете механизма такого описанного выше ответа предполагается, что ингибирование JAK (см. изображение на Фиг. 1 в форме зубчатой стрелки, показывающей воздействие универсального ингибитора JAK на сигнальный путь JAK/STAT и воспаление) предотвращает или уменьшает чрезмерный воспалительный ответ. Ингибиторы JAK, которые ингибируют множество таких белков JAK, в настоящем документе называются универсальными ингибиторами JAK. Примеры терапевтических преимуществ такой профилактики или контроля наблюдаются при использовании тофацитиниба, который представляет собой биодоступный при пероральном применении универсальный ингибитор JAK, одобренный в США для лечения ревматоидного артрита и в настоящее время находящийся в клинической разработке в отношении лечения язвенного колита. В клиническом исследовании фазы 2, согласно имеющимся данным, оценивали клиническую эффективность у 194 пациентов с умеренным или тяжелым язвенным колитом. См., например, W.J. Sandborn, *et al.*, Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis, The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012). Опубликованная информация об этом исследовании показывает, что у пациентов, получающих дозы 0,5, 3, 10 и 15 мг два раза в день (BID), частота клинического ответа составляет 32, 48, 61 и 78%, соответственно по сравнению с 42%, наблюдаемыми при использовании плацебо. Дополнительно сообщалось, что вторичная конечная точка клинической ремиссии (балл по шкале Мейо ≤ 2) составляла 13, 33, 48 и 41% по сравнению с 10%, наблюдаемым в группе плацебо. См., например, приведенную выше публикацию The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012), В клиническом исследовании UC фазы 3, согласно имеющимся данным, у

88 из 476 пациентов наблюдалась клиническая ремиссия через 8 недель лечения тофацитинибом (10 мг BID) по сравнению с 10 из 122 пациентов, получавших лечение плацебо. См. W.J. Sandborn, *et al*. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: results from 2 phase 3 randomised controlled trials, J. Crohns Colitis 10, S15-S (2016). Публикации, относящиеся к болезни Крона, показывают, что тофацитиниб также находился на стадии разработки в отношении лечения CD; однако, по имеющимся сведениям, разработка была прекращена из-за недостаточной клинической эффективности в 4-недельном клиническом исследовании фазы 2 среднетяжелого или тяжелого CD. См. W.J. Sandborn, *et al*., A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease, Clinical gastroenterology and hepatology: The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 12, 1485-93 e2 (2014). На основании информации, полученной из общедоступной литературы, в настоящее время неясно, связана ли неэффективность тофацитиниба при CD с дизайном клинического исследования, механистическими различиями между UC и CD или с ограничивающими дозу системными неблагоприятными явлениями. См. приведенные выше публикации Pharmacological Research 76, 1-8 (2013); Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 12, 1485-93 e2 (2014); и C.J. Menet, *et al*., Triazolopyridines as selective JAK1 inhibitors: from hit identification to GLPG0634, J. Med. Chem. 57, 9323-42 (2014). В свете признаков данного ингибитора JAK желательно найти дополнительные ингибиторы JAK для профилактики и/или уменьшения чрезмерного воспалительного ответа.

В клинических исследованиях фазы 2 и фазы 3 воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) с применением тофацитиниба сообщалось о системных неблагоприятных явлениях. См. приведенную выше публикацию The New England Journal of Medicine 367, 616-24 (2012); Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological

Association 12, 1485-93 e2 (2014); и J. Panes, *et al*. Efficacy and safety of oral tofacitinib for induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results of a Phase 2b randomised placebo-controlled trial, J. Crohns Colitis 10, S18-S19 (2016). Эти неблагоприятные явления включают снижение абсолютного числа нейтрофилов (ANC), повышение общего холестерина (липидов низкой и высокой плотности), перфорацию кишечника и инфекцию. Такие неблагоприятные явления согласуются с результатами, наблюдаемыми после лечения тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (RA) (см., например, J.M. Kremer, *et al*. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo, Arthritis and Rheumatism 60, 1895-905 (2009)), некоторые из которых, вероятно, обусловлены JAK2-зависимым ингибированием EPO, TPO и колониестимулирующих факторов (csf-2 и GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)) и/или JAK1-зависимым ингибированием IL-6. См. приведенные выше публикации Arthritis and Rheumatism 60, 1895-905 (2009); и O.H. Nielsen, *et al*., Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? Expert opinion on investigational drugs 25, 709-18 (2016).

Как показано на Фиг. 1, перорально вводимое лекарственное средство может в принципе проходить по желудочно-кишечному тракту от полости рта к пищеводу (1), желудку (2) через двенадцатиперстную кишку (3) к тощей кишке (4), затем к подвздошной кишке (5), а затем к толстой кишке (6). Относительные площади всасывания для таких различных частей составляют приблизительно 60% для тощей кишки (4), приблизительно 26% для подвздошной кишки (5) и приблизительно 13% для толстой кишки (6). Всасывание в этих различных областях желудочно-кишечного тракта может привести к началу системного распределения, что в свою очередь может привести к нежелательным побочным эффектам. Желудочно-кишечный тракт имеет очень большую площадь поверхности. См., например, H.F. Helander, *et al*.,

Surface area of the digestive tract – revisited, Scandinavian Journal of Gastroenterology 49(6), 681-89 (2014); и K.J. Filipski, *et al.*, Intestinal Targeting of Drugs: Rational Design Approaches and Challenges Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 776-802 (2013). Такая обширная площадь поверхности всасывания способствует системному распределению веществ, которые могут проходить через стенки различных частей желудочно-кишечного тракта и в кровяное русло, и в свою очередь может приводить к нежелательным побочным эффектам системно-распределенного вещества. Системное распределение для упрощения представлено пунктирными стрелками на Фиг. 1 в виде проникновения через стенки толстой кишки, но такое распределение не ограничивается стенками толстой кишки, поскольку оно также может происходить через стенки других частей желудочно-кишечного тракта, показанных на Фиг. 1, например стенки тонкого кишечника. Следует также понимать, что пунктирные стрелки на Фиг. 1 представляют собой системное распределение за пределами желудочно-кишечного тракта, поскольку известно, что такое системное распределение происходит в связи с физиологией желудочно-кишечного тракта, и что такие пунктирные стрелки просто схематически иллюстрируют такое системное распределение. Описание ткани кишечника, транспорта в кишечнике и метаболизма см., например, в приведенной выше публикации Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 777-80 (2013).

Одной из основных причин сокращения потенциальных лекарственных средств является безопасность и переносимость. См., например, I. Kola, *et al.*, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nature Reviews Drug discovery 3, 711-5 (2004); M.J. Waring, *et al.*, An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. Nature Reviews Drug Discovery 14, 475-86 (2015); M. Hay, *et al.*, Clinical development success rates for investigational drugs, Nature Biotechnology 32, 40-51 (2014); и M.E. Bunnage, Getting pharmaceutical R&D back on target, Nature Chemical Biology 7, 335-9 (2011). Повышение локальной тканевой концентрации соединения в нужной ткани-мишени и одновременное ограничение

воздействия на другие ткани может уменьшать нежелательные побочные эффекты. См., например, V.P. Torchilin, Drug targeting. European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences11 Suppl 2, S81-91 (2000). Эта концепция получила широкое признание для некоторых заболеваний и тканей, таких как глаз (см., например, R. Gaudana, *et al.*, Ocular drug delivery, The AAPS Journal 12, 348-60 (2010)), кожа (см., например, R. Folster-Holst, *et al.*, Topical hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate in the treatment of inflammatory skin diseases: pharmacological data, clinical efficacy, safety and calculation of the therapeutic index, Die Pharmazie 71, 115-21 (2016)) и легкое (см., например, J.S. Patil, *et al.*, Pulmonary drug delivery strategies: A concise, systematic review, Lung India: official organ of Indian Chest Society 29, 44-9 (2012)). Аналогично этим подходам нацеливания на ткань увеличение концентрации лекарственного средства в кишечнике с одновременным ограничением нежелательного содержания лекарственного средства в других тканях может увеличить диапазон безопасности. См., например, I.R. Wilding, *et al.*, Targeting of drugs and vaccines to the gut, Pharmacology & Therapeutics 62, 97-124 (1994); D. Charmot, Non-systemic drugs: a critical review, Current Pharmaceutical Design 18, 1434-45 (2012); и Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 780 (2013), приведенные выше. Тканеселективная модуляция мишеней в тканях желудочно-кишечного тракта соединениями, обладающими ограниченным системным воздействием, может потенциально улучшить терапевтический индекс таких соединений в отношении лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит и болезнь Крона. См., например, O. Wolk, *et al.*, New targeting strategies in drug therapy of inflammatory bowel disease: mechanistic approaches and opportunities, Expert Opin. Drug Deliv. 10 (9), 1275-86 (2013). Термин «системные эффекты» используется в настоящем документе для обозначения системного воздействия и последствий любого такого системного воздействия, даже если они не всегда одинаковы.

Поскольку некоторые известные ингибиторы JAK имеют

нежелательные эффекты, связанные с их системными эффектами, желательно найти новые ингибиторы JAK в качестве активных веществ для профилактики и/или уменьшения чрезмерного воспалительного ответа, системные эффекты которых отсутствуют или снижены. Кроме того, желательно найти ингибиторы JAK, оказывающие локальное действие на ткани желудочно-кишечного тракта, для лечения таких состояний, как, без ограничений, ВЗК, со сниженными системными эффектами. Из-за той роли, которую играют различные белки JAK, также желательно найти универсальные ингибиторы JAK.

Нацеливание на ткань кишечника может, в принципе, осуществляться в соответствии с различными стратегиями. См., например, приведенную выше публикацию Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 780-95 (2013), относящуюся к подходам, включающим основанные на физико-химических свойствах, опосредованные транспортом, основанные на пролекарствах и основанные на составе и технологии подходы. Однако считается, что существует «ряд проблем и недостатков, которые характерны для программ нацеливания на ткань» и, в частности, для нацеленных на кишечник соединений, как описано в приведенной выше публикации Current Topics in Medicinal Chemistry 13, 795 (2013).

Условия в отношении ВЗК могут распространяться на различные части желудочно-кишечного тракта. Хотя для упрощения в нисходящей ободочной кишке на Фиг. 1 показан только участок (10) заболевания толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта, как в случае болезни Крона, или прямую кишку и толстую кишку, как в случае язвенного колита. См., например, NIDDK (National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, <http://spotidoc.com/doc/71780/crohns-disease---national-digestive-diseases-information>, accessed Nov. 29, 2016. Участки ВЗК могут быть, например, подвздошными (локализация в подвздошной кишке), подвздошно-ободочными (поражение частей подвздошной и толстой кишок) и ободочными

(локализация в толстой кишке, как показано в качестве примера на Фиг. 1 в нисходящей ободочной кишке). Таким образом, в некоторых вариантах заболевания желательной может быть доставка лекарственного средства по всей или большой части желудочно-кишечного тракта. В других вариантах заболевания может быть желательным повысить локальную концентрацию в любой конкретной части желудочно-кишечного тракта. В еще одних вариантах желательной может быть комбинация этих двух форм доставки в различные участки в кишечном тракте.

Один из таких вариантов заключается в доставке активного вещества, которое оказывает ограниченное системное воздействие из-за ограниченного всасывания при прохождении через желудочно-кишечный тракт, как показано сплошными стрелками на Фиг. 1, и одновременно может действовать в различных участках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), т. е. обладает признаком, называемым в настоящем документе «локальными ЖК эффектами». В связи со сниженными системными эффектами для такого вещества можно оценивать более широкий диапазон доз. Было бы также желательно, чтобы такое активное вещество имело низкую проницаемость, чтобы через стенку кишечника в сосудистое русло проходило только небольшое его количество для ограничения нежелательных побочных эффектов при достижении веществом нецелевых областей.

Кроме того, ингибиторы JAK могут рассматриваться в качестве потенциальных средств для лечения других заболеваний. Их можно использовать для лечения глазных болезней, включая синдром сухого глаза (Colligris, B., *et al.*, Recent developments on dry eye disease treatment compounds, Saudi J. Ophthalmol. 28(1), 19-30 (2014)), миелопролиферативных новообразований, миелопролиферативных заболеваний (E.J. Baxter, *et al.*, Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders, Lancet 365, 1054-1061 (2005); C. James, *et al.*, A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera, Nature 434, 1144-1148 (2005); R. Kralovics, *et al.*, A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders, N. Engl. J. Med. 352, 1779-1790 (2005); R. L. Levine, *et al.*, Activating mutation in the

tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, Cancer Cell 7, 387-397 (2005); G. Wernig, *et al.*, Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera, Cancer Cell 13, 311-320 (2008)), миелопролиферативного синдрома, острого миелолейкоза, синдрома системного воспалительного ответа, ювенильного ревматоидного артрита с системным началом, ювенильного идиопатического артрита (H.W. Li, *et al.*, Effect of miR-19a and miR-21 on the JAK/STAT signaling pathway in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, Exp. Ther. Med. 11(6), 2531-2536 (2016)), реакций гиперчувствительности типа III, гиперчувствительности типа IV, воспаления аорты, иридоциклита/увеита/неврита зрительного нерва, ювенальной спинальной мышечной атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического заболевания почек, включая диабетическую нефропатию (F.C. Brosius, *et al.*, JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease, Diabetologia 59(8), 1624-7, (2016); C.C. Berthier, *et al.*, Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy, Diabetes 58(2), 469-77, (2009); E.N. Gurzov, *et al.*, The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes, FEBS J. 283(16), 3002-15 (2016)), микроангиопатии, воспаления (M. Kopf, *et al.*, Averting inflammation by targeting the cytokine environment, Nature Reviews Drug Discovery 9, 703-718 (2010); J.J. O'Shea, *et al.*, A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway, Nature Rev. Drug Discov. 3, 555-564 (2004)) хронического воспаления, воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит (UC) и болезнь Крона (R.H. Duerr, *et al.*, A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene, Science 314, 1461-1463 (2006); M. Coskun, *et al.*, Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, Pharmacol. Res. 76, 1-8 (2013); M.J. Waldner, *et al.*, Master regulator of intestinal disease: IL-6 in

chronic inflammation and cancer development, Semin. Immunol. 26 (1), 75-9 (2014); S. Danese, *et al.*, JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 310 (3), G155-62 (2016); W. Strober, *et al.*, Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, Gastroenterology 140, 1756-1767 (2011)), аллергических заболеваний, витилиго, атопического дерматита (R. Bissonnette, *et al.*, Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial, Br. J. Dermatol. 175(5), 902-911 (2016); W. Amano, *et al.*, JAK inhibitor JTE-052 regulates contact hypersensitivity by downmodulating T cell activation and differentiation, J. Dermatol. Sci. 84, 258-265 (2016); T. Fukuyama, *et al.*, Topically Administered Janus-Kinase Inhibitors Tofacitinib and Oclacitinib Display Impressive Antipruritic and Anti-Inflammatory Responses in a Model of Allergic Dermatitis, J. Pharmacol. Exp. Ther. 354(3), 394-405 (2015)), очаговой алопеции (A.K. Alves de Medeiros, *et al.*, JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases, PLoS One 11(10) (2016); L. Xing, *et al.*, Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition, Nat. Med. 20(9), 1043-9 (2014)), дерматита, склеродермии, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органов (P.S. Changelian, *et al.* Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor, Science 302, 875-878 (2003); F. Behbod, *et al.* Concomitant inhibition of Janus kinase 3 and calcineurin-dependent signaling pathways synergistically prolongs the survival of rat heart allografts, J. Immunol, 166, 3724-3732 (2001); S. Busque, *et al,*. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: a pilot study in *de novo* kidney allograft recipients, Am. J. Transplant, 9, 1936-1945 (2009)), псориатической артропатии, артропатии при язвенном колите, аутоиммунного буллезного заболевания, аутоиммунной гемолитической анемии, ревматоидного артрита (J.M. Kremer, *et al.*, A randomized, double-blind placebo-controlled trial of 3

dose levels of CP-690,550 versus placebo in the treatment of active rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum. 54 (annual meeting abstract), L40 (2006); W. Williams, *et al*,. A randomized placebo-controlled study of INCB018424, a selective Janus kinase1&2 (JAK1&2) inhibitor in rheumatoid arthritis (RA), Arthritis Rheum. 58, S431 (2008); N. Nishimoto, *et al.*, Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab, Ann. Rheum. Dis. 66(9), 1162-7 (2007)), интерстициального легочного заболевания, ассоциированного с ревматоидным артритом, системной красной волчанки (A. Goropevšek, *et al.*, The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, Clin. Rev. Allergy Immunol. (предварительная публикация в Интернете) < http://www.docguide.com/role-stat-signaling-pathways-pathogenesis-systemic-lupus-erythematosus?tsid=5 > May 23, 2016; M. Kawasaki, *et al.*, Possible role of the JAK/STAT pathways in the regulation of T cell-interferon related genes in systemic lupus erythematosus, Lupus. 20 (12), 1231-9 (2011); Y. Furumoto, *et al.*, Tofacitinib ameliorates murine lupus and its associated vascular dysfunction, Arthritis Rheumatol., (on-line pre-publication) < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429362 > Jul 18, 2016)), легочного заболевания, ассоциированного с системной красной волчанкой, легочного заболевания, ассоциированного с дерматомиозитом/полимиозитом (K. Vale, Targeting the JAK/STAT pathway in the treatment of 'Th2-high' severe asthma, Future Med. Chem. 8(4), 405-19 (2016)), анкилозирующего спондилита (AS) (C. Thompson, *et al.*, Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis, Cytokine 86, 92-9 (2016)), AS-ассоциированного легочного заболевания, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита типа 1 (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит), аутоиммунного гепатита типа 2 (гепатит с антителами к микросомам печени и почек), аутоиммунно-опосредованной гипогликемии, псориаза (C.L. Leonardi, *et al.*, Efficacy and safety of

ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1), Lancet 371, 1665-1674 (2008); G. Chan, *et al.*, Dose-dependent reduction in psoriasis severity as evidence of immunosuppressive activity of an oral Jak3 inhibitor in humans, Am. J. Transplant. 6, S87 (2006); K.A. Papp, *et al.*, Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study, Br. J. Dermatol. 167, 668-677 (2012); M. Cargill, *et al.* A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes, Am. J. Hum. Genet. 80, 273-290 (2007)), псориаза типа 1, псориаза типа 2, бляшковидного псориаза, среднетяжелого или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунной реакции против сперматозоидов, рассеянного склероза (все подтипы, B.M. Segal, *et al.*, Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study, Lancet Neurol. 7, 796-804 (2008); Z. Yan, *et al.*, Role of the JAK/STAT signaling pathway in regulation of innate immunity in neuroinflammatory diseases, Clin. Immunol. (предварительная публикация в Интернете) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27713030>, accessed Oct 3, 2016; E. N. Benveniste, *et al.*, Involvement of the janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway in multiple sclerosis and the animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis, J. Interferon Cytokine Res. 34 (8), 577-88 (2014).; Y. Liu, *et al.*, Therapeutic efficacy of suppressing the Jak/STAT pathway in multiple models of experimental autoimmune encephalomyelitis, J. Immunol. 192(1), 59-72 (2014)), острой ревматической лихорадки, синдрома Шегрена, легочного заболевания, ассоциированного с синдромом/болезнью Шегрена (T. Fujimura, *et al.*, Significance of Interleukin-6/STAT Pathway for the Gene Expression of REG Iα, a

New Autoantigen in Sjögren's Syndrome Patients, in Salivary Duct Epithelial Cells, Clin. Rev. Allergy Immunol. (предварительная публикация в Интернете) < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339601 > Jun 24, 2016), аутоиммунной тромбоцитопении, нейровоспаления, включая болезнь Паркинсона (публикация Z. Yan, *et al.*, Oct. 3, 2016, приведенная выше). Согласно имеющимся данным ингибиторы JAK, кроме воспалительных заболеваний, применяются для лечения рака. (S.J. Thomas, *et al.*, The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumors, British J. Cancer 113, 365-71 (2015); A. Kontzias, *et al.*, Jakinibs: A new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease, Current Opinion in Pharmacology, 12(4), 464-70 (Aug. 2012); M. Pesu, *et al.*, Therapeutic targeting of JANUS kinases, Immunological Reviews, 223, 132-42 (Jun. 2008); P. Norman, Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis, Expert Opinion on Investigational Drugs, 23(8), 1067-77 (Aug. 2014)). Кроме того, ингибиторы JAK можно использовать для профилактики колоректального рака, поскольку снижение воспаления в толстой кишке может предотвратить рак в этом органе.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к определенным соединениям имидазопирролопиридина, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и способам их применения в качестве ингибиторов JAK для лечения заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных JAK.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены соединениями формулы I. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены соединения формулы II. Термины «соединения изобретения» и «соединение изобретения» включают по меньшей мере одно соединение, выбранное из приведенного ниже перечня соединений, находящееся либо в не содержащей растворителя форме, либо в любой одной из гидратированных и/или сольватированных форм, как показано в настоящем документе.

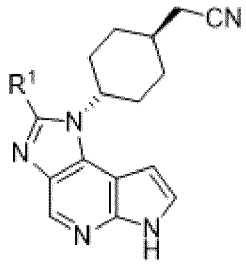
Настоящее изобретение относится к соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям, способам их получения и очистки, способам их применения в качестве ингибиторов JAK и способам их применения в лечении заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных JAK.

Варианты осуществления настоящего изобретения демонстрируют эффекты универсального ингибирования JAK, а также локальные ЖК эффекты и слабые или практически отсутствующие системные эффекты. Более того, варианты осуществления настоящего изобретения с такими признаками можно вводить перорально.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного JAK, с помощью соединений изобретения или активных агентов изобретения.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

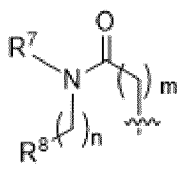
Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



I ,

где R^1 выбран из группы, состоящей из:

(a)



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

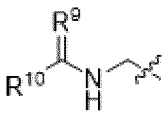
где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH; или

R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1–C_6 алкила, морфолино, C_1–C_3 пергалогеналкила, фенила, бензила, пиридила, фтор и OC_1–C_6 алкила;

(b)

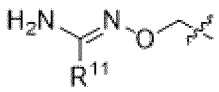


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N–OH и O; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1–C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$–C_3–C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$–C_6 алкила и –NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1–C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1–C_6 алкила;

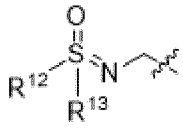
(c)



,

где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3–C_{10} циклоалкила и C_1–C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1–C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила;

(d)



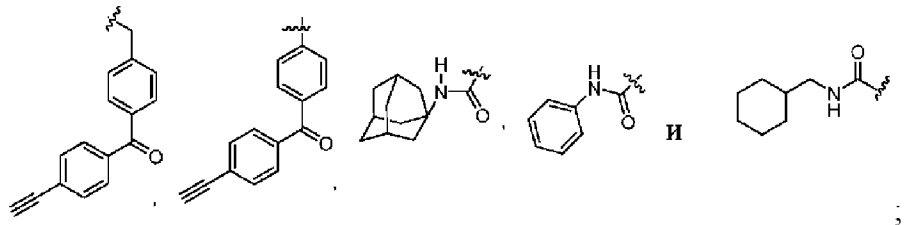
,

где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1–C_3 алкила и фенила;

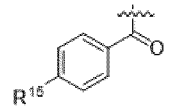
(e) CH_2OR^{14},

где R^{14} выбран из группы, состоящей из

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



;

(f) циклогексила, который необязательно замещен $Si(CH_3)_3$, или фенила, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –CN, SF_5, –4–SO_2CH_3–фенила, и  , при этом R^{15} выбран из группы, состоящей из H, –CN, CH_2OH и $-C\equiv CH$;

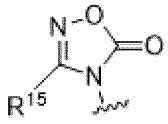
(g) 5– или 6–членного гетероарильного кольца HR, необязательно содержащего 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5– или 6–членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3–C_4 циклоалкила, C_1–C_6 алкила, фенила, $-CH_2$ оксазолила, $-CH_2C(O)NH$циклопропила, $-CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3;

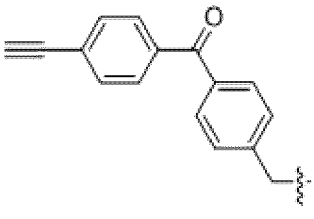
(h) C_4–C_7 гетероциклического кольца, где указанное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4–CN–фенила;

(i) $-CH_2-NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1–C_5 алкила, необязательно замещенного CN;

(j) $-CH_2-A$, где A выбран из группы, состоящей из

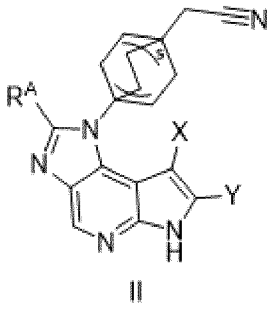
5–членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и

 ; и

(k) $-(CH_2)_s-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s равно 1 или 2, а q равно 1, 2 или 3.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль:



II ,

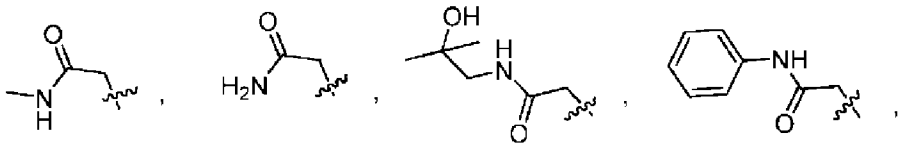
где s равно 0 или 1, при условии, что

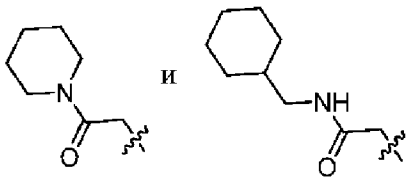
если s равно 1, то X выбран из группы, состоящей из H, галогена и метила;

если s равно 0, то X представляет собой галоген или метил;

Y представляет собой CH_3 или H; и

R^A выбран из группы, состоящей из





КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1.

Схематическое представление части желудочно-кишечного тракта человека в виде увеличенного изображения без соблюдения масштаба. Двенадцатиперстная кишка (3), тощая кишка (4) и подвздошная кишка (5) (все показаны схематически) образуют тонкий кишечник после желудка (2) и пищевода (1). Толстый кишечник содержит ободочную кишку (6), которая в свою очередь включает слепую кишку (7) и аппендикс (не показан), восходящую ободочную кишку, поперечную ободочную кишку, нисходящую ободочную кишку, сигмовидную ободочную кишку (петля в ней не показана) и прямую кишку (11). Поперечная ободочная кишка представляет собой участок, находящийся между правым (8) и левым (9) изгибами толстой кишки, восходящая ободочная кишка проходит от слепой кишки (7) к правому изгибу (8) толстой кишки, а нисходящая ободочная кишка проходит от левого изгиба (9) толстой кишки к прямой кишке (11). Различные типы распределения для удобства показаны в отношении толстой кишки, но они также могут относиться к другим частям желудочно-кишечного тракта. Системное распределение для упрощения представлено пунктирными стрелками на Фиг. 1 в виде проникновения через стенки толстой кишки, но такое распределение не ограничивается стенками толстой кишки, поскольку оно также может происходить через стенки других частей желудочно-кишечного тракта, показанных на Фиг. 1, например стенки тонкого кишечника. Распределение с некоторым проникновением в ткань представлено для простоты сплошными

стрелками на Фиг. 1, которые проникают в ткань толстой кишки, но такое проникновение не ограничивается тканью толстой кишки, поскольку оно также может происходить в ткани других частей желудочно-кишечного тракта, показанных на Фиг. 1, например ткани тонкого кишечника. Эффект варианта осуществления ингибитора JAK в соответствии с настоящим изобретением на фигуре показан в виде прерывания сигнального пути JAK/STAT, который в противном случае приведет к воспалению, связанному с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), такому как болезнь Крона или язвенный колит. В качестве примера, но не в качестве ограничения, участок заболевания с целью иллюстрации показан в виде участка толстой кишки (10) в нисходящей ободочной кишке.

Фиг. 2.

Схематическое представление, демонстрирующее получение/взаимный переход вариантов осуществления соединения пр. 1.

Фиг. 3.

Наложение дифрактограмм высокопроизводительной порошковой рентгеновской дифрактометрии (HT-XRPD) для следующих вариантов осуществления соединения пр. 1, снизу вверх: 1s, 2 (получен путем уравновешивания при комнатной температуре в 1,4-диоксане), 3b (получен путем термоциклирования в циклогексаноне), 1b+4 (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси метанол/вода (50/50, об./об.), 5 (получен путем термоциклирования в хлороформе), 6 (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в ацетонитриле), 7 (получен из 1s+7, который в свою очередь получен путем уравновешивания раствора в гептане), 7 (получен путем десольватации 1s+7, который в свою очередь получен путем уравновешивания раствора в гептане), 8 (получен путем десольватации варианта осуществления 5 путем циклирующей дифференциальной сканирующей калориметрии)) и 9 (получен путем десольватации варианта осуществления 2 путем циклирующей дифференциальной сканирующей калориметрии).

Фиг. 4.

Наложение дифрактограмм высокопроизводительной порошковой

рентгеновской дифрактометрии (HT-XRPD) для следующих вариантов осуществления соединения пр. 1, снизу вверх: 1s (исходный материал), 1a (получен после того, как несколько форм проб варианта осуществления 1s были подвергнуты воздействию условий ускоренного старения (ААС) (40 °C и относительная влажность 70%)), 1b (получен путем уравновешивания раствора при комнатной температуре в толуоле), 1c (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси этилацетат/1,4-диоксан (50/50, об./об.)), 1d (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси ацетонитрил/хлороформ (50/50, об./об.)), 1e (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси этилацетат/1,4-диоксан (50/50, об./об.)), 1f (получен путем уравновешивания раствора при комнатной температуре в п-ксилоле), 1g (получен путем уравновешивания раствора при 50 °C в анизоле), 1h (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в п-ксилоле).

Фиг. 5.

Наложение дифрактограмм высокопроизводительной порошковой рентгеновской дифрактометрии (HT-XRPD) для следующих вариантов осуществления соединения пр. 1, снизу вверх: 1s, 3b (получен путем термоциклирования в циклогексаноне), 3c (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в 1,4-диоксане), 3d (получен путем охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в тетрагидрофуране) и 3e (получен путем термоциклирования в изобутаноле).

Фиг. 6.

Дифрактограммы HR-XRPD варианта осуществления 1s в его исходной форме (1s) после четырехдневного воздействия температуры 40 °C и относительной влажности 70% (1s 70 ОВ) и после четырехдневного воздействия температуры 25 °C и относительной влажности 100% (10).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термины «включающий», «содержащий», «состоящий из» используются в открытом, неограниченном значении.

Если не определено иное для особых случаев употребления, то

термин «низкомолекулярный алкил» или «низкоалкилированный» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, а также группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными любому одному из вышеприведенных примеров. Термин «C_{1-4} алкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.

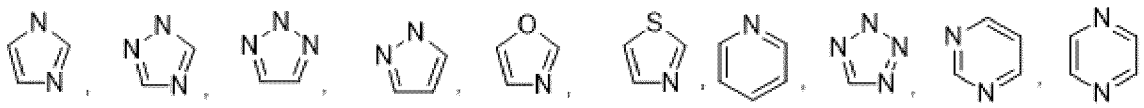
Термин «алкокси» обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с концевым атомом кислорода, соединяющим алкильную группу с остальной частью молекулы. Алкокси включает в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси и т. п.

Термин «арил» относится к моноциклическому, ароматическому карбоциклу (кольцевой структуре, все атомы кольца которой являются атомами углерода), имеющему 6 атомов на кольцо. (Атомы углерода арильных групп являются sp^2-гибридизованными.)

Термин «фенил» представляет собой следующую функциональную группу:

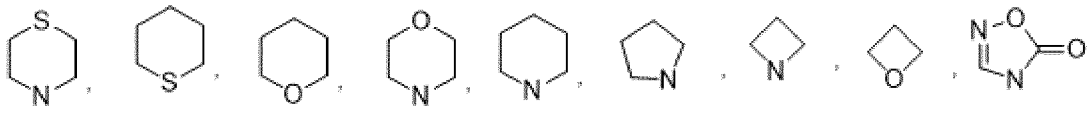
.

Термин «гетероарил» означает моноциклический гетероцикл (кольцевую структуру, в кольце которой содержатся атомы, выбранные из атомов углерода, и до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы), содержащий от 5 до 6 атомов кольца на гетероцикл. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:



Термин «гетероциклоалкил» означает насыщенную или частично насыщенную моноциклическую кольцевую структуру, содержащую от 4

до 6 атомов в структуре кольца, выбранных из углерода, кислорода и азота. Иллюстративные примеры включают в себя следующие группы в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:



Термин «циано» обозначает группу –CN.

Термин «циклоалкил» означает насыщенный или частично насыщенный моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов на карбоцикл. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп:

Термин «галоген» означает хлор, фтор, бром или иод. Термин «гало» также означает хлор, фтор, бром или иод.

Термины «пергалогеналкил» или «галогеналкил» относятся к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. В настоящем документе термин «C_{1-4} галогеналкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. В настоящем документе термин «C_{1-6} галогеналкил» относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепи и атомы водорода, необязательно замещенные атомами галогенов. Примеры «пергалогеналкил», «галогеналкил» групп включают в себя трифторметил (CF_3), дифторметил (CF_2H), монофторметил (CH_2F), пентафторэтил (CF_2CF_3), тетрафторэтил ($CHFCF_3$), монофторэтил (CH_2CH_2F), трифторэтил (CH_2CF_3), тетрафтортрифторметилэтил ($-CF(CF_3)_2$) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и приведенных в настоящем документе представлений, могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров.

Специалисты в данной области определят, что перечисленные или проиллюстрированные выше гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы не исчерпывают все возможности, и в рамках объема настоящего изобретения могут быть выбраны также группы других типов.

Термин «замещенный» означает, что указанная группа или функциональная группа имеет один или более заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин «необязательно замещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин «замещенный» применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью.

Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и некоторых вариаций или форм таких структур. Некоторые структуры могут существовать в виде таутомеров. Кроме того, в качестве частей настоящего изобретения также предусмотрены аморфная форма, гидраты, сольваты, полиморфы и псевдополиморфы таких соединений настоящего изобретения и их смеси.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (a) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COOH, включает ссылку на любую из следующих форм, например $R\text{-}COOH_{(тв.)}$, $R\text{-}COOH_{(раств.)}$ и $R\text{-}COO^{-}{}_{(раств.)}$. В этом примере $R\text{-}COOH_{(тв.)}$ относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; $R\text{-}COOH_{(раств.)}$ относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; $R\text{-}COO^{-}{}_{(раств.)}$ относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из R-COOH, его соли или любой другого вещества, которое дает $R\text{-}COO^{-}$ после диссоциации в

рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как «действие вещества на соединение формулы R–COOH», означает действие такого вещества на форму или формы соединения R–COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как «реакция вещества с соединением формулы R–COOH», относится к реакции: (a) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения R–COOH, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такое вещество находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение R–COOH находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как $R–COOH_{(водн.)}$ и/или $R–COO^-_{(водн.)}$, где нижний индекс «(водн.)» означает «водный» в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому специалисту в данной области.

Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при

этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число в обогащенной форме. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения настоящего изобретения в не встречающейся в природе форме, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O и ^{17}O соответственно. Такие меченные изотопами соединения можно использовать в метаболических исследованиях (предпочтительно с ^{14}C), кинетических исследованиях реакций (например, с дейтерием (т. е. D или ^{2}H); или тритием (т. е. T или ^{3}H)), способах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C, могут оказаться особенно предпочтительными для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^{2}H), может обеспечить некоторые лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего локального периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с меченными изотопами атомами.

Термин C_{n-m} алкил означает линейную или разветвленную алифатическую цепь с общим количеством N атомов углерода в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$.

Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры, имеющие элемент H в различных положениях, могут находиться в равновесии без нарушения правил валентности. Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро превращаются друг в

друга при обработке кислотой или основанием.

Некоторые примеры содержат химические структуры, показанные как (Z*) или (E*). Если в названии соединения используются (Z*) или (E*), абсолютная геометрия соответствующей двойной связи неизвестна. Соединение представляет собой чистый единственный изомер, но абсолютная конфигурация не установлена. Таким образом, соединение, обозначенное как (Z*), означает соединение с абсолютной конфигурацией (Z) или (E), а соединение, обозначенное как (E*), означает соединение с абсолютной конфигурацией (Z) или (E). Если абсолютная геометрия подтверждена, структуры именуются с применением (Z) и (E).

Соединения данного изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (*R*)- или (*S*)-изомеров или их смесей.

Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

В другом примере цвиттерионное соединение в настоящем документе включено путем ссылки на соединение, которое может образовывать цвиттерион, даже если оно явно не упоминается в своей цвиттерионной форме. Такие термины, как «цвиттерион», «цвиттерионы», а также их синонимы «цвиттерионное (-ые) соединение (-я)», являются стандартными рекомендованными ИЮПАК терминами, которые хорошо известны и входят в стандартные наборы определенных научных названий. В этой связи термину «цвиттерион» присвоен уникальный идентификатор CHEBI:27369 в Словаре химических объектов биологического интереса (ChEBI). Как по существу хорошо известно, цвиттерион или цвиттерионное соединение представляет собой нейтральное соединение, имеющее формальные единичные заряды противоположных знаков. Иногда для этих соединений также применяется термин «внутренние соли». В других источниках эти соединения называются «диполярными ионами», хотя в некоторых источниках последний термин считается

неправильным. В качестве конкретного примера аминоэтановая кислота (аминокислота глицин) имеет формулу H_2NCH_2COOH и в некоторых средах (в данном случае в нейтральной среде) существует в форме цвиттериона $^{+}H_3NCH_2COO^{-}$. Цвиттерионы, цвиттерионные соединения, внутренние соли и диполярные ионы в известных и хорошо обоснованных значениях перечисленных терминов относятся к объему данного изобретения, как без труда определит специалист в данной области. Поскольку нет необходимости называть каждый отдельный вариант осуществления, который может представить себе специалист в данной области, в настоящем документе не приводятся явно структуры цвиттерионных соединений, родственных соединениям настоящего изобретения. Однако все такие структуры являются частью вариантов осуществления настоящего изобретения. В настоящем документе отсутствуют дополнительные примеры в этой связи, поскольку возможные взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде, приводящие к различным формам каждого конкретного соединения, хорошо известны специалисту в данной области.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного списка в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель $S^1_{пример}$ представляет собой один из S_1 и S_2, а заместитель $S^2_{пример}$ представляет собой один из S_3 и S_4, эти обозначения относятся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где $S^1_{пример}$ представляет собой S_1, а $S^2_{пример}$ представляет собой S_3; $S^1_{пример}$ представляет собой S_1, а $S^2_{пример}$ представляет собой S_4; $S^1_{пример}$ представляет собой S_2, а $S^2_{пример}$ представляет собой S_3; $S^1_{пример}$ представляет собой S_2, а $S^2_{пример}$ представляет собой S_4; а также

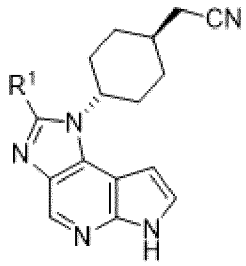
эквивалентам каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию «$S^1_{пример}$ представляет собой один из S_1 и S_2, а $S^2_{пример}$ представляет собой один из S_3 и S_4» соответственно применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления настоящего изобретения содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в настоящем документе описано, что если заместитель $S_{пример}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3, то этот перечень относится к вариантам осуществления данного изобретения, для которых $S_{пример}$ представляет собой S_1; $S_{пример}$ представляет собой S_2; $S_{пример}$ представляет собой S_3; $S_{пример}$ представляет собой один из S_1 и S_2; $S_{пример}$ представляет собой один из S_1 и S_3; $S_{пример}$ представляет собой один из S_2 и S_3; $S_{пример}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3; и $S_{пример}$ представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Для краткости изложения, но не с целью ограничения, в настоящем документе соответственно применяется сокращенная терминология: «$S_{пример}$ представляет собой один из S_1, S_2 и S_3». Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе.

Предполагается, что номенклатура C_{i-j}, где j > i, используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j, включая i и j. В качестве примера термин C_{1-4} относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один

атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3), и вариантам осуществления, в которых имеются четыре атома углерода (C_4).

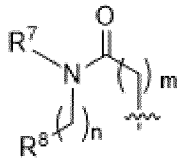
Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль:



I ,

где R^1 выбран из группы, состоящей из

(a)



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH; или

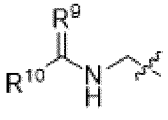
R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо

содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4–7–членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1–C_6 алкила, морфолино, C_1–C_3 пергалогеналкила, фенила, бензила, пиридила, фтор и OC_1–C_6 алкила;

(b)

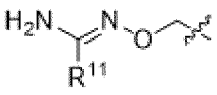


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N–OH и O; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1–C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$–C_3–C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$–C_6 алкила и –NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1–C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1–C_6 алкила;

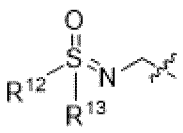
(c)



,

где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3–C_{10} циклоалкила и C_1–C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1–C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила;

(d)



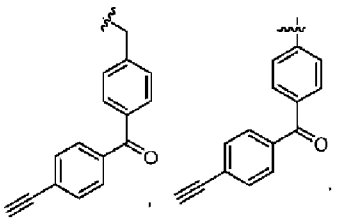
,

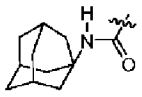
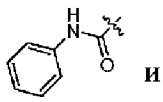
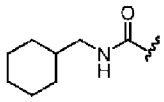
где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и фенила;

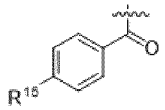
(e) CH_2OR^{14},

где R^{14} выбран из группы, состоящей из:

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,





и

;;

(f) циклогексила, который необязательно замещен $Si(CH_3)_3$, или фенила, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –CN, SF_5, –4-SO_2CH_3-фенила, и  , при этом R^{15} выбран из группы, состоящей из H, –CN, CH_2OH и $-C\equiv CH$;

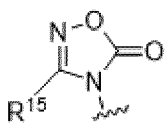
(g) 5- или 6-членного гетероарильного кольца HR, необязательно содержащего 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3–C_4 циклоалкила, C_1–C_6 алкила, фенила, $-CH_2$ оксазолила, $-CH_2C(O)NH$циклопропила, $-CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3;

(h) C_4–C_7 гетероциклического кольца, где указанное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4-CN-фенила;

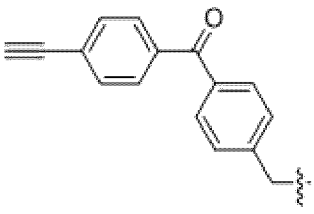
(i) $-CH_2-NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1–C_5 алкила, необязательно замещенного CN;

(j) $-CH_2$–A, где A выбран из группы, состоящей из

5-членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

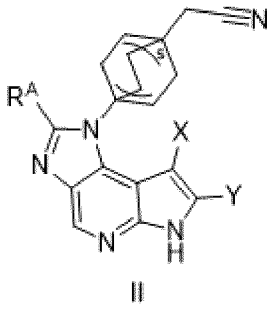
гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из

группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и


; и

(k) $-(CH_2)_s-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s равно 1 или 2, а q равно 1, 2 или 3.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль:


II ,

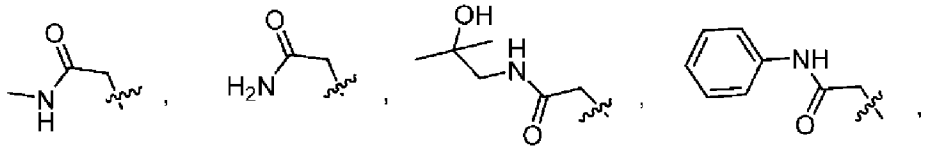
где s равно 0 или 1, при условии, что

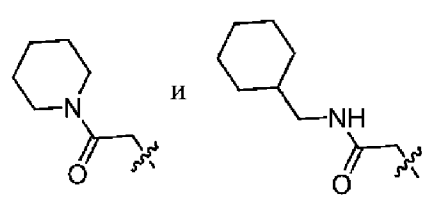
если s равно 1, то X выбран из группы, состоящей из H, галогена и метила;

если s равно 0, то X представляет собой галоген или метил;

Y представляет собой CH_3 или H; и

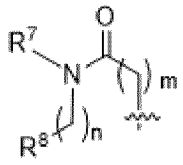
R^A выбран из группы, состоящей из


,


и

.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой



,

где

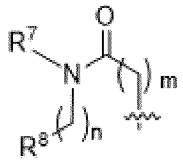
m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

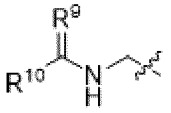
R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1–C_6 алкила, морфолино, C_1–C_3 пергалогеналкила, фенила,

бензила, пиридила, фтора и OC_1–C_6 алкила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой

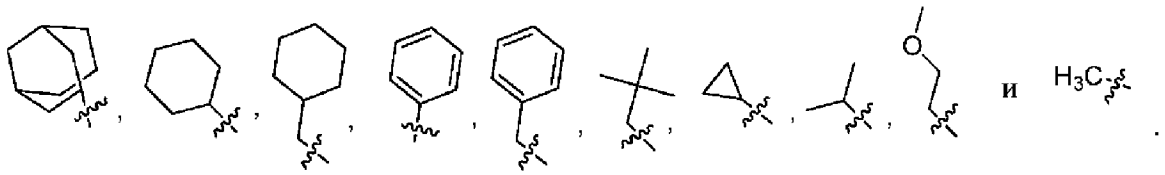


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N–OH и O; и

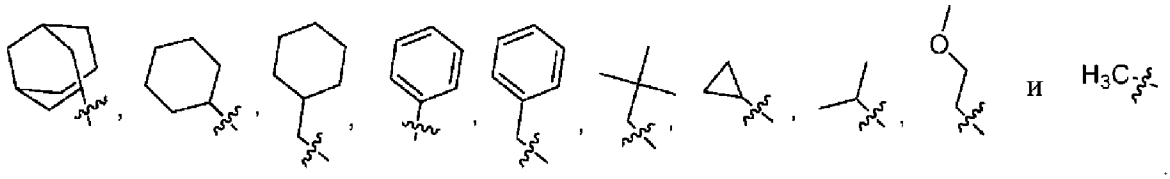
R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1–C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$–C_3–C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$–C_6 алкила и –NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1–C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3–C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1–C_6 алкила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^{10} выбран из группы, состоящей из



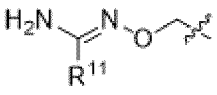
.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^9 представляет собой NH или N–OH, а R^{10} выбран из группы, состоящей из



.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой

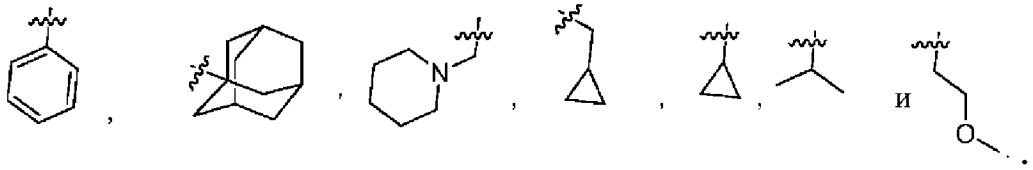


,

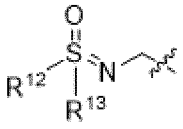
где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3–C_{10} циклоалкила и C_1–C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1–C_6 алкил

необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^{11} выбран из группы, состоящей из



Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой



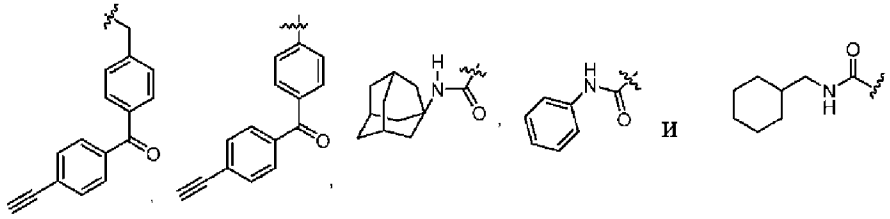
,

где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1–C_3 алкила и фенила.

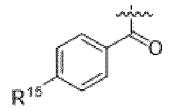
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой CH_2OR^{14},

где R^{14} выбран из группы, состоящей из

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой циклогексил, который необязательно замещен $Si(CH_3)_3$, или фенил, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –CN, SF_5, –4-SO_2CH_3–фенила, и 

при этом R^{15} выбран из группы, состоящей из H, –CN, CH_2OH и $-C\equiv CH$;

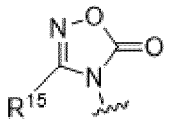
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо HR, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3-C_4 циклоалкила, C_1-C_6 алкила, фенила, $-CH_2$ оксазолила, $-CH_2C(O)NH$циклопропила, $-CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3;

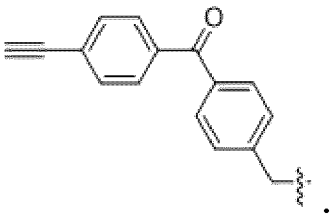
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой C_4-C_7 гетероциклическое кольцо, где указанное C_4-C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4-CN-фенила.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой $-CH_2-NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1-C_5 алкила, необязательно замещенного CN.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой $-CH_2-A$, где A выбрано из группы, состоящей из

5-членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

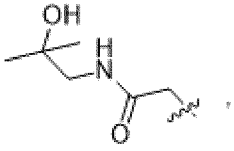
гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и

 .

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_s-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s равно 1 или 2, а q равно 1, 2 или 3.

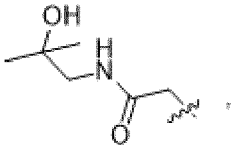
Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью JAK, содержащую эффективное количество по меньшей мере одного химического объекта, выбранного из соединений формулы I.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II, где R^A представляет собой



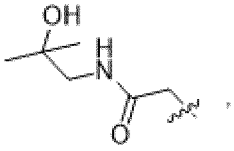
s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой Cl.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II, где R^A представляет собой



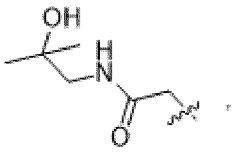
s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой Br.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II, где R^A представляет собой



s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой F.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II, где R^A представляет собой



s равно 1; Y представляет собой CH_3; а X представляет собой H.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-

b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-

илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-

ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-

изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-

гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиколинонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(циклогексилметил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-

(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(2-метоксиэтил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-

карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-циклопропилацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-

метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(1-((1R4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-

циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-

изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-

(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-

пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-

ил)метокси)бензимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид; и

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина; и

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил; и

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид; и

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид; и

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид.

Дополнительный вариант осуществления изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-

1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-

метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-

b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиколинонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(циклогексилметил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-

ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(2-метоксиэтил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-

ил)-N-циклопропилацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(1-((1R4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

«Фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль соединения, которое является нетоксичным биологически переносимым или иным образом биологически приемлемым для

введения пациенту. См. по существу S.M. Berge, et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), и справочник *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Соединения изобретения могут иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и вступать в соответствующие реакции с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Если соединение изобретения содержит по меньшей мере один основный атом азота, то желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей известной специалистам методике, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая

кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой иной кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете в данной технологии.

Не все варианты осуществления фармацевтически приемлемых солей соединений в соответствии с настоящим изобретением могут в равной степени подходить для их разработки, поскольку соединения, которые являются достаточно слабыми основаниями (например, pK_a около 4), могут не образовывать достаточно стабильных солей для целей разработки. См., например, G.A. Stephenson, *et al.*, J. Pharm. Sciences **100(5)**, 1607-17 (2011) Physical stability of salts of weak bases in the solid state. Предполагается, что некоторые варианты осуществления изобретения охватывают сокристаллизованные формы соединения в соответствии с настоящим изобретением с подходящим средством для образования сокристаллов. Структура и свойства сокристаллов для фармацевтического применения и способы их получения и описания описаны, например, в N. Shan, *et al.*, Drug Discovery Today, 13(9/10), 440-46 (2008) The role of cocrystals in pharmaceutical science; N. Qiao, *et al.*, Intl. J. Pharmaceutics, 419, 1-11 (2011) Pharmaceutical cocrystals: An overview; R. Thakuria, *et al.*, Intl. J. Pharmaceutics, 453, 101-25 (2013) Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs.

Соединения изобретения, включая их фармацевтически приемлемые соли, отдельно или в комбинации (совокупно называемые «активным агентом» или «активными агентами»), настоящего

изобретения можно использовать в качестве ингибиторов JAK в способах изобретения. Такие способы модулирования активности JAK включают воздействие на JAK эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения настоящего изобретения. Варианты осуществления настоящего изобретения ингибируют активность JAK.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK используется у пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью JAK, например, такое как описанные в настоящем документе. Симптомы или состояния заболевания подразумеваются включенными в объем понятия «заболевания, расстройства или медицинские состояния».

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам применения описанных в настоящем документе активных агентов для лечения пациентов, у которых диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или которые страдают от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного JAK. Используемый в настоящей заявке термин «лечить» или «лечение» относится к назначению активного агента или композиции в соответствии с настоящим изобретением пациенту для получения желательного терапевтического или профилактического благоприятного эффекта посредством модуляции активности JAK. Лечение включает обращение течения, облегчение, ослабление, замедление прогрессирования, уменьшение тяжести или профилактику заболевания, расстройства или состояния, или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, опосредованного модуляцией активности JAK. Термин «пациент» относится к млекопитающему пациенту, требующему такого лечения, такому как человек. Термин «ингибиторы» или «ингибитор» обозначает соединения, которые снижают, предупреждают, деактивируют экспрессию, десенсибилизируют или выполняют понижающую регуляцию экспрессии или активности JAK.

Варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают ингибиторы JAK для профилактики и/или уменьшения чрезмерного

воспалительного ответа. Варианты осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением представляют собой универсальные ингибиторы JAK.

Если не указано иное, термин «физико-химические свойства ингибитора JAK» означает следующие соответствующие упомянутые свойства:

приведенные в описании для соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 в случае молярных масс;

определенные согласно соответствующим определениям в случае числа доноров и акцепторов водородной связи и способных к вращению связей; и

измеренные со ссылкой на таблицу 1a (столбец 2) в случае концентраций в плазме и таблицу 7 (столбцы 3 и 4) в случае коэффициентов проницаемости A-B в присутствии ингибитора P-гликопротеина и коэффициентов проницаемости B-A.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы ингибирования JAK, включающие воздействие на рецептор JAK ингибитора JAK, который характеризуется следующими физико-химическими свойствами: концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл, cLog P в диапазоне от около 0,1 до около 2,8, коэффициент проницаемости A-B в присутствии ингибитора P-гликопротеина в диапазоне от около 0,1 до около 2,5, коэффициенты проницаемости B-A в диапазоне от около 0,5 до около 20, площадь топологической полярной поверхности (tPSA) в диапазоне от около 85 до около 120.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением cLogP находится в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости A-B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK

в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости B–A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением tPSA находится в диапазоне от около 100 до около 120.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы ингибирования JAK, включающие воздействие на рецептор JAK ингибитора JAK, который дополнительно характеризуется следующими физико-химическими свойствами: молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$, число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3, число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5 и число способных к вращению связей в диапазоне от около 3 до около 6, в дополнение к концентрациям в плазме, значениям clogP, коэффициентам проницаемости и значениям tPSA, описанным выше для методов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением молярная масса находится в диапазоне от около 340 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

В других вариантах осуществления способов ингибирования JAK в соответствии с настоящим изобретением число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте пациента, включающие введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора JAK, который характеризуется следующими физико-химическими свойствами: концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл, cLog P в диапазоне от около 0,1 до около 2,8, коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина в диапазоне от около 0,1 до около 2,5, коэффициенты проницаемости B–A в диапазоне от около 0,5 до около 20, площадь топологической полярной поверхности (tPSA) в диапазоне от около 85 до около 120.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с

настоящим изобретением концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением cLogP находится в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости B–A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением tPSA находится в диапазоне от около 100 до около 120.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте пациента, в которых физико-химические свойства ингибитора JAK дополнительно характеризуются следующими физико-химическими свойствами ингибитора JAK: молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$, число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3, число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5 и число способных к вращению связей в диапазоне от около 3 до около 6, в дополнение к концентрациям в плазме, значениям cLogP, коэффициентам проницаемости и значениям tPSA, описанным выше для методов лечения воспаления в соответствии с настоящим изобретением.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением молярная масса находится в диапазоне от около 350 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

В других вариантах осуществления способов лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте в соответствии с настоящим изобретением число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

Варианты осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением имеют следующие физико-химические свойства JAK: концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл, cLogP в диапазоне от около 0,1 до около 2,8, коэффициент проницаемости A-B в присутствии ингибитора P-гликопротеина в диапазоне от около 0,1 до около 2,5, коэффициент проницаемости B-A в диапазоне от около 0,5 до около 20 и tPSA в диапазоне от около 85 до около 120.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением значения cLogP находятся в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости A-B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением коэффициент проницаемости B-A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением значения tPSA находятся в диапазоне от около 100 до около 120.

Другие варианты осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением имеют следующие физико-химические свойства ингибитора JAK: молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$, число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3, число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5 и число способных к вращению связей в диапазоне от около 3 до около 6, в дополнение к концентрациям в плазме, значениям cLogP,

коэффициентам проницаемости и значениям tPSA, описанным выше для ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением молярная масса находится в диапазоне от около 350 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

В дополнительных вариантах осуществления ингибиторов JAK в соответствии с настоящим изобретением число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

В способах лечения в соответствии с изобретением эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением назначается пациенту, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния. Термин «эффективное количество» означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, которым необходимо такое лечение при указанном заболевании, расстройстве или состоянии. Эффективные количества или дозировки активных веществ настоящего изобретения могут быть определены стандартными способами, например моделированием, исследованиями с повышением дозы или клиническими испытаниями с учетом стандартных факторов, таких как способ или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика вещества, степень тяжести и характер течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующий или текущий курс лечения объекта, состояние здоровья и реакция объекта на лекарственные средства, а также мнение лечащего врача. Для человека весом 70 кг иллюстративной приемлемой дозировкой является количество от около 1 до 1000 мг/день, принимаемое за один или множество раз.

Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой новые ингибиторы JAK в качестве активных веществ для профилактики и/или уменьшения чрезмерного воспалительного ответа, системные эффекты которых отсутствуют или снижены. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой ингибиторы JAK, оказывающие локальное

действие на ткани желудочно-кишечного тракта для лечения таких состояний, как, без ограничений, ВЗК, системные эффекты которых отсутствуют или снижены до приемлемого уровня.

Варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой ингибиторы JAK с низкой проницаемостью. Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой ингибиторы JAK, которые растворяются в воде.

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться долговременное периодическое лечение.

Кроме того, соединения настоящего изобретения предназначены для применения отдельно, в комбинации с одним или более из других соединений настоящего изобретения или в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения описанных ниже состояний. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить в виде отдельной лекарственной формы вместе с по меньшей мере одним соединением настоящего изобретения, с активными агентами изобретения или включать их в фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением. В одном примере осуществления дополнительные активные ингредиенты представляют собой компоненты с известной или доказанной эффективностью при лечении состояний, расстройств или заболеваний, опосредованных активностью JAK, такие как другой ингибитор JAK или соединение с активностью в отношении другой мишени, связанной с конкретным состоянием, расстройством или заболеванием. Упомянутая комбинация компонентов может служить для повышения эффективности (например, путем включения в состав данной комбинации соединения, повышающего эффективность или активность агента в соответствии с настоящим изобретением),

ослабления одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозировки активного агента в соответствии с настоящим изобретением.

Применительно к ингибированию мишени «эффективное количество» означает количество, достаточное для изменения активности по меньшей мере одного из белков семейства JAK. Измерение активности мишени может быть выполнено стандартными аналитическими способами. Ингибирование мишени происходит в различных условиях, включая несколько анализов.

Активные агенты настоящего изобретения предусмотрены для самостоятельного использования или в комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для приготовления фармацевтических композиций изобретения. В состав соответствующей целям изобретения фармацевтической композиции входит эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением.

Фармацевтически приемлемые наполнители, обычно используемые в фармацевтических композициях, представляют собой вещества, которые являются нетоксичными, биологически переносимыми и иным образом биологически подходящими для введения пациенту, такие как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента, а также совместимое с этим агентом. Примеры таких эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением фармацевтически приемлемых эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции могут быть получены для любого одного из множества способов введения, таких как внутривенная инфузия, местное нанесение или пероральное введение. Предпочтительно композиции могут быть получены для перорального введения.

Для перорального введения активные агенты изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток, капсул или гранул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения активные агенты могут быть смешаны с получением дозы, например, для человека массой 70 кг, от около 1 до около 1000 мг/день, предназначенной для приема за один или множество раз, в качестве иллюстративного диапазона.

Таблетки для перорального введения могут включать в себя активный (-ые) компонент (-ы), смешанный (-ые) с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, вещества для улучшения распадаемости таблеток, связывающие вещества, смазывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т. п. Примеры веществ для улучшения распадаемости таблеток представляют собой крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), натрия крахмал гликолят, микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы или капсулы из

(гидроксипропил)метилцеллюлозы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активные компоненты могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты данного изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория, клизмы или пены. В случае композиций для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное введение, агенты изобретения могут быть приготовлены в виде стерильных водных растворов или суспензий с добавлением соответствующих буферных растворов до получения требуемых значений pH и изотоничности, либо в виде парентерально приемлемого масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Подобные лекарственные формы могут быть приготовлены в виде однодозовой формы, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в виде многодозовой формы, такой как флаконы, из которых может быть отобрано требуемое количество препарата, или в твердой форме или форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления композиций для инъекций. Типичные дозы для инфузии находятся в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин вещества в виде смеси с

фармацевтическим носителем в течение промежутка времени от нескольких минут до нескольких дней.

Для местного применения агенты могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,01% до около 20% лекарственного средства в несущей среде, предпочтительно 0,1-10%. В другом способе введения агенты изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Альтернативно в способах изобретения активные вещества могут быть введены путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде спрея, содержащего также соответствующий носитель.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного JAK, включающему введение нуждающемуся в таком лечении пациенту эффективного количества активного агента.

В некоторых вариантах осуществления способа изобретения заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона и язвенный колит.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ модулирования активности JAK, в том числе когда такая киназа находится в пациенте, включающий воздействие на JAK эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений изобретения.

Соединения изобретения можно использовать в качестве ингибиторов JAK, которые вводятся перорально и распределяются конкретно в кишечную ткань, обеспечивая при этом низкий уровень системных эффектов. Таким образом, соединения изобретения отличаются от большинства известных ингибиторов JAK, которые вводятся перорально и распределяются по многим тканям, из-за того, что они оказывают обширное системное воздействие.

В таблице 1a и таблице 1b показаны результаты экспериментов *in vivo*. Эти результаты включают концентрации в плазме и ткани

толстой кишки пятнадцати соединений, которые вводили мышам, как описано в протоколах 1, 2 или 3. Результаты измерения концентрации в плазме и толстой кишке были получены в соответствии с протоколом 1 с использованием венопункции дорсальной плюсневой вены для соединений (B), (C) и примеров 10 и 74. Результаты измерения концентрации в плазме и толстой кишке были получены в соответствии с протоколом 2 с использованием кровотечения из ретроорбитального синуса для соединений (A) и примеров 1 и 3–5 и протоколом 2 с использованием венопункции дорсальной плюсневой вены для примеров 2, 22, 34, 38, 55 и 85. Результаты протоколов 1 и 2 представлены в таблице 1a. Результаты измерения концентрации в плазме и толстой кишке были получены в соответствии со следующим протоколом 3 для примеров 1, 3 и 4. Результаты протокола 3 представлены в таблице 1b. Эти протоколы описаны ниже в разделе «Исследования *in vivo*».

Таблица 1a. Результаты экспериментов in vivo после перорального дозирования, средняя концентрация исследуемых соединений

Исследуемое соединение	**Концентрация в плазме после перорального дозирования (нг/мл)**						**Концентрация в толстой кишке после перорального дозирования (нг/г)**	
	Время=0,5 ч		**Время=2 ч**		**Время=4 ч**		**Время=4 ч**	
	Среднее*	**Стандартное отклонение**	**Среднее***	**Стандартное отклонение**	**Среднее***	**Стандартное отклонение**	**Среднее***	**Стандартное отклонение**
A	347,0	78,5	69,1	40,8	84,5	25,5	895,0	260,6
B	352,7	85,7	66,3	26,2	11,3	3,7	6076,7	3125,8
C	547,0	71,4	130,2	63,7	16,7	5,9	7776,7	3500,2
Пр. 1	13,4	1,5	6,1	3,7	3,3	1,2	8591,7	10245,7
Пр. 2	24,5	3,6	4,2	1,8	1,3	0,1	7600,0	983,6
Пр. 3	41,4	15,1	3,9	0,7	1,5**	***	2147,2	1821,6
Пр. 4	12,9	1,6	7,5	2,8	3,3	1,5	4448,3	989,3
Пр. 5	31,9	5,1	8,8	1,7	6,0	1,2	5328,3	986,0

Пр. 10	18,8	20,6	3,0	0,9	1,7#	##	11 706,7	11305,2
Пр. 22	47,0	3,8	9,6	4,4	5,0	1,2	12008,3	9461,1
Пр. 34	43,1	8,7	5,4	0,6	2,6	0,6	7396,7	3037,3
Пр. 38	15,1	1,8	6,2	4,5	3,9	0,9	7683,3	230,9
Пр. 55	26,6	4,0	3,2	1,0	3,1	0,7	3005,0	1347,2
Пр. 74	1,6**	***	^	^^	^	^^	4785,0	1059,9
Пр. 85	15,6	8,7	4,2	1,4	2,3	1,0	5885,0	3154,1

* Среднее значение, рассчитанное на основании значений, полученных от трех мышей, если не указано иное.

** Среднее значение рассчитано на основании значений, полученных от двух мышей, поскольку значения, полученные от третьей мыши, были ниже нижнего предела количественного определения.

*** Стандартное отклонение не рассчитывали, поскольку среднее значение было получено только на основании двух значений.

Приведенное среднее значение представляет собой значение, полученное от одной мыши, поскольку значения, полученные от второй и третьей мышей, были ниже нижнего предела количественного определения.

Стандартное отклонение не рассчитывали по причине, указанной в примечании # к данной таблице.

^ Среднее значение не рассчитывали, поскольку значения для всех трех мышей были ниже нижнего предела количественного определения.

^^ Стандартное отклонение не рассчитывали по причине, указанной в примечании ^ к данной таблице.

Таблица 1b. Результаты экспериментов in vivo после i.c. дозирования, средняя концентрация исследуемых соединений

Исследуемое соединение	**Концентрация в плазме после i.c. дозирования (нг/мл)**			**Концентрация в ободочной кишке после i.c. дозирования (нг/г)**
	Время=0,5 ч	**Время=2 ч**	**Время=4 ч**	**Время=4 ч**

	Среднее*	Стандартное отклонение	Среднее*	Стандартное отклонение	Среднее*	Стандартное отклонение	Среднее*	Стандартное отклонение
Пр. 1	2,5[#]	[##]	^	^^	^	^^	681,0	437,0
Пр. 3	1,5[#]	[##]	^	^^	^	^^	227,8	254,1
Пр. 4	3,8**	***	2,5[#]	[##]	^	^^	26,1[#]	[##]

* Среднее значение, рассчитанное на основании значений, полученных от трех мышей, если не указано иное.

** Среднее значение рассчитано на основании значений, полученных от двух мышей, поскольку значения, полученные от третьей мыши, были ниже нижнего предела количественного определения.

*** Стандартное отклонение не рассчитывали, поскольку среднее значение было получено только на основании двух значений.

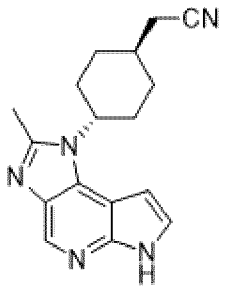
[#] Приведенное среднее значение представляет собой значение, полученное от одной мыши, поскольку значения, полученные от второй и третьей мышей, были ниже нижнего предела количественного определения.

[##] Стандартное отклонение не рассчитывали по причине, указанной в примечании # к данной таблице.

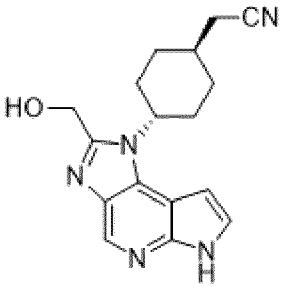
^ Среднее значение не рассчитывали, поскольку значения для всех трех мышей были ниже нижнего предела количественного определения.

^^ Стандартное отклонение не рассчитывали по причине, указанной в примечании ^ к данной таблице.

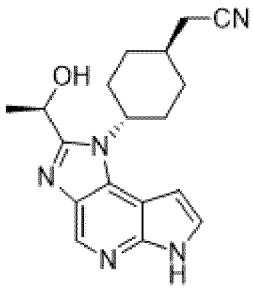
Соединения (A)-(C) представляют собой следующие эталонные соединения, которые были описаны в WO2013/007765 или WO2011/086053 в связи с их применением в качестве ингибиторов Янус-киназ:



(A)



(B)



(C)

Соединения пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 в таблицах 1a и 1b представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения, приведенные в соответствующих примерах.

Как показано в таблице 1a, концентрации в толстой кишки соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 оказались значительно выше, чем соответствующие концентрации в плазме, при этом отношения концентрации [толстая кишка (4 ч)] : [плазма (0,5 ч)] варьировали от около 52 до около 3000. Напротив, такие соотношения для соединений (A)-(C) варьировали от около 3 до около 17. В таблице 1b также представлены вспомогательные данные о том, что примеры 1, 3 и 4 оказывают слабое системное воздействие после i.c. дозирования. Контраст между свойствами вариантов осуществления настоящего изобретения в отношении эталонных соединений значительно более выражен, если сравнить значения концентрации в плазме через 4 ч. В связи с этим отношения концентрации [толстая кишка (4 ч)] : [плазма (4 ч)] для соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 находятся в диапазоне от около 888 до около 6886. Напротив, такие соотношения для соединений (A)-(C) варьировали от около 11 до около 538. Эти отношения концентрации в толстой кишке к концентрации в плазме показывают, что соединения пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 имеют низкие системные эффекты в любой момент после перорального дозирования, тогда как соединения (A)-(C) имеют сравнительно высокие системные эффекты. Наличие локальных ЖК эффектов для соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 является неожиданным.

Как показано в таблице 4, данные, приведенные для соединений пр. 1-209 и (A)-(C), демонстрируют ингибирование

данными соединениями ферментативной активности всех белков JAK.

Отсутствуют известные концепции или предположения, указывающее на то, что заключение и/или прогноз о существенном снижении системных эффектов для некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения по сравнению с таковыми эталонных соединений (A)-(C) можно делать на основании структурных сравнений. Напротив, можно предположить, что некоторые варианты осуществления настоящего изобретения имеют такие же системные эффекты, что и эталонные соединения (A)-(C), в свете структурных сходств, которые можно найти при сравнении соответствующих химических структур.

Кроме того, отсутствуют известные концепции или предположения, указывающее на то, что заключение или прогноз о низкой проницаемости некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения по сравнению с проницаемостью эталонных соединений (A)-(C) можно делать на основании структурных сравнений. Напротив, можно предположить, что некоторые варианты осуществления настоящего изобретения имеют такую же низкую проницаемость, что и эталонные соединения (A)-(C), в свете структурных сходств, которые можно найти при сравнении соответствующих химических структур.

Приведенные ниже конкретные примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и различные варианты осуществления.

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

В настоящем документе используются представленные ниже аббревиатуры и сокращения.

Используемые аббревиатуры и сокращения

Сокращение	**Термин**
AAC	Условия ускоренного старения (40 °C и 70% ОВ)
ACN	Ацетонитрил

AIBN	Азобисизобутиронитрил
водн.	Водный
Boc	трет-Бутилкарбамоил
$(Boc)_2O$	Ди-трет-бутилдикарбонат
BOP	Бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
n-BuOH	н-Бутанол
уш.	Уширенный
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
CBz-Cl	Бензилхлорформиат
Celite®	Диатомитовая земля
CV	Объем колонки
DCC	N,N'-Дициклогексилкарбодиимид
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA или DIEA	Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	*N,N*-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDCI или EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Простой эфир, Et_2O	Диэтиловый эфир
EtOAc или EA	Этилацетат
EtOH	Этанол
ИЭР	Ионизация электрораспылением
КФХ	Нормально-фазная хроматография на силикагеле
г	Граммы
ч	Часы
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HBTU	N,N,N',N'-Тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат
HOBt	Гидроксибензотриазол

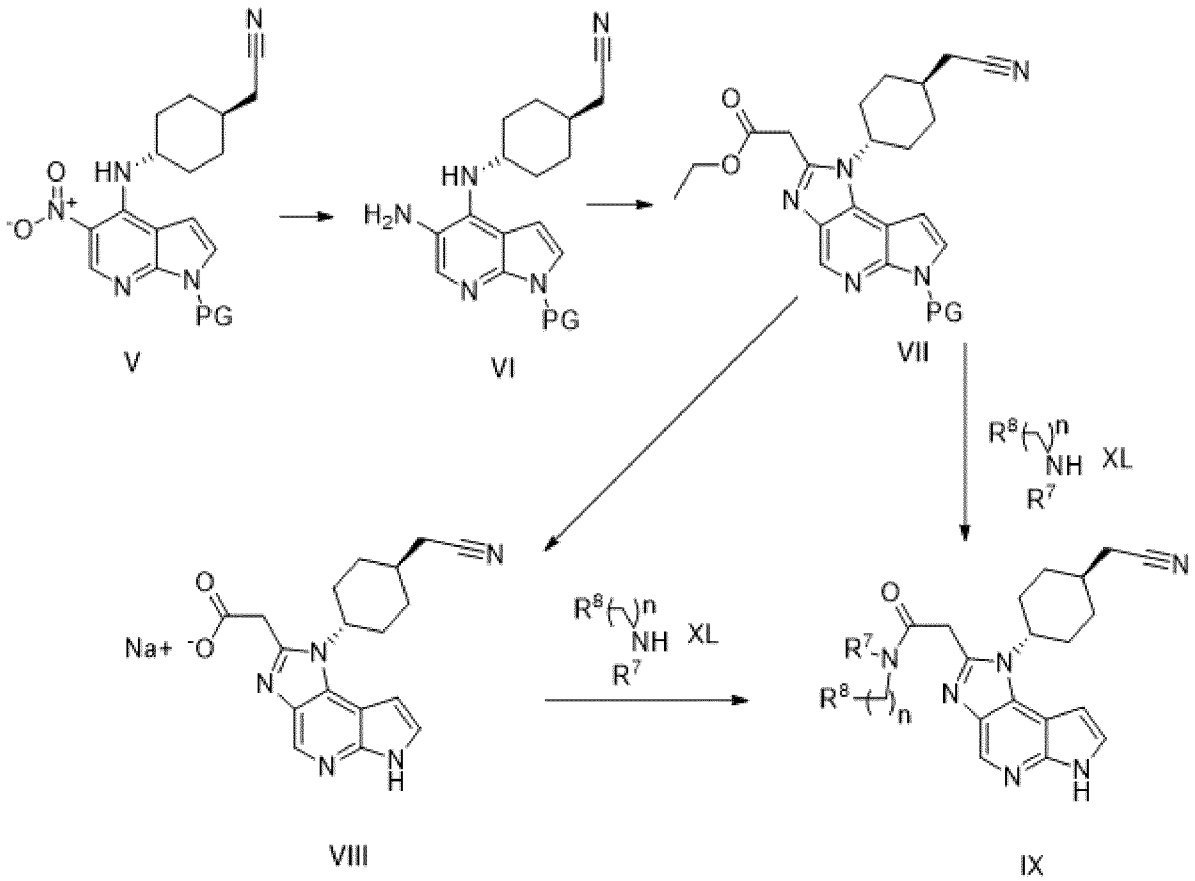
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HR-XRPD	Порошковая рентгеновская дифрактометрия высокого разрешения
HT-XRPD	Высокопроизводительная порошковая рентгеновская дифрактометрия
Гц	Герц
IPA	Изопропанол
i.c.	Внутрь ободочной кишки
ЖХМС	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
М	Молярный
m/z	Отношение массы к заряду
*m*CPBA	мета-Хлорпероксибензойная кислота
MeI	Метилиодид
MeOH	Метанол
мезил	CH_3SO_3-
мг	Миллиграммы
мин	Минута
мл	Миллилитр
мкл	Микролитр
ммоль	Миллимоли
МС	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил *трет*-бутиловый эфир
н.	Нормальный
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-иодосукцинимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
OTf или трифлат	CF_3SO_3-
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Палладий(II)бис(трифенилфосфин)дихлорид
$Pd(PPh_3)_4$	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
$PdCl_2(dtbpf)$ или $Pd(dtbpf)_2Cl_2$	[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
п/о	*per os* или через рот

ч/млн	Частей на миллион
PG	Защитная группа
PyBOP	Бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат
PyBroP®	Бромтрипирролидинфосфония гексафторфосфат
R_t	Время удерживания
комн. темп.	Комнатная температура
Selectfluor®	1-Хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат)
SEM	[2-(Триметилсилил)этокси]метилацеталь
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
Me_3Si	Триметилсилил
TBAF	Тетра-н-бутиламмония фторид
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
тозил	*п*-Толуолсульфонил
T_3P	2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография

Иллюстративные соединения, используемые в способах настоящего изобретения, описаны ниже со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза («схемы») и конкретные примеры их получения. Как будет очевидно средним специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом так, чтобы желаемые заместители можно было провести через схему реакции с защитой или без нее (в зависимости от ситуации) с получением желаемого продукта. Альтернативно может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить приемлемую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на требуемый заместитель. Если не указано иное, химические переменные определены, как указано выше со ссылкой на

формулу I или формулу II. Если не указана температура или температурный диапазон, следует понимать, что реакция проводится при комнатной температуре. Схемы, приведенные ниже, описывают общие процедуры получения. Термин PG используется в схемах для обозначения защитной группы, такой как бензолсульфонил, 4-бромбензолсульфонил или 4-метилбензолсульфонил. Эти группы удаляют из соединений на различных стадиях, и условия, используемые для удаления этих защитных групп, включают (i) обработку сильным основанием, таким как KOH, в растворителе, таком как диоксан; (ii) обработку сильной кислотой, такой как HBr, в уксусной кислоте; или (iii) обработку нафталидом натрия в ТГФ. В приведенных ниже примерах эти условия снятия защиты будут называться «условиями снятия защитной группы бензолсульфонильного типа».

Схема 1

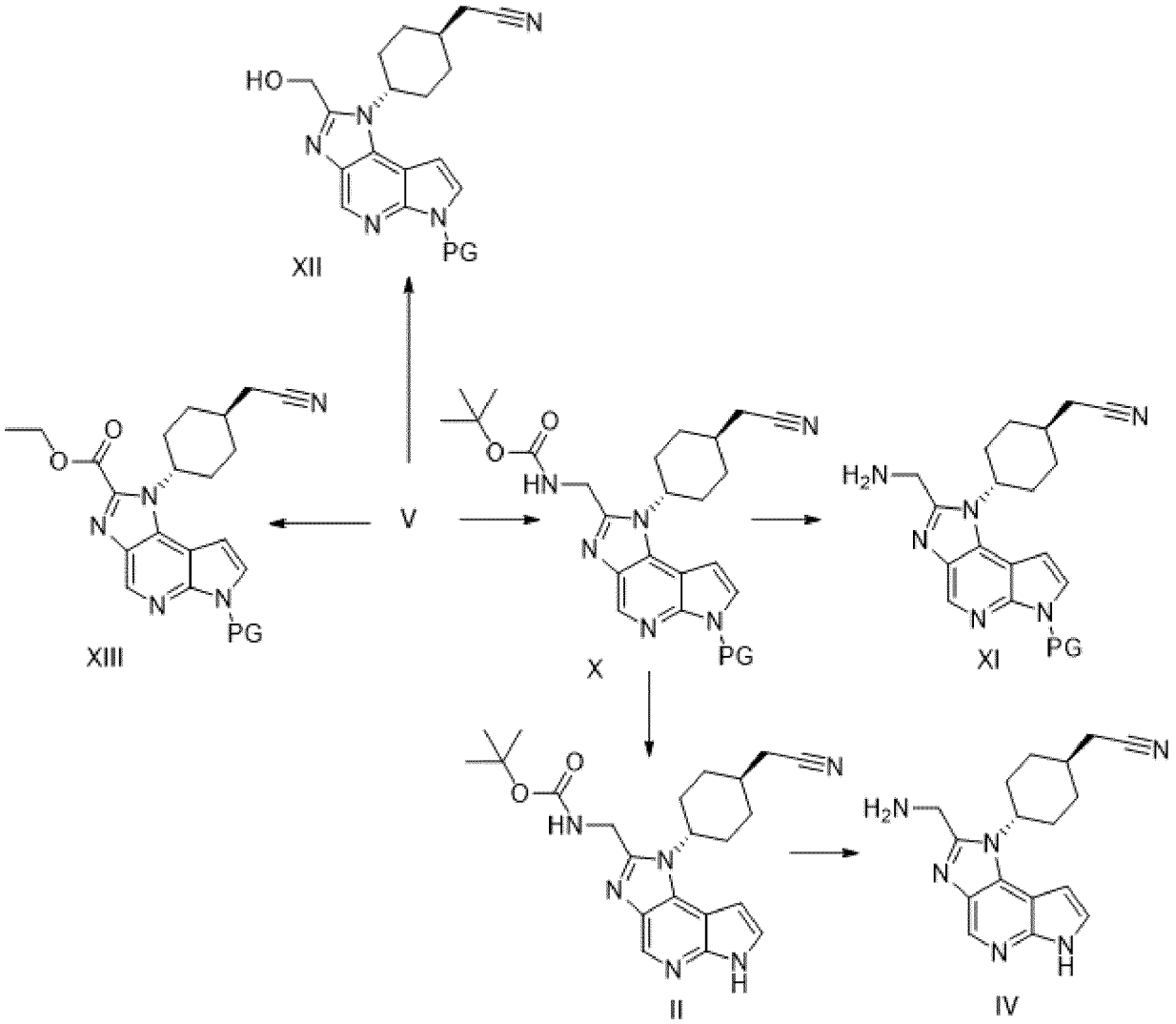


Как показано на схеме 1, соединение V превращают в соединение VI путем восстановления нитрогруппы. Такое восстановление может быть выполнено с помощью различных способов, включая условия каталитической гидрогенизации, такие

как газообразный H_2 и каталитическое количество металлического катализатора, такого как Pd или Pt, причем используемые Pd и Pt могут представлять собой 5-10% Pd на углероде и 5-10% Pt на углероде соответственно. Такое восстановление можно проводить обычным способом во флаконе, при этом атмосфера над реакционной смесью представляет собой газ H_2, или газ H_2 барботируют через раствор. В альтернативном варианте осуществления реакцию можно проводить посредством непрерывной поточной гидрогенизации в реакторе. Нитрогруппа также может быть восстановлена с помощью Fe, Zn или $SnCl_2$ в растворителях, таких как метанол, этанол, изопропанол или ТГФ. Соединение VI превращают в соединение VII путем реакции конденсации с этил-3-этокси-3-иминопропаноатом (структура не показана) в растворителе, таком как этанол, метанол или изопропанол, приблизительно при температуре кипения с обратным холодильником в растворителе в течение около 1-12 часов. Соединение VII превращают в соединение VIII путем обработки основанием, таким как NaOH или KOH, в растворителе, таком как метанол, этанол или тетрагидрофуран, или смеси таких растворителей. Соединение VII превращают в соединение IX с помощью двухстадийного способа, причем первая стадия представляет собой реакцию трансаминирования, при этом соединение VII реагирует с соединением XL в растворителе, таком как DMF или DMA, и реакционную смесь нагревают до температуры от около 50 °C до 125 °C в течение 1-12 часов. Эту реакцию можно проводить с использованием обычного нагревания или в микроволновом реакторе, а в качестве катализатора можно добавлять NH_4NO_3. На второй стадии этого двухстадийного способа PG удаляют с образованием соединения IX, а условия удаления зависят от используемой PG. Если PG представляет собой бензолсульфонил, 4-бромбензолсульфонил или 4-метилбензолсульфонил, то PG удаляют с использованием условий снятия защитной группы бензолсульфонильного типа. Соединение VIII превращают в соединение IX путем его реакции с соединением XL и соответствующим активирующим реагентом, например (i) карбодиимидом, таким как DCC, (ii) EDCI, необязательно в присутствии HOBt и/или катализатора, такого как DMAP, (iii)

солью галогентрисаминофосфония, такой как BOP, PyBOP или PyBroP, и (iv) приемлемой солью пиридиния, такой как 2-хлор-1-метилпиридиния хлорид; или другим приемлемым связывающим агентом, таким как HBTU, HATU, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, ТГФ или DMF, необязательно в присутствии третичного амина, такого как N-метилморфолин, диизопропилэтиламин или триэтиламин, при температуре в диапазоне от около 0 °C до комнатной температуры.

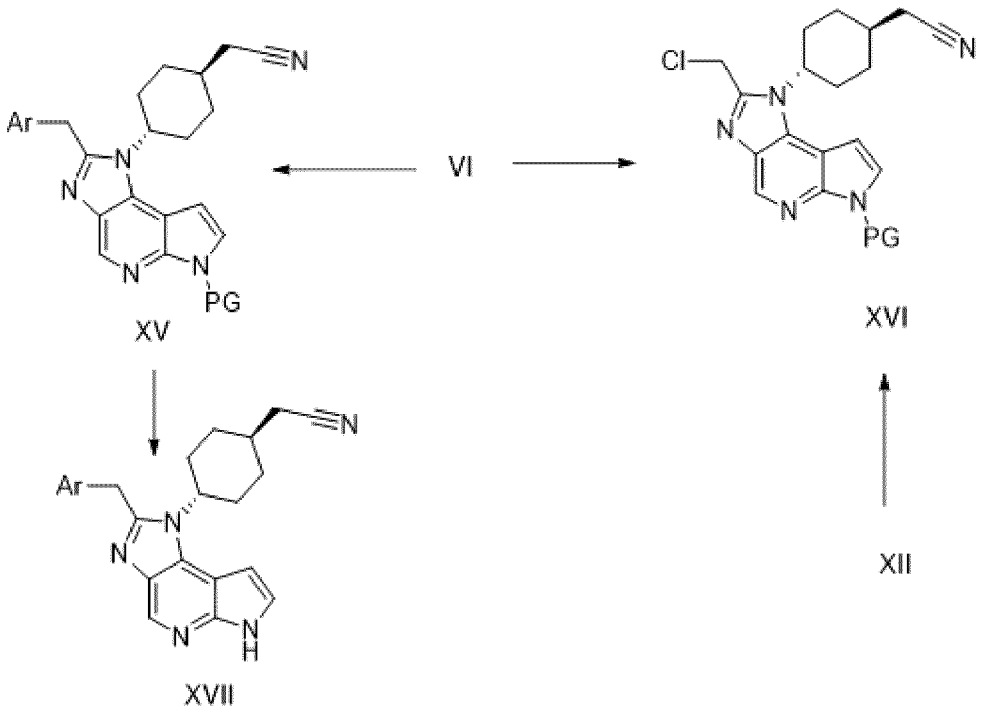
Схема 2



Как показано на схеме 2, соединение V превращают в соединение XIII посредством реакции конденсации, причем соединение V, этилглиоксалат (структура не показана) и восстанавливающий агент, такой как гидросульфит натрия [№ CAS 7775-14-6], реагируют в смеси растворителей, которая содержит по

меньшей мере два из следующих растворителей: DMSO, метанол и вода, при температуре около 100 °C в течение 1–18 часов. Соединение V превращают в соединение XII путем обработки 1,4-диоксан-2,5-диолом (структура не показана), восстанавливающим агентом, таким как гидросульфит натрия, в смеси растворителей, причем смесь растворителей содержит по меньшей мере два из следующих растворителей: DMSO, метанол и вода, при температуре около 100 °C в течение 1–18 часов. Соединение V превращают в соединение X посредством реакции с *трет*-бутил(2-оксоэтил)карбаматом (структура не показана), восстанавливающим агентом, таким как гидросульфит натрия, в смеси растворителей, причем смесь растворителей содержит по меньшей мере два из следующих растворителей: DMSO, метанол и вода, при температуре около 100 °C в течение 1–18 часов. Соединение X превращают в соединение XI путем обработки (i) 1,0–4,0 M HCl в диоксане или этилацетатом, причем растворитель для данной реакции представляет собой CH_2Cl_2 или этилацетат, или (ii) TFA в CH_2Cl_2. Следует понимать, что в этих случаях соединение XI получают в виде соли соляной кислоты или соли трифторуксусной кислоты. Альтернативно для превращения соединения X в соединение XI можно использовать другие кислоты, и следует понимать, что солевая форма соединения XI будет отражать используемую кислоту. Соединение X превращают в соединение II с использованием условий снятия защитной группы бензолсульфонильного типа, а соединение II превращают в соединение IV путем обработки кислотой, например 1,0–4,0 M HCl, в диоксане.

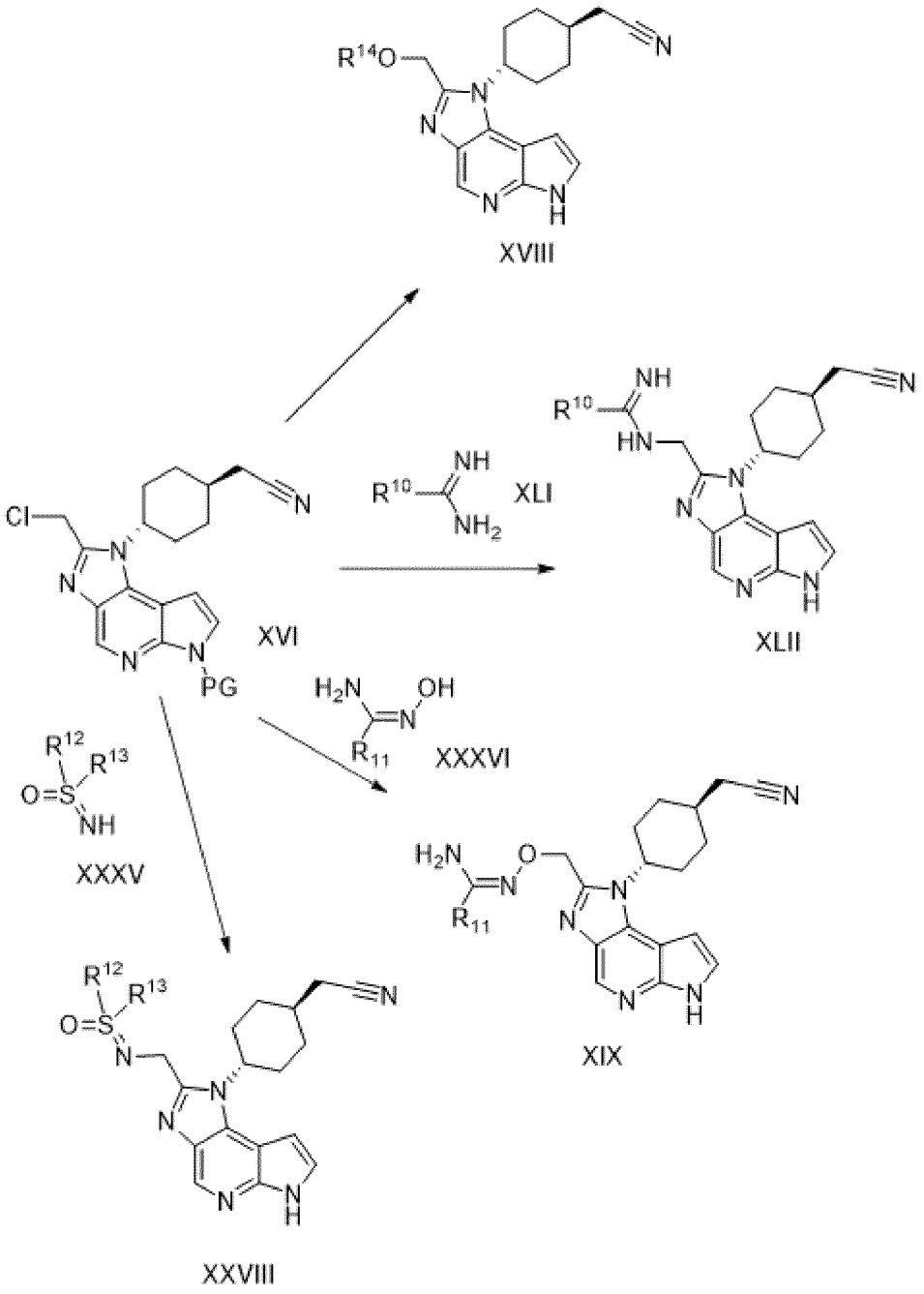
Схема 3



Как описано в схеме 3, соединение VI превращают в соединение XVI путем обработки 2-хлор-1,1,1-триэтоксиэтаном (структура не показана) в уксусной кислоте при температуре около 125 °C. Соединение XII превращают в соединение XVI обработкой тионилхлоридом в растворителе, таком как CH_2Cl_2, дихлорэтан или хлороформ. Соединение VI превращают в соединение XV путем двухстадийной реакции, причем на первой стадии соединение VI обрабатывают $Ar-CH_2-CO_2H$ и соответствующим активирующим реагентом, например (i) карбодиимидом, таким как DCC, (ii) EDCI, необязательно в присутствии HOBt и/или катализатора, такого как DMAP, (iii) солью галогентрисаминофосфония, такой как BOP, PyBOP или PyBroP, и (iv) приемлемой солью пиридиния, такой как 2-хлор-1-метилпиридиния хлорид; или другим приемлемым связывающим агентом, таким как HBTU, HATU, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или пиридин, в растворителе, таком как DMF, DMA или DMSO. На второй стадии двухстадийного способа полученный амидный промежуточный продукт (структура не показана) впоследствии циклируют с образованием соединения XV путем обработки кислотой, такой как уксусная кислота, при температуре около 100 °C в течение 1-18 часов. Соединение XV превращают в соединение XVII путем снятия защиты с PG. Если PG

представляет собой бензолсульфонил, 4-бромбензолсульфонил или 4-метилбензолсульфонил, то эту группу удаляют с использованием условий снятия защитной группы бензолсульфонильного типа.

Схема 4



Соединение XVI с некоторыми назначениями R^{14} преобразуют в соединение XVIII, как с целью иллюстрации показано в способах (a) и (b) ниже.

(a) Если соединение XVIII нужно получить в форме, в которой R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный фенил, то осуществляют реакцию соединения XVI с соответствующим образом замещенным фенолом (структура не показана) в растворителе, таком

как DMF, DMA или ТГФ, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 или K_2CO_3 и KI, при температуре от 50 °C до 80 °C в течение 1–12 часов.

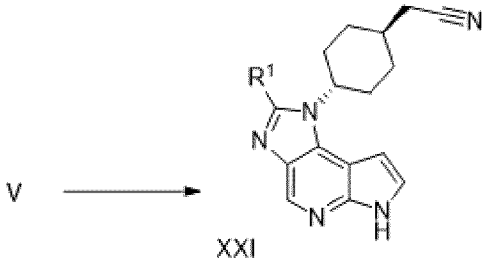
(b) Если соединение XVIII нужно получить в форме, в которой R^{14} представляет собой C_1–C_6 алкил, то соединение XVI обрабатывают $R^{14}ONa$ или $R^{14}OK$, где R^{14} представляет собой C_1–C_6 алкил, в растворителе, таком как $R^{14}OH$ или ТГФ.

Если соединение XLII нужно получить в форме, в которой R^{10} представляет собой C_1–C_6 алкил, C_3–C_{10} циклоалкил, фенил, бензил, пиразолил, то соединение XVI обрабатывают соединением XLI в растворителе, таком как DMF, DMA или ТГФ, в присутствии основания, такого как NaOH, KOH, Cs_2CO_3 или K_2CO_3, в течение 1–12 часов.

Соединение XVI превращают в соединение XIX путем обработки соединением XXXVI и основанием, таким как NaOH, KOH, Cs_2CO_3 или K_2CO_3 в растворителе, таком как DMF, DMA или ТГФ, в течение 1–12 часов.

Соединение XVI превращают в соединение XXVIII путем обработки его сульфоксимином (XXXV) в присутствии основания, такого как $NaHCO_3$ или K_2CO_3, в растворителе, таком как ТГФ или CH_3CN.

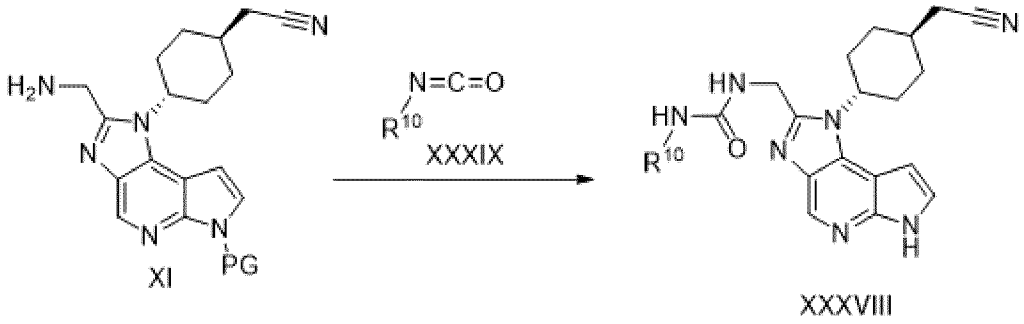
Схема 5



Как показано на схеме 5, если соединение XXI нужно получить в форме, в которой R^1 представляет собой необязательно замещенную фенильную группу, необязательно замещенное 5–6-членное гетероароматическое кольцо, необязательно замещенное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо или $-(CH_2)_q-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, то соединение V обрабатывают соответствующим образом замещенным альдегидом и восстанавливающим агентом, таким как $Na_2S_2O_4$, в смеси растворителей, содержащей по меньшей мере два из следующих

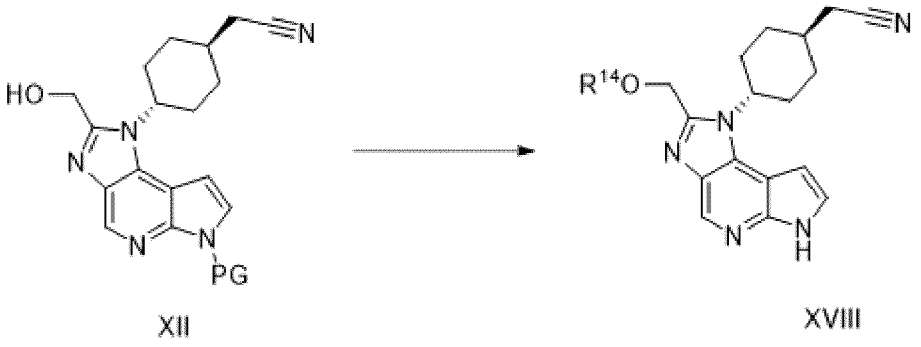
растворителей: DMSO, метанол и вода, при температуре около 100 °C в течение 1–18 часов. В случаях, в которых защитная группа не удаляется при использовании перечисленных выше условий, эту защитную группу удаляют с использованием условий снятия защитной группы бензолсульфонильного типа.

Схема 6

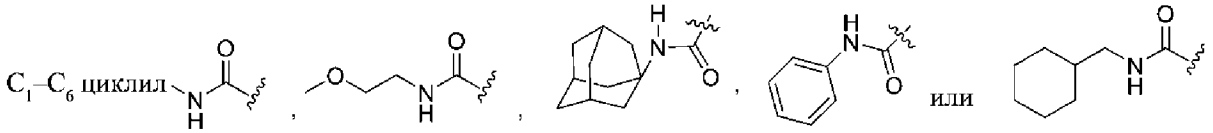


Если соединение XXXVIII нужно получить в форме, в которой R^{10} представляет собой $-CH_2$-циклогексил, $-CH(CH_3)_2$ и -фенил, соединение XI подвергают обработке с применением двухстадийного способа. На первой стадии соединение XI реагирует с соединением XXXIX в растворителе, таком как DMF, DMA или DMSO, в присутствии основания, такого как триметиламин, DIPEA или пиридин. На второй стадии PG удаляют путем обработки ее основанием, таким как водный раствор KOH или водный раствор NaOH, в растворителе, таком как диоксан, с нагреванием до температуры около 50–100 °C, в течение 1–10 часов.

Схема 7



Если соединение XVIII нужно получить в форме, в которой R^{14} представляет собой



соединение XII обрабатывают соответствующим образом

замещенным изоцианатом в растворителе, таком как DMF или DMA, в присутствии основания, такого как триметиламин или диизопропилэтиламин, причем реакцию можно проводить при комнатной температуре или можно выполнять нагревание до температуры около 60–100 °C в течение периода времени от 0,25 часа до 72 часов. Последняя стадия такого преобразования представляет собой удаление PG. Если PG представляет собой бензолсульфонильную группу, ее удаляют путем обработки основанием, таким как водный раствор KOH или водный раствор NaOH в растворителе, таком как диоксан, с нагреванием до температуры около 50–100 °C, в течение 1–10 часов.

Схема 8

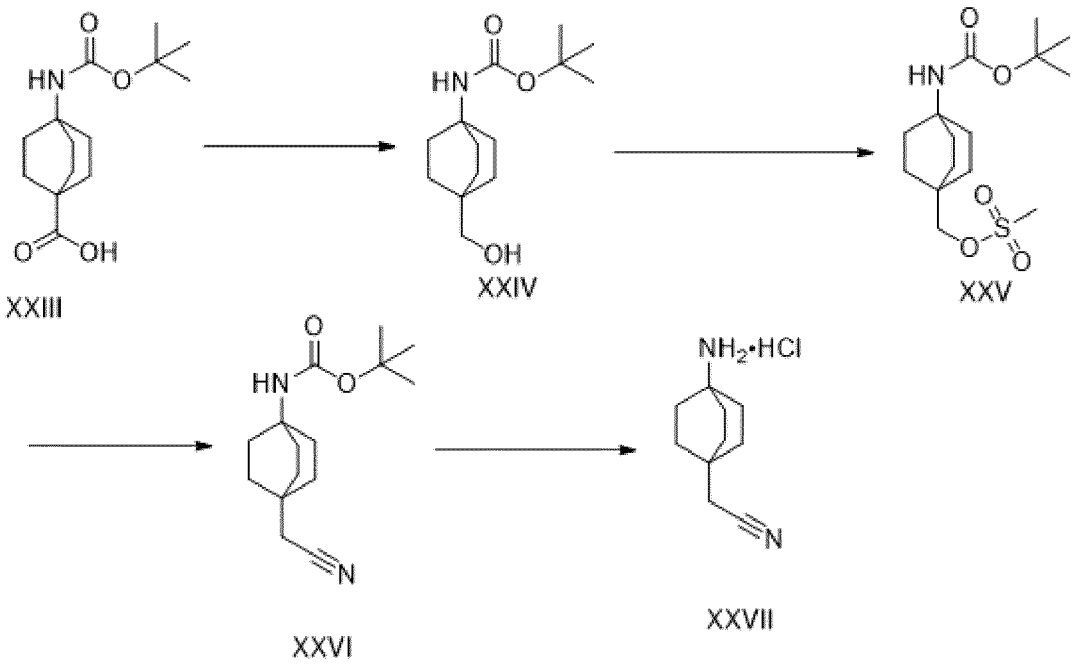
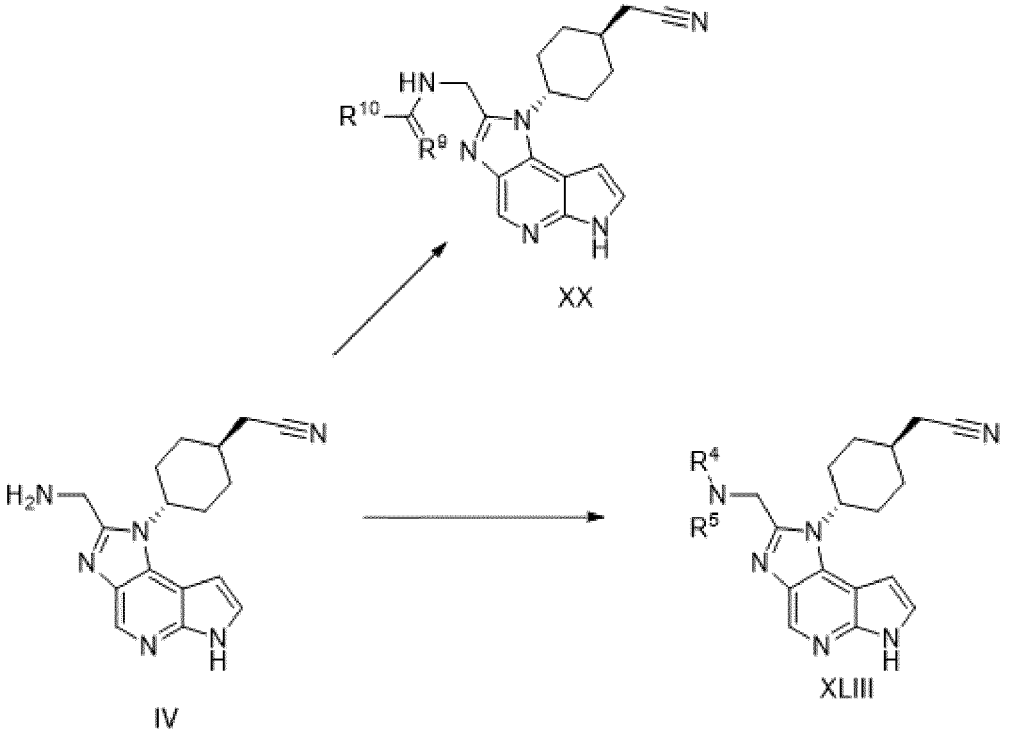


Схема 8 описывает синтез соединения XXVII (промежуточное соединение 9). Соединение XXIII превращают в соединение XXIV путем обработки соединения XXIII восстанавливающим агентом, таким как комплекс боран/ТГФ, в растворителе, таком как ТГФ или простой эфир. Другие приемлемые восстанавливающие агенты включают в себя комплекс BH_3/Me_2S или $NaBH_4/BF_3$–эфират. Соединение XXIV превращают в соединение XXV путем обработки мезилхлоридом в растворителе, таком как CH_2Cl_2 или ТГФ, в присутствии основания, такого как пиридин, триметиламин или DIPEA, при температуре от 0 °C до комнатной температуры. Специалисту в данной области будет понятно, что вместо мезилата может быть получено множество

различных уходящих групп, включая трифлат и тозилат. Соединение XXV превращают в соединение XXVI путем обработки NaCN или KCN в растворителе, таком как DMSO, DMF или DMA, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до около 125 °C в течение около 18 часов. Соединение XXVI превращают в соединение XXVII путем обработки (i) 1,0-4,0 M HCl в диоксане или этилацетатом, причем растворитель для данной реакции представляет собой CH_2Cl_2 или этилацетат, или (ii) TFA в CH_2Cl_2.

Схема 9



Если соединение XLIII нужно получить в форме, в которой один из R^4 и R^5 представляет собой H, а второй представляет собой SO_2R^6·, соединение IV обрабатывают соответствующим образом замещенным сульфонилхлоридом в растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ или DMF, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, NMO или пиридин.

Если соединение XX нужно получить в форме, в которой R^9 представляет собой N-OH, а R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_3 алкильный эфир, C_3-C_{10} циклоалкил, фенил или бензил, соединение IV обрабатывают соответствующим образом замещенным хлороксимином в растворителе, таком как DMF или DMA, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин или NMO.

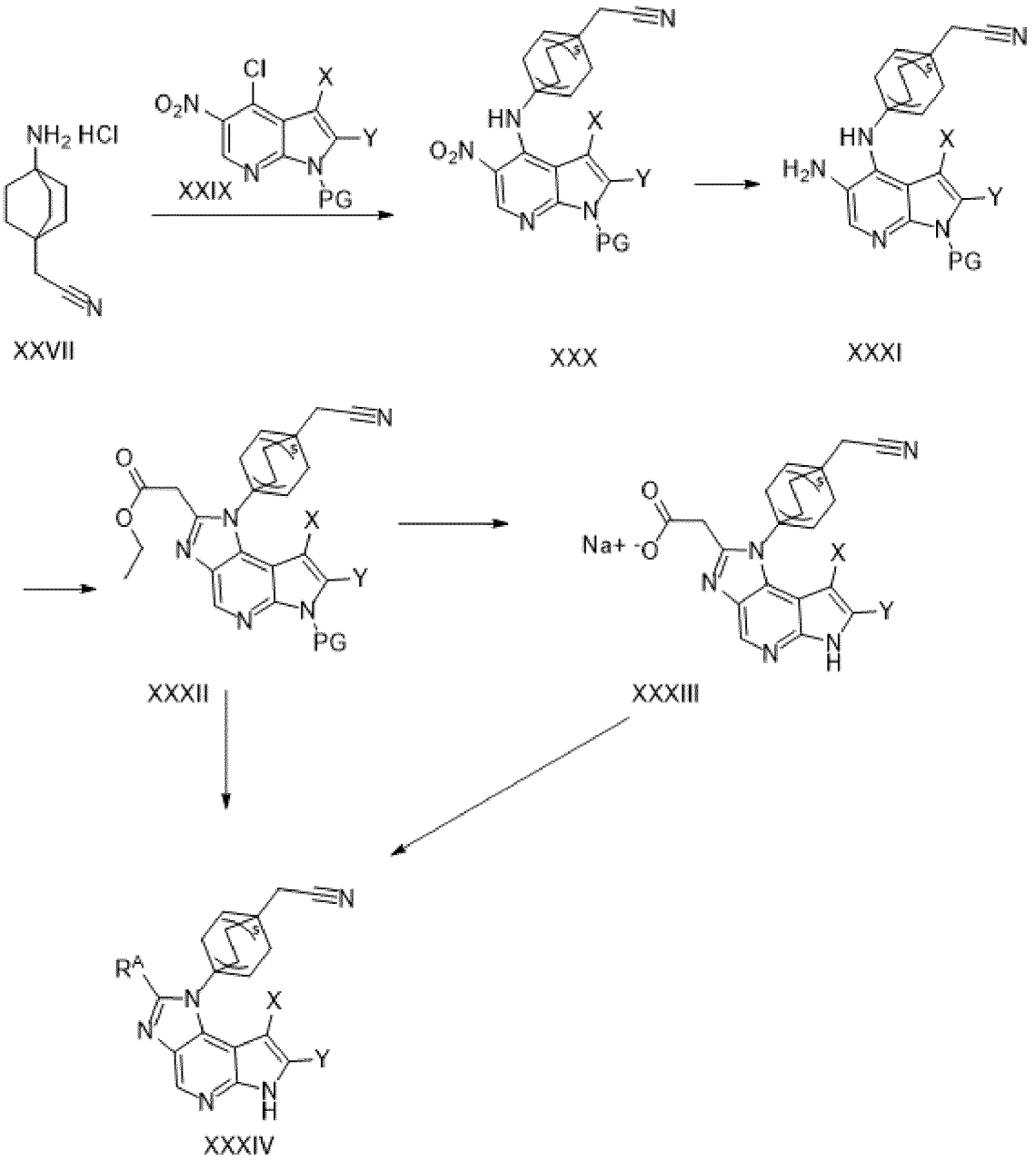
Если соединение XX нужно получить в форме, в которой R^9

представляет собой O, а R^{10} представляет собой OC_1–C_6 алкил или O–фенил, соединение IV обрабатывают соответствующим образом замещенным хлорформатом или ангидридом в растворителе, таком как CH_2Cl_2 или ТГФ, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин или NMO.

Если соединение XX нужно получить в форме, в которой R^9 представляет собой O, а R^{10} представляет собой C_1–C_6 алкил, C_3–C_{10} циклоалкил, фенил, бензил или 5-членный гетероарил, соединение IV обрабатывают соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой и активирующим агентом, таким как карбодиимид, такой как DCC или EDCI, необязательно в присутствии HOBt и/или катализатора, такого как DMAP; галогентрисаминофосфониевой соли, такой как PyBroP; приемлемой соли пиридиния, такой как 2-хлор-1-метилпиридиния хлорид; или другим приемлемым связывающим агентом, таким как BOP, PyBOP, HBTU, HATU, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®), в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, ТГФ, DMF, необязательно в присутствии третичного амина, такого как N-метилморфолин, диизопропилэтиламин или триэтиламин, при температуре в диапазоне от около 0 °C до комнатной температуры. Альтернативно соединение IV обрабатывают соответствующим образом замещенным хлорангидридом кислоты или ангидридом кислоты. Эту реакцию можно проводить в растворителе, таком как CH_2Cl_2, ТГФ или ДХМ, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин или NMO.

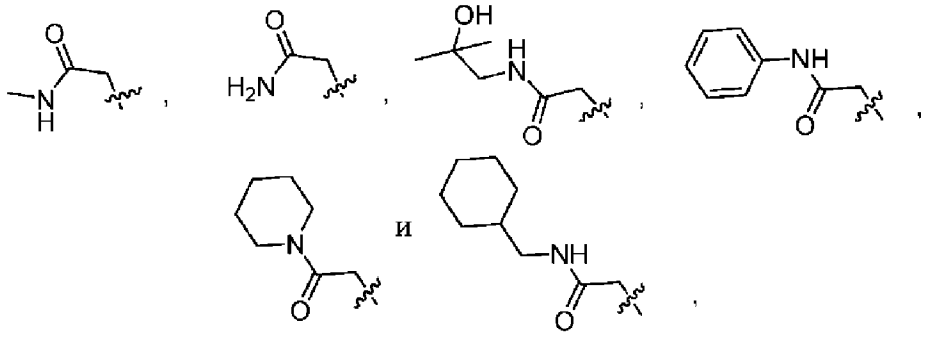
Если соединение XX нужно получить в форме, в которой R^{10} представляет собой O, а R^9 представляет собой NH_2, соединение IV обрабатывают KOCN [№ CAS 590-28-3] в воде в присутствии основания, такого как $NaHCO_3$ при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в течение периода времени от 15 минут до 24 часов.

Схема 10



На схеме 10 показано получение соединения XXXIV. Соединение XXVII превращают в соединение XXX при обработке соединением XXIX в растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол, в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA, пиридин или NMO, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником растворителя и в течение периода времени от 1 часа до 24 часов. Соединение XXX превращают в соединение XXXI в восстанавливающих условиях, включая условия каталитической гидрогенизации, такие как газообразный H_2 и каталитическое количество металлического катализатора, такого как Pd или Pt, причем используемые Pd и Pt могут представлять собой 5-10% Pd на углероде и 5-10% Pt на углероде

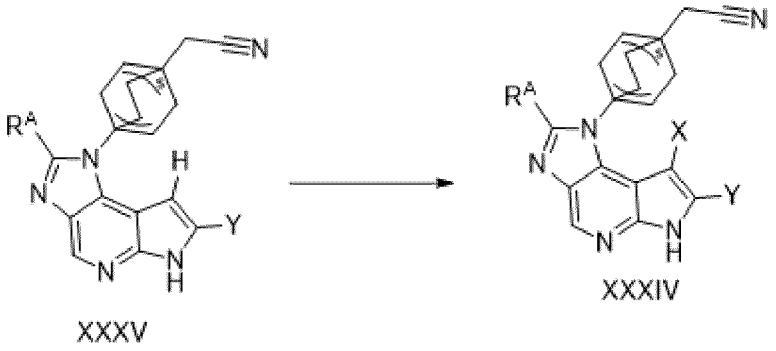
соответственно. Такое восстановление можно проводить обычным способом во флаконе, при этом атмосфера над реакционной смесью представляет собой газ H_2, или газ H_2 барботируют через раствор. Альтернативно реакцию можно проводить с использованием реактора для гидрогенизации в непрерывном потоке или цинковой пыли в присутствии NH_4Cl и EtOH. Другие условия реакции включают в себя железо в уксусной кислоте; и дитионат натрия в DMSO, метаноле и воде. Соединение XXXI превращают в соединение XXXII путем реакции с этил-3-(этоксиимино)пропаноат гидрохлоридом (структура не показана) в растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником растворителя в течение периода времени от 1 часа до 48 часов. Если соединение XXXIV нужно получить в форме, в которой R^A представляет собой $C(O)NH_2$, то соединение XXXII обрабатывают водным раствором NH_4OH в растворителе, таком как ТГФ. Полученное соединение впоследствии подвергают воздействию условий снятия защитной группы бензолсульфонильного типа, как описано выше. Соединение XXXII превращают в соединение XXXIII путем обработки основанием, таким как NaOH или KOH, в растворителе или их смеси, состоящей из следующих растворителей: метанол, этанол, изопропанол, ТГФ или простой эфир. Если соединение XXXIV нужно получить в форме, в которой R^A представляет собой одно из следующего:



то соединение XXXIII обрабатывают соответствующим образом замещенным амином (структура не показана), активирующим реагентом, например карбодиимидом, таким как DCC или EDCI, необязательно в присутствии HOBt и/или катализатора, такого как DMAP; галогентрисаминофосфониевой соли, такой как BOP, PyBOP или PyBroP; приемлемой соли пиридиния, такой как 2-хлор-1-

метилпиридиния хлорид; или другим подходящим присоединительным агентом, таким как HBTU, HATU, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T3P®). Реакции сочетания выполняют в приемлемом растворителе, таком как ДХМ, ТГФ или DMF, необязательно в присутствии третичного амина, такого как N-метилморфолин, диизопропилэтиламин или триэтиламин, при температуре в диапазоне от 0 °C до комн. темп.

Схема 11



Если соединение XXXIV нужно получить в форме, в которой X представляет собой Cl, соединение XXXV обрабатывают хлорирующим агентом, таким как 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин или NCS, в растворителе, таком как CH_3CN, в присутствии основания, такого как $NaHCO_3$, Cs_2CO_3. Если соединение XXXIV нужно получить в форме, в которой X представляет собой Br, соединение XXXV обрабатывают NBS в растворителе, таком как диоксан. Если соединение XXXIV нужно получить в форме, в которой X представляет собой метил, то соединение XXXIV в форме, в которой X представляет собой Br, обрабатывают 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонатом и диметилцинком в растворителе, таком как ТГФ, при температуре около 75-85 °C в течение периода времени от 15 мин до 3 часов.

Соединения изобретения могут быть преобразованы в соответствующие соли с использованием известных в данной области способов. Например, соединение изобретения обрабатывают трифторуксусной кислотой, HCl или лимонной кислотой в растворителе, таком как Et_2O, CH_2Cl_2, ТГФ, MeOH или изопропанол, с образованием соответствующей солевой формы. Кристаллические

формы фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения можно получить в кристаллической форме путем перекристаллизации из полярных растворителей (включая смеси полярных растворителей и водные смеси полярных растворителей) или из неполярных растворителей (включая смеси неполярных растворителей).

В следующих примерах более подробно проиллюстрированы аспекты настоящего изобретения и различные варианты его осуществления.

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические протоколы.

Если не указано иное, реакционные смеси перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре (комн. темп.). Если растворы были «осушены», для этого, как правило, использовали осушающий агент, такой как Na_2SO_4 или $MgSO_4$. Если смеси, растворы и экстракты были «сконцентрированы», то их, как правило, концентрировали на роторном испарителе под пониженным давлением.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинах с нанесенным силикагелевым покрытием Merck 60 F_{254} 2,5 × 7,5 см 250 мкм или 5,0 × 10,0 см 250 мкм.

Нормально-фазную колоночную флэш-хроматографию (КФХ) проводили на силикагеле (SiO_2), выполняя элюирование $MeOH/CH_2Cl_2$ (0–10%), если не указано иное.

Если не указано иное, масс-спектры (МС) получали на анализаторе Agilent серии 1100 MSD с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Рассчитанная (рассч.) масса соответствует точной массе.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию выполняли, как описано для отдельных соединений. Использовали следующие эндкепированные колонки: Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl (размер пор 100 Å, площадь поверхности 440 $м^2/г$, содержание углерода 14,6%), Waters Xbridge Prep OBD C_{18} (размер пор 130 Å, площадь поверхности 185 $м^2/г$, содержание углерода 18%), Boston Green ODS (размер пор 100 Å, площадь поверхности 450 $м^2/г$, содержание углерода 21,7%), Kromasil, (размер пор 100 Å, площадь

поверхности 340 $м^2$/г, содержание углерода 19%), Agela DuraShell (размер пор 150 Å, площадь поверхности 380 $м^2$/г, содержание углерода 21%), Xtimate C_{18}, (размер пор 200 Å, площадь поверхности 320 $м^2$/г, содержание углерода 14%), Diamonsil (размер пор 100 Å, площадь поверхности 440 $м^2$/г, содержание углерода 17%), Phenomenex Luna C18, (размер пор 100 Å, площадь поверхности 440 $м^2$/г, содержание углерода 19%), Phenomenex Synergi C_{18} (размер пор 100 Å, площадь поверхности 475 $м^2$/г, содержание углерода 11-19%) и Phenomenex Gemini (размер пор 110 Å, площадь поверхности 375 $м^2$/г, содержание углерода 14%).

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены на спектрометрах Bruker модели DRX. Ниже приведен формат представления данных ^{1}H ЯМР: химический сдвиг в ч/млн в сторону слабого поля от сигнала, используемого в качестве стандарта тетраметилсилана (мультиплетность, константа спин-спинового взаимодействия J в Гц, интеграл).

Химические наименования создавали с использованием программного обеспечения ChemDraw (CambridgeSoft, г. Кембридж, штат Массачусетс) или ACD/Name версии 9 (Advanced Chemistry Development, г. Торонто, Онтарио, Канада).

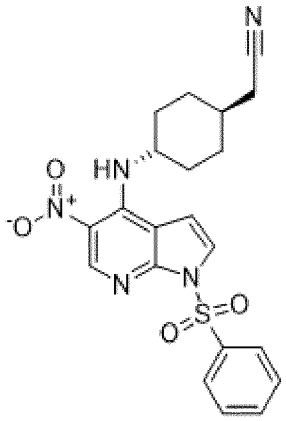
Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина «около». Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор «около» явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого приведенного значения.

При указании выхода в процентах такой выход относится к массе вещества, для которого указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данного вещества в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации реактивов относятся к массовым

соотношениям.

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 1:

2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: *трет*-бутил-N-[(*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил]карбамат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, в которой после продувки поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (*1r,4r*)-4-[[(*трет*-бутокси)карбонил]амино]циклогексан-1-карбоновую кислоту (1066 г, 4,38 моль, 1,00 экв.) и ТГФ (10 л). Затем по каплям добавляли BH_3-Me_2S (10 М, 660 мл) при -10 °C в течение 1 ч. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 15 °C. Эту реакцию проводили три раза параллельно и реакционные смеси объединяли. Впоследствии реакционную смесь гасили добавлением метанола (2 л). Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил]карбамат (3000 г, 99,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{12}H_{23}NO_3$, 229,32; полученное m/z, 215,2 $[M-t\text{Bu}+\text{MeCN}+H]^+$; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,40 (с, 1H), 3,45 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 2,05-2,02 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,44 (с, 11H), 1,17-1,01 (м, 4H).

Стадия B: *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-[(метансульфонилокси)метил]циклогексил]карбамат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, в которой после продувки поддерживали инертную атмосферу азота, помещали *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил]карбамат (1000 г, 4,36 моль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 л), пиридин (1380 г, 17,5

моль, 4,00 экв.). Затем по каплям добавляли MsCl (1000 г, 8,73 моль, 2,00 экв.) при -15 °C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °C. Эту реакцию проводили параллельно 3 раза и реакционные смеси объединяли. Впоследствии реакцию гасили добавлением 2 л воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1 × 9 л). Органический слой отделяли и промывали 1 М HCl (3 × 10 л), $NaHCO_3$ (насыщенный водн. раствор) (2 × 10 л), водой (1 × 10 л) и солевым раствором (1 × 10 л). Смесь сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-[(метансульфонилокси)метил]циклогексил]карбамат (3300 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{25}NO_5$, 307,15; полученное m/z, 292,1 [M-*t*Bu+MeCN+H]$^+$; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,03 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 2H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,19-1,04 (м, 4H).

Стадия C: *трет*-бутил-N-[(*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил]карбамат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 10 л помещали трет-бутил-N-[(*1r,4r*)-4-[(метансульфонилокси)метил]циклогексил]карбамат (1100 г, 3,58 моль, 1,00 экв.), DMSO (5500 мл) и NaCN (406 г, 8,29 моль, 2,30 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90 °C. Эту реакцию проводили параллельно 3 раза и реакционные смеси объединяли. Впоследствии реакционную смесь погасили добавлением 15 л воды/льда. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали водой (3 × 10 л). В результате получали *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил]карбамат (2480 г, 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{13}H_{22}N_2O_2$, 238,17; полученное m/z 224 [M-*t*Bu+MeCN+H]$^+$; ^{1}H ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4,39 (с, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,26 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,26-1,06 (м, 4H).

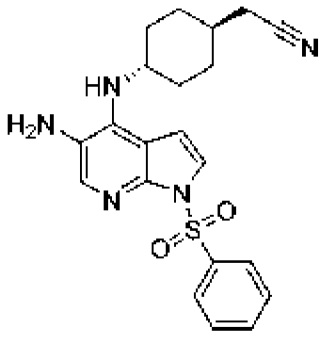
Стадия D: 2-[(*1r,4r*)-4-аминоциклогексил]ацетонитрила гидрохлорид. В круглодонную колбу объемом 10 л помещали *трет*-бутил-*N*-[(*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил]карбамат (620 г, 2,60 моль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (2 л). Затем по каплям при

перемешивании добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (5 л, 4 М) при 10 °С. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25 °С. Эту реакцию проводили 4 раза и реакционные смеси объединяли. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали 1,4-диоксаном (3 × 3 л), этилацетатом (3 × 3 л) и гексаном (3 × 3 л). В результате получали 2-[(*1r,4r*)-4-аминоциклогексил]ацетонитрила гидрохлорид (1753 г, 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_{14}N_2$, 138,12; полученное m/z, 139,25, $[M+H]^+$; ^{1}Н ЯМР: (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,14 (с, 3Н), 2,96-2,84 (м, 1Н), 2,46 (д, *J*=6,3 Гц, 2Н), 1,98 (д, *J*=11,1 Гц, 2Н), 1,79 (д, *J*=12,0 Гц, 2Н), 1,64-1,49 (м, 1Н), 1,42-1,29 (м, 2Н), 1,18-1,04 (м, 2Н).

Стадия E: 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил. В круглодонную колбу объемом 1000 мл, содержащую 2-[(*1r,4r*)-4-аминоциклогексил]ацетонитрила гидрохлорид (29,10 г, 166,6 ммоль), добавляли DMA (400 мл). Полученную суспензию обрабатывали 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин (51,53 г, 152,6 ммоль), а затем DIPEA (63,0 мл, 366 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу N_2 и выдерживали при температуре 80 °С в течение 4 часов. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно вливали в интенсивно перемешиваемую колбу объемом 2 л, содержащую 1,6 л воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем фильтровали и сушили в течение 16 ч в вакуумной печи при температуре 70 °С с получением указанного в заголовке соединения (63,37 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}N_5O_4S$, 439,1; полученное m/z, 440,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,10 (с, 1Н), 8,99 (д, *J*=7,8 Гц, 1Н), 8,23-8,15 (м, 2Н), 7,66-7,59 (м, 2Н), 7,56-7,49 (м, 2Н), 6,67 (д, *J*=4,2 Гц, 1Н), 3,95-3,79 (м, 1Н), 2,38 (д, *J*=6,2 Гц, 2Н), 2,32-2,21 (м, 2Н), 2,08-1,98 (м, 2Н), 1,88-1,76 (м, 1Н), 1,60-1,32 (м, 4Н).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 2:

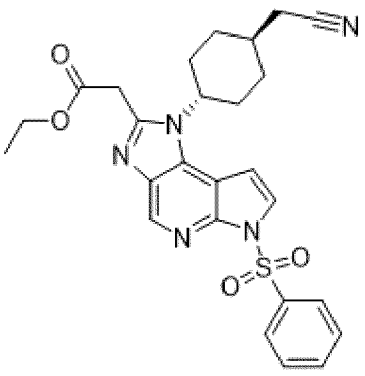
2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил



2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 58,60 г, 133,3 ммоль) растворяли в ТГФ/MeOH (1 : 1, 4800 мл). Смесь пропускали через реактор для гидрогенизации в непрерывном потоке (10% Pd/C), такой как Thales Nano H-Cube®, со скоростью 10 мл/мин с 100% водорода (атмосферное давление, 80 °C), после чего раствор концентрировали с получением продукта в виде пурпурного твердого вещества. Твердое вещество растирали с EtOAc (400 мл), а впоследствии снова растирали с MeOH (200 мл), после этого фильтровали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (50,2 г, выход 91,9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, 409,2; полученное m/z, 410,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10-8,03 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 6,44 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,61 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,65-3,51 (м, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,26 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,76-1,59 (м, 1H), 1,33-1,12 (м, 4H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 3:

этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат

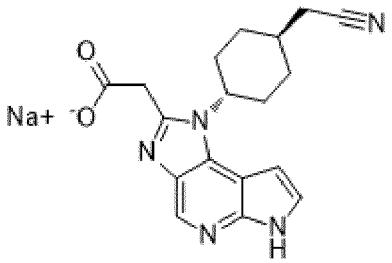


В круглодонную колбу объемом 1 л, содержащую магнитный

якорь и 2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 2, 58,31 г, 142,4 ммоль) добавляли этил-3-этокси-3-иминопропаноат (60,51 г, 309,3 ммоль) с последующим добавлением EtOH (600 мл, сушили над молекулярным ситом 3Å в течение 48 ч). К реакционной колбе прикрепляли обратный конденсатор, реакционную смесь продували N_2 и выдерживали при 90 °C в течение 9 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на 30 ч, в течение которых продукт кристаллизовался в виде коричневых игл. Твердые частицы разламывали шпателем и реакционную смесь переносили в колбу объемом 2 л. Воду (1,4 л) медленно добавляли через делительную воронку при интенсивном перемешивании. После завершения добавления воды суспензию перемешивали в течение 30 минут. Коричневые иглы выделяли фильтрованием, а затем сушили путем протягивания воздуха через фильтр в течение 1 ч. Продукт переносили в колбу объемом 500 мл и обрабатывали EtOAc (200 мл). Добавляли небольшое количество затравочных кристаллов, что индуцировало образование белого твердого осадка. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, фильтровали, промывали EtOAc (25 мл) и сушили под вакуумом с получением продукта в виде белого твердого вещества (48,65 г, выход 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{27}N_5O_4S$, 505,2; полученное m/z, 506,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (с, 1H), 8,28-8,19 (м, 2H), 7,84 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 6,84 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,20 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 2,44 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,16 (д, *J*=13,3 Гц, 2H), 2,12-1,96 (м, 3H), 1,54-1,38 (м, 2H), 1,27 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 4:

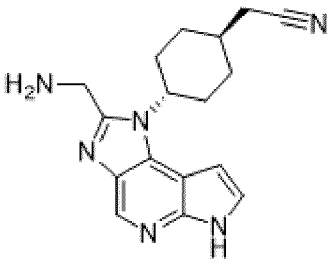
натрий 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат



К раствору этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 9,50 г, 18,8 ммоль) в MeOH (30 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (56,4 мл, 56,4 ммоль, 1 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (7 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{18}N_5NaO_2$, 359,1; полученное m/z, 337,9 $[M+H-Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52-8,47 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 4H), 6,85-6,81 (м, 1H), 4,60-4,46 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,59-2,49 (м, 4H), 2,19-2,05 (м, 6H), 1,56-1,43 (м, 2H) (смесь 1 : 1 указанного в заголовке соединения и бензолсульфоновой кислоты).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 5:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорид



Стадия A: *трет*-бутил-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат и 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил.

Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила

(промежуточное соединение 1, 1,50 г, 3,41 ммоль), *трет*-бутил-(2-оксоэтил)карбамата (1,47 г, 7,85 ммоль), гидросульфита натрия (2,97 г, 17,1 ммоль), DMSO (3 мл), метанола (10 мл) и воды (5 мл) перемешивали в течение 2,5 ч при 100 °C. Обнаружили смесь двух следующих продуктов: *трет*-бутил-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат и 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия B: трет-бутил((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат. $(Boc)_2O$ (1,04 г, 4,78 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамата и 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (реакционная смесь 36 мл, 6,826 ммоль), Na_2CO_3 (2,17 г, 20,5 ммоль) и метанола (50 мл) и перемешивали в течение 2 часов при 12 °C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и водный слой разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 63% за две стадии) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,83 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,84 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,36 (уш. с, 1H), 4,67 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,65-4,59 (м, 1H), 2,40 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,04-1,87 (м, 3H), 1,53-1,39 (м, 11H).

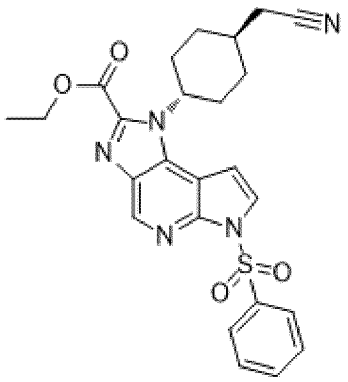
Стадия C: *трет*-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Водн. KOH (4,37 мл, 13,1 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из *трет*-бутил-((1-((*1r,4r*)-4-

(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамата (2,40 г, 4,37 ммоль) и диоксана (25 мл) и перемешивали в течение 2 часов при 80 °C. Реакционную смесь доводили до pH=7-8 с помощью 1 M HCl и удаляли летучие растворители в вакууме. Водную фазу разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 100%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,2; полученное m/z, 409,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,86 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,47 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,53 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,58 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 3H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,54-1,23 (м, 11H).

Стадия D: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорид. HCl/диоксан (10 мл, 40 ммоль, 4 M) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамата (2,0 г, 4,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 30 минут при 10 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 100%) в виде бледно-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{20}ClN_6$, 308,2; полученное m/z, 308,9 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (уш. с, 3H), 7,67 (т, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,60-4,42 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,36-2,21 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 6:

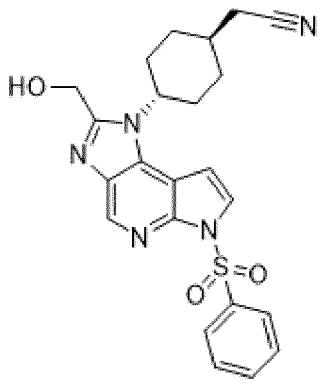
этил-1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат



К 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрилу (промежуточное соединение 1, 440 мг, 1 ммоль) в DMSO (2,5 мл) и H_2O (0,15 мл) добавляли этилглиоксалат (307 мг, 3 ммоль) с последующим добавлением гидросульфита натрия (523 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H_2O (20 мл). Образовывались твердые вещества, которые собирали путем фильтрации. Твердые вещества очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% ацетон/CH_2Cl_2) с образованием этил-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (410 мг, 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{25}N_5O_4S$, 491,16; полученное m/z, 492,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02-8,85 (м, 1H), 8,21-8,08 (м, 2H), 7,90-7,77 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,58-5,25 (м, 1H), 4,50-4,02 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 3H), 2,10 (д, *J*=13,2 Гц, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 5H).

Синтез и определение свойств промежуточного соединения 7:

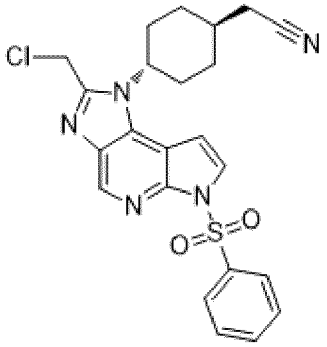
2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 900 мг, 2,05 ммоль), 1,4-диоксан-2,5-диола (400 мг, 3,33 ммоль) и гидросульфита натрия (1,05 г, 5,12 ммоль) в DMSO (6 мл), MeOH (20 мл) и дистиллированной воды (4 мл) в пробирке под давлением выдерживали при 100 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и белое твердое вещество промывали водой, MeOH и EtOAc и сушили с получением указанного в заголовке соединения (654 мг, 71%). Фильтрат концентрировали и добавляли воду с образованием светло-коричневого осадка. Выпавшее в осадок светло-коричневое твердое вещество фильтровали, промывали водой и EtOAc и сушили безводным $MgSO_4$ с получением 150 мг светло-коричневого твердого вещества. Фильтрат после промывки светло-коричневого осадка экстрагировали EtOAc (3 раза) с получением экстрактов A. Экстракты A промывали водой с получением водного слоя A. Водный слой A обратно экстрагировали EtOAc (2 раза) с получением экстрактов B. Экстракты B сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением 50 мг масла, которое объединяли с вышеупомянутым коричневым твердым веществом с получением второй порции указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 22%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{23}N_5O_3S$, 449,15; полученное m/z, 450,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=8,85 (с, 1H), 8,26-8,22 (м, 2H), 7,85 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,55 (уш. с., 1H), 2,44 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,32 (уш. с, 2H), 2,17 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 2,13-1,97 (м, 3H), 1,53-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 8:

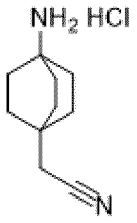
2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 2, 818 мг, 2,00 ммоль) и 2-хлор-1,1,1-триэтоксиэтана (786 мг, 4,00 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) во флаконе объемом 50 мл опускали в баню при 125 °C и нагревали в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл) и перемешивали над насыщенным раствором бикарбоната натрия до прекращения барботирования. Органический слой собирали и промывали водой, солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 85%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{22}ClN_5O_2S$, 467,12; полученное m/z, 468,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 8,72 (с, 1H), 8,13 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,99 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,14 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,65-4,53 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,27-2,12 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,49-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 9:

2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрила гидрохлорид.



Стадия A: трет-бутил (4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат. Комплекс боран-тетрагидрофуран (22,3 мл, 22,3 ммоль, 1 М) при температуре 0 °C по каплям добавляли к раствору 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 11 ммоль) и безводного ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего медленно гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (35 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир : этилацетат=1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, 98%) в виде бесцветного липкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,27 (уш. с, 1H), 4,28 (т, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,97 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 1,74-1,59 (м, 6H), 1,42-1,25 (м, 15H).

Стадия B: (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метилметансульфонат. Метансульфонилхлорид (3,5 мл, 44 ммоль) при температуре 0 °C по каплям добавляли в раствор *трет*-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (2,8 г, 11 ммоль), пиридина (3,5 мл, 44 ммоль) и безводного метиленхлорида (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, после чего разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и гасили H_2O (50 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир : этилацетат=1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,95 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

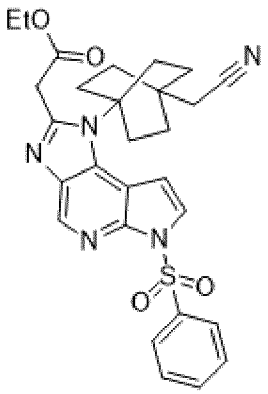
Стадия C: трет-бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат. К раствору (4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метилметансульфоната (2,95 г, 8,85 ммоль) и DMSO (25 мл) добавляли суспензию цианида натрия (1,30 г, 26,5 ммоль) и DMSO (5 мл). Смесь нагревали при 100 °C в течение ночи, после чего

разбавляли H_2O (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с MTBE (10 мл) и белое твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 73%). Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир : этилацетат=10 : 1) с получением второй партии указанного в заголовке соединения (500 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 6,39 (уш. с, 1H), 2,32 (с, 2H), 1,78-1,68 (м, 6H), 1,54-1,44 (м, 6H), 1,35 (с, 9H)

Стадия D: 2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрила гидрохлорид. Суспензию *трет*-бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (2,2 мг, 8,3 ммоль) и этилацетата (10 мл) при 0 °C обрабатывали раствором HCl в этилацетате (20 мл, 80 ммоль, 4,0 М). После добавления раствора HCl суспензия превращалась в прозрачный раствор. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с MTBE (10 мл) и твердое вещество фильтровали, промывали MTBE (3 мл × 2) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,55 г, 93%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{16}N_2$, 164,13; полученное m/z, 165,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (уш. с, 3H), 2,40 (с, 2H), 1,78-1,67 (м, 6H), 1,62-1,51 (м, 6H).

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 10:

этил 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетат



Стадия A: 2-(4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил. Смесь 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридина (500 мг, 1,48 ммоль), 2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 9, 357 мг, 1,77 ммоль), *N*,*N*-диизопропилэтиламина (574 мг, 4,4 ммоль) и пропан-2-ола (20 мл) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры суспензию отделяли посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали пропан-2-олом (5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{23}N_5O_4S$, 465,2; полученное m/z, 466,1 $[M+H]^+$.

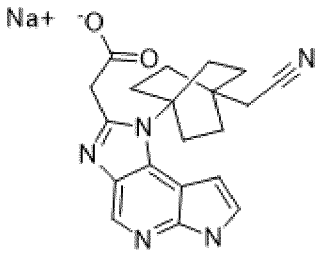
Стадия B: 2-(4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил. Цинковую пыль (279 мг, 4,29 ммоль) добавляли в круглодонную колбу объемом 50 мл, содержащую смесь 2-(4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрила (200 мг, 0,430 ммоль), насыщ. NH_4Cl (0,6 мл) и EtOH (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов смесь концентрировали при пониженном давлении и разводили этилацетатом (20 мл). Суспензию фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (5 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 85,5%) в виде коричневого твердого вещества,

которое использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}N_5O_2S$, 435,15; полученное m/z, 436,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил-2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат. Смесь 2-(4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрила (160 мг, 0,36 ммоль), этил-3-(этоксиимино)пропаноата гидрохлорида (180 мг, 0,918 ммоль) и EtOH (25 мл) перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры EtOH удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{29}N_5O_4S$, 531,19; полученное m/z, 532,0 $[M+H]^+$.

Синтез и описание свойств промежуточного соединения 11:

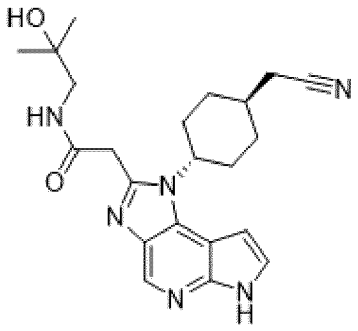
натрия 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетат



1 н. водн. раствор NaOH (2,8 мл, 2,8 ммоль) добавляли к раствору этил-2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 10, 500 мг, 0,941 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (600 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}N_5NaO_2$, 385,1; полученное m/z, 364,0 (минус Na) $[M+H]^+$.

Синтез и описание свойств примера 1:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



(пр. 1)

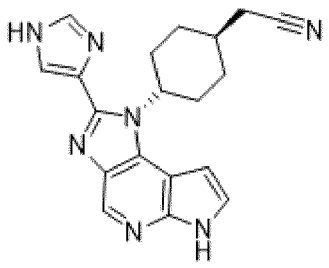
Стадия А: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид. Для получения сухого исходного материала этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 3) перед реакцией выдерживали в вакууме при 50 °C в течение 18 ч. В колбе объемом 1 л этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 3, 52,585 г, 104,01 ммоль) суспендировали в DMA (50 мл). Добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (50 мл) и реакционную смесь выдерживали при 110 °C в течение 45 минут, а после этого при 125 °C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (800 мл). Органический слой трижды экстрагировали раствором воды/солевого раствора, причем раствор состоял из 1 л воды и 50 мл солевого раствора. Водные слои снова экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 600 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$, концентрировали досуха, а затем сушили в течение 3 дней в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (65,9 г, выход 98%) в виде желтой пены. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; полученное m/z, 549,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,76 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,84 (д, *J*=4,1 Гц,

1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 6,84 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,76-4,61 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,45 (с, 1H), 3,27 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,41 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 4H), 1,48 (кд, *J*=13,6, 4,0 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H).

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид. 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид (65,90 г, 102,1 ммоль) добавляли в колбу объемом 1 л, содержащую магнитный якорь. Добавляли 1,4-диоксан (300 мл), а затем водн. KOH (3 M, 150 мл). Реакционную смесь выдерживали при температуре 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и объем растворителя уменьшали до около 200 мл на ротационном испарителе. Остаток обрабатывали раствором воды/солевого раствора (100 мл/100 мл), а впоследствии экстрагировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 (2 × 1 л). Объединенные слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в CH_2Cl_2 (200 мл), интенсивно перемешивали в течение 30 минут, а после этого собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали CH_2Cl_2 (100 мл), сушили путем протягивания воздуха через фильтр, а впоследствии дополнительно сушили под вакуумом при комнатной температуре в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (41,59 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; полученное m/z, 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 11,85 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,08 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,58 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,09-1,92 (м, 5H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,09 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 2:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



(пр. 2)

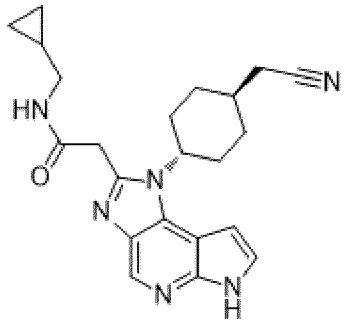
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 23,3 г, 53,0 ммоль) добавляли в круглодонную колбу объемом 1 л, содержащую магнитный якорь, с последующим добавлением DMSO (200 мл) и метанола (200 мл). 1*H*-имидазол-4-карбальдегид (8,56 г, 89,1 ммоль) добавляли в виде твердого вещества с последующим добавлением гидросульфита натрия (32,7 г, 188 ммоль) в виде раствора в воде (100 мл). Реакционный сосуд оборудовали обратным конденсатором и выдерживали при 90 °C в нагревательном блоке в течение 15 ч. Впоследствии реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в колбу, содержащую воду (2000 мл), при перемешивании, что приводило к образованию белого осадка. Смесь перемешивали в течение 30 минут и твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сушили путем протягивания воздуха через фильтр в течение 6 ч, после чего дополнительно сушили в вакуумной печи при 60 °C в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (22,7 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,16; полученное m/z, 486,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,74 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,19 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,58 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,38-2,24 (м, 2H), 2,07 (с, 1H), 1,98 (д, *J*=10,8 Гц, 5H), 1,35 (к, *J*=12,3 Гц, 2H).

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали с применением условий,

аналогичных таковым в примере 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (222 мг, 0,46 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-15% 2 H NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, выход 69%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,17; полученное m/z, 346,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,61 (с, 1H), 11,86 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,48 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,57-2,41 (м, 2H), 2,14-1,88 (м, 5H), 1,45-1,27 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 3:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(циклопропилметил)ацетамид



(пр. 3)

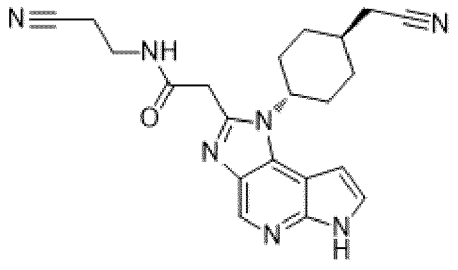
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(циклопропилметил)ацетамид. Смесь этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 555 мг, 1,06 ммоль) и циклопропилметиламина (1,87 мл, 21,1 ммоль) выдерживали при 125 °C в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Остаток обрабатывали водой, после чего экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, пропускали через слой силикагеля и концентрировали досуха с помощью ротационного

испарителя с получением указанного в заголовке соединения (642 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{30}N_6O_3S$, 530,21; полученное m/z, 531,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (с, 1Н), 8,19-8,11 (м, 2Н), 7,95 (д, *J*=4,1 Гц, 1Н), 7,66-7,57 (м, 1Н), 7,57-7,48 (м, 2Н), 7,11 (д, *J*=4,1 Гц, 1Н), 4,53 (с, 1Н), 4,08 (с, 2Н), 3,07 (д, *J*=7,1 Гц, 2Н), 2,53 (д, *J*=5,9 Гц, 2Н), 2,45-2,30 (м, 2Н), 2,14-2,03 (м, 5Н), 1,55-1,42 (м, 2Н), 1,02-0,94 (м, 1Н), 0,54-0,47 (м, 2Н), 0,24-0,18 (м, 2Н).

Стадия В: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(циклопропилметил)ацетамид. К смеси 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамида (560 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (4,22 мл) добавляли 3 н. КОН (2,81 мл). Смесь выдерживали при 80 °С в течение 1 ч, затем очищали с помощью щелочной ВЭЖХ: колонка Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мкм (элюент 0-100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, выход 46%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,22; полученное m/z, 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1Н), 7,50 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 6,86 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 4,57 (с, 1Н), 4,11 (с, 2Н), 3,13 (д, *J*=7,0 Гц, 2Н), 2,67-2,52 (м, 4Н), 2,20-2,03 (м, 5Н), 1,58-1,44 (м, 2Н), 1,12-0,97 (м, 1Н), 0,60-0,48 (м, 2Н), 0,31-0,22 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 4:

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



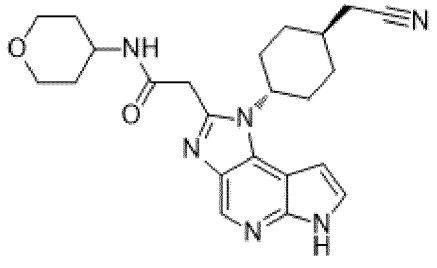
(пр. 4)

К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 400 мг, 1,11 ммоль) и 3-

аминопропаннитрила (320 мг, 2,24 ммоль) в DMF (5 мл) в добавляли PyBOP (870 мг, 1,67 ммоль) и DIPEA (0,60 мл, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. После удаления DMF *в вакууме* остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с использованием 50-100% этилацетата в гептане. Собранные фракции концентрировали *в вакууме* до малого объема и белое твердое вещество, которое выпадало в виде осадка, фильтровали, промывали 10% MeOH в CH_2Cl_2 и сушили с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 17%). Фильтрат концентрировали досуха и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 мм × 30 мм (элюент 10-90% CH_3CN в воде, 0,1% TFA) с получением прозрачного масла. Материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2, пропускали через три колонки массой 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот SiliaBond) для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением дополнительной фракции указанного в заголовке соединения (88 мг, выход 20%). Две фракции объединяли с получением конечного продукта (163 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; полученное m/z, 390,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,51 (уш. с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,50 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,71 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,45-2,63 (м, 4H), 2,03-2,19 (м, 5H), 1,44-1,57 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 5:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамид

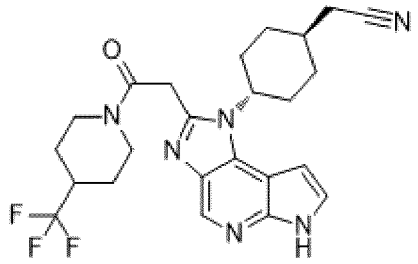


Смесь этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-

(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 309 мг, 0,61 ммоль) и 4-аминотетрагидропирана (195 мг, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 180 °C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 1,4-диоксаном (1,5 мл), обрабатывали водн. 3 н. KOH (2 мл) и выдерживали при температуре 80 °C в течение 1,5 ч. Впоследствии остаток обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили MgSO4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (5-10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (146 мг, выход 57%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 11,84 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,46 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,73-6,67 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,86-3,81 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 4H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 6:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*-ил)циклогексил)ацетонитрил

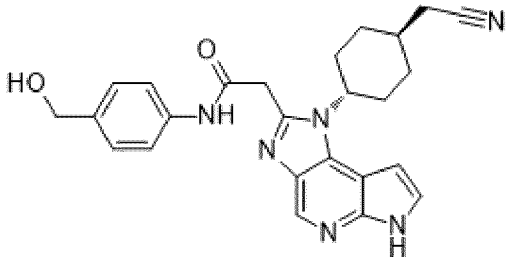


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-(трифторметил)пиперидина (85,0 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Boston Green ODS 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент : вода (0,05% HCl)–ACN от 18% до 48%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, выход 30%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}F_3N_6O$, 472,2; полученное m/z, 473,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,69 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 7,79–7,76 (м, 1Н), 6,99–6,96 (м, 1Н), 4,77–4,63 (м, 2Н), 4,50–4,43 (м, 1Н), 4,17–4,10 (м, 1Н), 3,29–3,20 (м, 1Н), 2,77–2,66 (м, 2Н), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,53–2,47 (м, 4Н) 2,13–1,85 (м, 6Н), 1,66–1,53 (м, 1Н), 1,45–1,22 (м, 3Н).

Синтез и описание свойств примера 7:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид

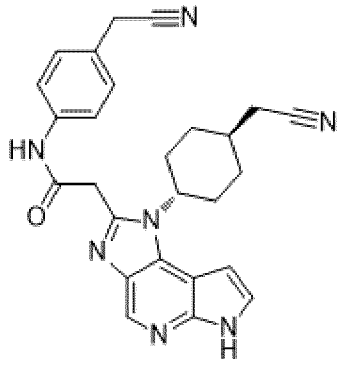


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (4-аминофенил)метанола гидрохлорида (133 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ C_{18} с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)–MeOH от 44% до 55%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{26}N_6O_2$, 442,2; полученное m/z, 443,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,86 (уш. с, 1Н), 10,40 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,55

(д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,26 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,75-6,71 (м, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,65-4,54 (м, 1H), 4,46-4,41 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 5H), 1,48-1,33 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 8:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(цианометил)фенил)ацетамид

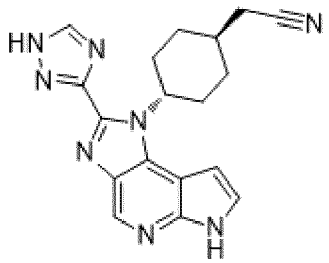


Смесь натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 2-(4-аминофенил)ацетонитрила гидрохлорида (93,8 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 27% до 37%, об./об.), а затем посредством препаративной ТСХ (CH_2Cl_2: MeOH=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,2; полученное m/z, 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1H), 7,62 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,86 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,68-4,54 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,67-2,49 (м, 4H), 2,20-2,05 (м, 5H), 1,55-1,41 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 9:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



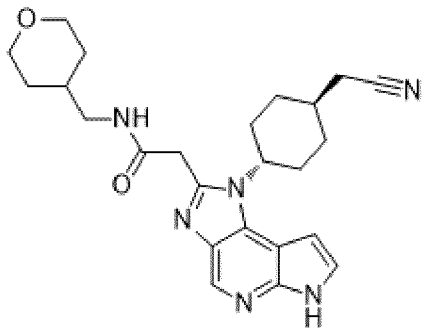
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 152 мг, 0,346 ммоль) и 1*H*-пиразол-3-карбальдегид (74 мг, 0,762 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (1,7 мл), MeOH (1,7 мл) и дистиллированную воду (0,9 мл), что приводило к получению желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (183 мг, 1,05 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок и выдерживали в течение 3 ч. Впоследствии реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в колбу, содержащую 50 мл воды, при перемешивании, в результате чего образовывался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 минут и твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сохраняли большое количество воды, поэтому их сначала сушили путем протягивания воздуха через фильтр в течение 6 ч, затем дополнительно сушили в вакуумной печи при 60 °C с получением указанного в заголовке соединения (154 мг, выход 91%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{22}N_8O_2S$, 486,16; полученное m/z, 487,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (154 мг, 0,317 ммоль) в виде твердого вещества с последующим добавлением диоксана (2 мл) и КОН (водн.) (1,5 мл, 3 М, 4,5 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали до 80 °С с помощью нагревательного блока в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали посредством щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge C_{18} OBD 50 мм ×100 мм, 5 мкм (элюент 0-100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с образованием указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 16%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{18}N_8$, 346,17; полученное m/z, 347,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,04 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,54 (т, *J*=3,0 Гц, 1Н), 6,88-6,74 (м, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 2,60 (д, *J*=6,1 Гц, 2Н), 2,49-2,41 (м, 2Н), 2,13-1,91 (м, 6Н), 1,43-1,29 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 10:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)ацетамид

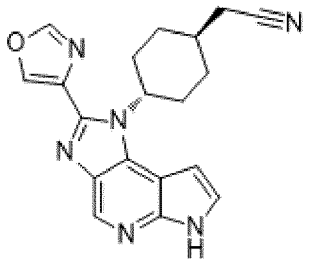


Во флакон для микроволновой печи добавляли этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 3, 300 мг, 0,593 ммоль) и 4-аминометилтетрагидропиран (683 мг, 5,93 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре 125 °С в течение 1 ч. Затем добавляли диоксан (2,37 мл) и КОН (3 М в воде, 1,58 мл, 4,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент 0-100% вода (0,5% NH_4OH)/ACN

(10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, выход 38%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; полученное m/z, 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (с, 1H), 7,38 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,03–3,96 (м, 2H), 3,89–3,79 (м, 2H), 3,34–3,25 (м, 2H), 3,04 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,54–2,38 (м, 4H), 2,08–1,96 (м, 5H), 1,74–1,63 (м, 1H), 1,59–1,54 (м, 2H), 1,46–1,33 (м, 2H), 1,25–1,14 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 11:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 190 мг, 0,432 ммоль) и оксазол-4-карбальдегид (94 мг, 0,968 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (2 мл), MeOH (2 мл) и дистиллированную воду (0,9 мл), что приводило к получению желтой смеси. Далее добавляли гидросульфит натрия (184 мг, 1,06 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок. Ход реакции отслеживали с помощью ЯМР и после израсходования всего промежуточного соединения 1 реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в колбу, содержащую 50 мл воды, при перемешивании, что приводило к образованию белого осадка. Смесь перемешивали в течение 30 минут и твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сохраняли большое количество воды, поэтому их сначала сушили

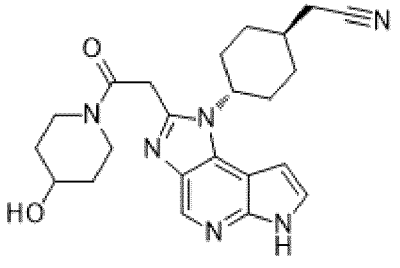
путем протягивания воздуха через фильтр в течение 6 ч, затем дополнительно сушили в вакуумной печи при 60 °C с получением указанного в заголовке соединения (178 мг, выход 84%) в виде желто-коричневого аморфного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,15; полученное m/z, 486,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (178 мг, 0,37 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида и очищали посредством щелочной ВЭЖХ, используя колонку Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм ×100 мм, 5 мкм (элюент 0-100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с образованием указанного в заголовке соединения (38 мг, выход 30%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}N_6O$, 346,15; полученное m/z, 346,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,99 (с, 1H), 8,83 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,70 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,52 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,79 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,33-5,17 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,35 (тт, *J*=13,7, 7,2 Гц, 2H).

Синтез и описание свойств примера 12:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

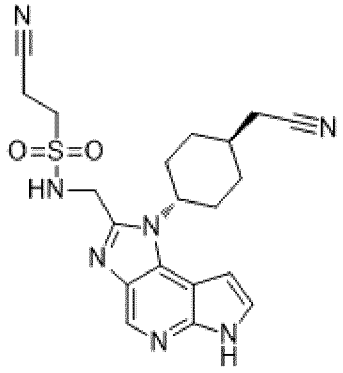


Смесь натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), пиперидин-4-ола (56 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 10 мл воды, экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной кислой ВЭЖХ (Gemini 150×25 5 мкм (элюент: вода (0,05% HCl)-ACN от 0% до 33%, об./об.), а затем посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 5% до 35%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,85 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,70 (уш. с, 1H), 4,76 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 3H), 2,41-2,26 (м, 2H), 2,09-1,89 (м, 5H), 1,79-1,65 (м, 2H), 1,42-1,18 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 13:

2-циано-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид

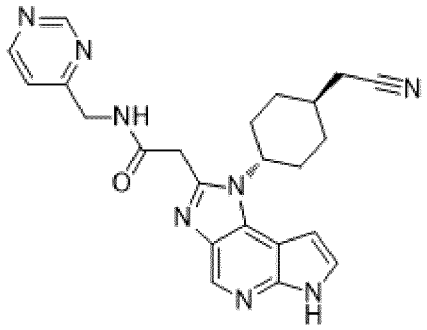


2-Цианоэтансульфонилхлорид (133 мг, 0,435 ммоль, чистота 50%) по каплям добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-

ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,435 ммоль), триэтиламина (0,30 мл, 2,2 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 30 минут при 15 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 16% до 46% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{23}N_7O_2S$, 425,16; полученное m/z, 426,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,76 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,01 (уш. с, 1H), 7,37–7,29 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,51–4,36 (м, 1H), 3,47 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,07 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,41 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,36–2,20 (м, 2H), 2,20–2,09 (м, 2H), 2,06–1,96 (м, 1H), 1,89–1,73 (м, 2H), 1,52–1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 14:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(пиримидин-4-илметил)ацетамид

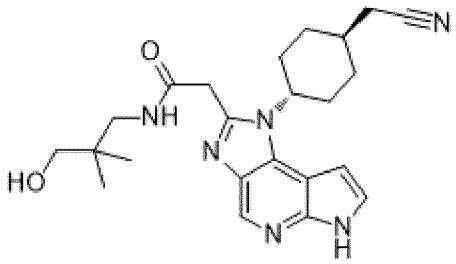


Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 4, 151 мг, 0,420 ммоль) в виде твердого вещества с последующим добавлением DMF (1,7 мл). Одной порцией добавляли PyBOP (329 мг, 0,632 ммоль), и сразу же образовывался канареечно-желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли DIPEA (0,29 мл, 1,7 ммоль), а затем 2-аминометилпиразина гидрохлорид

(120 мг, 0,824 ммоль). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли MeOH (4 мл) и очищали посредством щелочной ВЭЖХ с использованием колонки вода Waters Xbridge 50 мм ×100 мм, 5 мкм (элюент 0–100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}N_8O$, 428,21; полученное m/z, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,79 (с, 1H), 9,10 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,63 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J*=3,5, 2,5 Гц, 1H), 7,29–7,26 (м, 1H), 6,72 (дд, *J*=3,7, 1,8 Гц, 1H), 4,71–4,47 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 2,70–2,47 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,18 (д, *J*=13,3 Гц, 2H), 2,14–1,97 (м, 3H), 1,93–1,70 (м, 2H), 1,58–1,37 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 15:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид

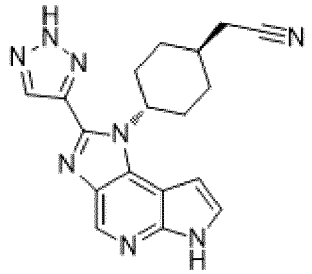


Смесь натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-амино-2,2-диметилпропан-1-ола (86 мг, 0,84 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и концентрировали при пониженном давлении досуха. Реакционную смесь очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм ×25 мм 10 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 20% до 30%, об./об.) дважды с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; полученное

m/z, 423,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,65-4,47 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,69-2,48 (м, 4H), 2,21-2,00 (м, 5H), 1,58-1,42 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 6H).

Синтез и описание свойств примера 16:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 135 мг, 0,307 ммоль) и 1*H*-[1,2,3]триазол-4-карбальдегид (59 мг, 0,61 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (1,5 мл), MeOH (1,5 мл) и дистиллированную воду (0,8 мл) с получением желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (134 мг, 0,768 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли в колбу, содержащую 50 мл воды, при перемешивании, в результате чего образовывался белый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 минут и твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества сохраняли большое количество воды, поэтому их сначала сушили путем протягивания воздуха через фильтр в течение 6 ч, затем дополнительно сушили в вакуумной печи при 60 °C с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, выход 81%), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{22}N_8O_2S$, 486,16; полученное m/z, 487,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,79 (с, 1H), 8,20-8,11 (м, 2H), 8,02 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,22 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,68-3,39 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,32 (кв., *J*=12,6 Гц, 2H), 2,15-1,90 (м, 4H), 1,35 (кв., *J*=12,2 Гц, 2H).

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (122 мг, 0,25 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, выход 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{18}N_8$, 346,17; полученное m/z, 347,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,96 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,59-7,45 (м, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 5,82-5,34 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,02 (кв., *J*=16,1 Гц, 5H), 1,46-1,31 (м, 2H), 1,04 (д, *J*=6,1 Гц, 2H).

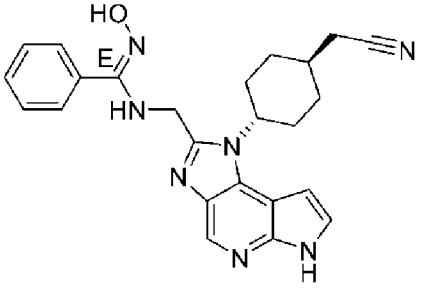
Примеры 17A и B.

Синтез и описание свойств примера 17A:

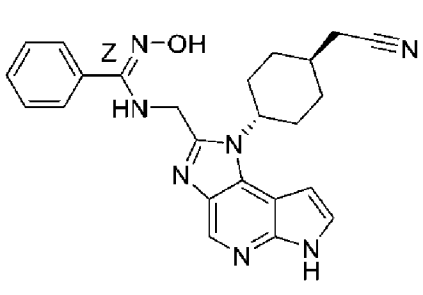
(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид и

синтез и описание свойств примера 17B:

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид



и

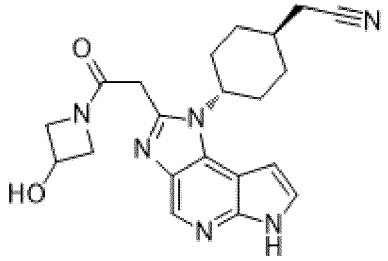


Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 250 мг, 0,725 ммоль), *N*-гидроксибензимидоилхлорида (113 мг, 0,725 ммоль), триэтиламина (0,51 мл, 3,6 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 15 °C. Добавляли воду (20 мл), после чего образовывался коричневый осадок, который выделяли фильтрованием, промывали водой (3 мл × 2) и сушили в высоком вакууме с получением коричневого твердого вещества (190 мг). Часть смеси (E)/(Z) оставляли для последующего использования в виде смеси, а часть (130 мг) смеси (E)/(Z) подвергали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: CH_3CN (от 13% до 43% (об./об.)) и водный раствор HCl (0,006 н.) для очистки и разделения (E)- и (Z)-изомеров. Фракции для каждого изомера собирали и обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH=7-8. Нелетучие органические компоненты удаляли при пониженном давлении, а осадок выделяли посредством фильтрации и промывали водой (2 мл × 3). Фильтровальный осадок суспендировали в воде (10 мл) и CH_3 (2 мл), смесь замораживали с использованием смеси сухой лед/ацетон, а впоследствии лиофилизировали досуха с получением (*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N'*-гидроксибензимидамида в виде транс-(*E*) конформации (5 мг, выход 2%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; полученное m/z, 428,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,89 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,97-6,87 (м, 2H), 6,73 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,72 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,67-4,53 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,08-1,89 (м, 5H), 1,54-1,37 (м, 2H). Также выделяли следующее соединение: (*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид в виде цис-(*Z*)-изомера (7 мг, выход 2%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; полученное m/z, 428,0 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (с, 1H), 9,93 (уш. с, 1H),

8,52 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,44-7,35 (м, 3H), 6,69 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,41 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,57 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,40-4,20 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,37-2,16 (м, 2H), 2,04-1,83 (м, 5H), 1,46-1,32 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 18:

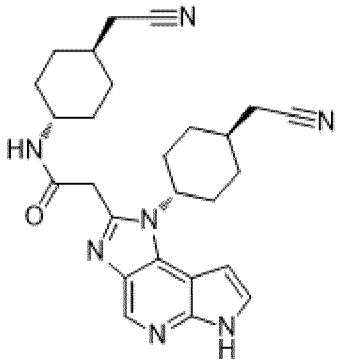
2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), азетидин-3-ола (67 мг, 0,92 ммоль), DIPEA (0,290 мл, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органическую и водную фазы концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 12% до 32% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O_2$, 392,20; полученное m/z, 393,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 5,80 (уш. с, 1H), 4,53-4,37 (м, 3H), 4,16-3,94 (м, 4H), 3,66-3,59 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,10-1,83 (м, 5H), 1,47-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 19:

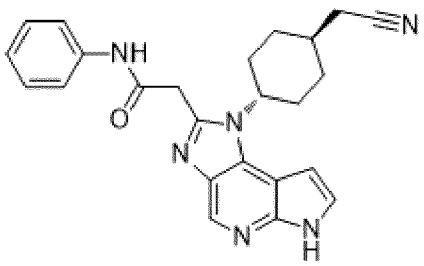
N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-((*1r,4r*)-4-аминоциклогексил)ацетонитрила (145 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (324 мг, 2,50 ммоль), DMF (10 мл) и PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 5 мл воды и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 14% до 44% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}N_7O$, 457,26; полученное m/z, 458,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,83 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,29-8,20 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,75-6,66 (м, 1H), 4,56-4,10 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,07-1,92 (м, 4H), 1,90-1,72 (м, 4H), 1,67-1,52 (м, 2H), 1,46-1,31 (м, 2H), 1,31-1,17 (м, 2H), 1,17-1,03 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 20:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-фенилацетамид.

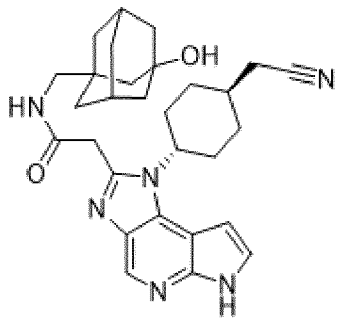


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-

1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 50 мг, 0,14 ммоль) и анилина (48 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (180 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,70 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, воду удаляли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Luna C_{18} 100 мм × 30 мм, 5 мкм (градиент подвижной фазы 5-95% ACN в H_2O (оба в 0,1% TFA), об./об.) с образованием указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_6O$, 412,20; полученное m/z, 413,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,64 (уш. с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,55 (д, *J*=7,72 Гц, 2H), 7,43 (т, *J*=3,03 Гц, 1H), 7,32 (т, *J*=7,67 Гц, 2H), 7,12 (т, *J*=7,50 Гц, 1H), 6,74 (дд, *J*=2,02, 3,54 Гц, 1H), 4,54 (уш. с, 1H), 4,13-4,17 (м, 2H), 2,55 (уш. с, 1H), 2,44 (д, *J*=6,57 Гц, 2H), 2,21 (уш. д, *J*=13,14 Гц, 2H), 2,01-2,13 (м, 3H), 1,45-1,58 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 21:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(((*1S,3R,5R,7S*)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид

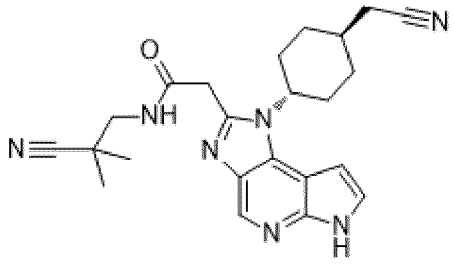


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (*1S,3R,5R,7S*)-3-(аминометил)адамантан-1-ола гидрохлорида (182 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли

PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)–ACN от 16% до 46%, об./об.) и посредством препаративной ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{36}N_6O_2$, 500,29; полученное m/z, 501,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20–8,14 (м, 1H), 7,47–7,44 (м, 1H), 6,72–6,69 (м, 1H), 4,52–4,41 (уш. с, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 2,87 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,57 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,41–2,27 (м, 2H), 2,11–1,93 (м, 7H), 1,56–1,44 (м, 6H), 1,41–1,29 (м, 8H).

Синтез и описание свойств примера 22:

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид

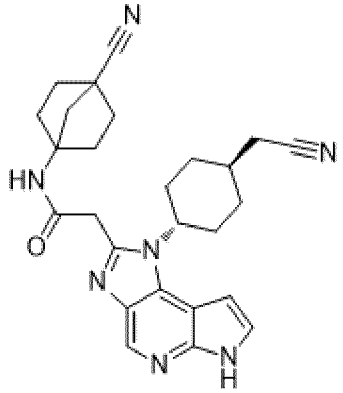


Раствор натрий 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-амино-2,2-диметилпропаннитрила (82,0 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм 5 мкм (элюент : 28% вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)–ACN с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная

для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,23; полученное m/z, 418,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,86 (уш. с, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 6,73-6,69 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,33-3,31 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,41-2,27 (м, 2H), 2,05-1,93 (м, 5H), 1,45-1,26 (м, 9H).

Синтез и описание свойств примера 23:

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



Стадия A: *трет*-бутил-(4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.1]-гептан-1-ил)карбамат. К раствору 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 3,92 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,75 г, 5,9 ммоль) при 0 °C по каплям, впоследствии добавляли DMF (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и концентрировали досуха с образованием указанного в заголовке соединения (1,05 г, выход 97,9%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B: *трет*-бутил-(4-карбамоилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил-(4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (1,05 г, 3,84 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли аммиак (0,10 г, 5,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 20,5%) в виде желтого масла.

Стадия C: *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-

ил)карбамат и *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)(2.2.2-трифторацетил)карбамат. К раствору *трет*-бутил-(4-карбамоилбицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (200 мг, 0,79 ммоль), триэтиламина (0,031 мл, 2,4 ммоль) и сухого CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °C добавляли трифторуксусный ангидрид (248 мг, 1,18 ммоль). После завершения добавления раствору позволяли прогреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл × 2), водой (5 мл), солевым раствором (3 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси двух соединений (120 мг, выход 56%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ТСХ указанного в заголовке соединения: (петролейный эфир : этилацетат=5 : 1), R_f=0,4.

Стадия D: *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат. Метоксид натрия (34 мг, 0,63 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)(2.2.2-трифторацетил)карбамата (60 мг, 0,18 ммоль) и *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (60 мг, 0,25 ммоль) в метаноле (4 мл) при 0 °C (лед/вода) и перемешивали в течение 3 часов при 0 °C. Реакционную смесь разводили этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 70%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ТСХ указанного в заголовке соединения: (петролейный эфир : этилацетат=5 : 1), R_f=0,4.

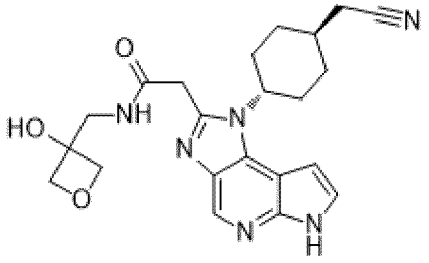
Стадия E: 4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбонитрил. К раствору *трет*-бутил-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (90 мг, 0,38 ммоль) добавляли HCl (4 М в EtOAc, 0,48 мл) и этилацетата (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 96%) в виде

белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ТСХ указанного в заголовке соединения: (дихлорметан : метанол=10 : 1), Rf=0,4.

Стадия F: *N*-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид. Раствор 4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбонитрила (50 мг, 0,29 ммоль), натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 104 мг, 0,290 ммоль), PyBrOP (162 мг, 0,348 ммоль) и DIPEA (112 мг, 0,869 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои объединяли и сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{29}N_7O$, 455,24; полученное m/z, 456,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,57 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,45-8,34 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,59-2,56 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 3H), 2,12-1,91 (м, 10H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,50-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 24:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид

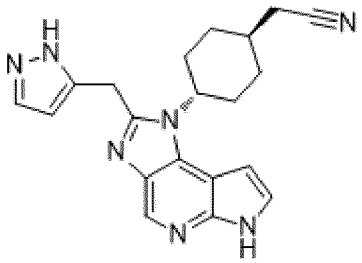


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-

1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 3-(аминометил)оксетан-3-ола (86,0 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-MeOH от 25% до 55%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_3$, 422,21; полученное m/z, 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,73-6,69 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 4,42-4,35 (м, 4H), 4,06 (уш. с, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,08-1,93 (м, 5H), 1,45-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 25:

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1*H*-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: *N*-(4-(((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)амино)-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(1*H*-пиразол-5-ил)ацетамид. HATU (696 мг, 1,83 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 2, 500 мг, 1,22 ммоль), 2-(1*H*-пиразол-5-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (238 мг, 1,46 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 6,5 ммоль) и DMF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали три раза CH_2Cl_2 (50 мл ×

3). Органические слои объединяли, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 90%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{27}N_7O_3S$, 517,60; полученное m/z, 518,1 $[M+H]^+$.

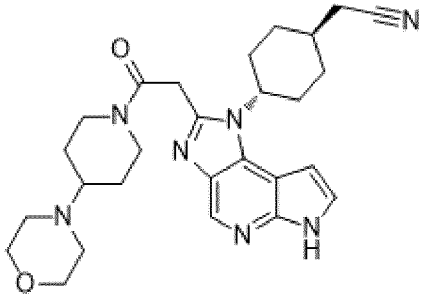
Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((1*H*-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор *N*-(4-(((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)амино)-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(1*H*-пиразол-5-ил)ацетамида (350 мг, 0,676 ммоль) и НОАс (20 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали хлорметаном (50 мл × 2). Органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 68%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{25}N_7O_2S$, 499,59; полученное m/z, 499,9 $[M+H]^+$.

Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((1*H*-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (63,6 мг, выход 29%) получали с применением условий, аналогичных примеру 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-((1*H*-пиразол-5-ил)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (300 мг, 0,600 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Очистку проводили путем препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: колонка Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония, об./об.)-ACN от 20% до 50%, об./об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}N_7$, 359,19; полученное m/z, 360,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,80 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,42 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 6,64 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,13-5,93 (м,

2H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,55-2,48 (м, 2H), 2,33-2,15 (м, 2H), 2,03-1,82 (м, 3H), 1,71-1,53 (м, 2H), 1,5-1, 18 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 26:

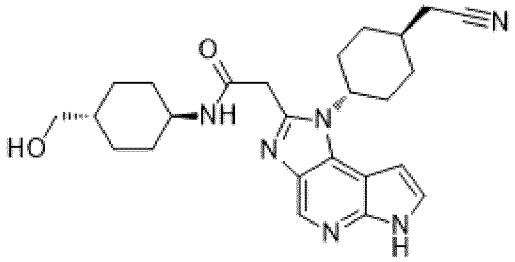
2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-(пиперидин-4-ил)морфолин (94,8 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Boston Green ODS 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% HCl)-ACN от 0% до 30%, об./об.), а затем посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 10% до 40%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{35}N_7O_2$, 489,29; полученное m/z, 490,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,85 (уш. с, 1H), 8,51-8,47 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 4,42-4,29 (м, 2H), 4,25 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,07 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 3H), 2,47-2,41 (м, 5H), 2,07-1,90 (м, 6H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,42-1,27 (м, 3H), 1,27-1,13 (м, 1H).

Синтез и описание свойств примера 27:

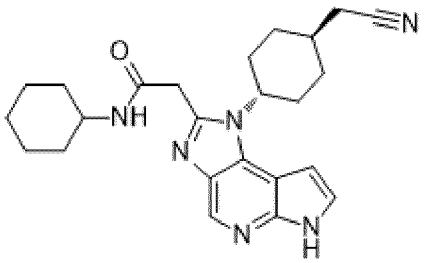
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), ((*1r,4r*)-4-аминоциклогексил)метанола (71,9 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 13% до 43% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (32,7 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; полученное m/z, 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87-11,76 (м, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 8,25-8,14 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 4,55-4,24 (м, 3H), 3,93 (уш. с, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 2H), 2,08-1,88 (м, 4H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,44-1,10 (м, 5H), 0,98-0,78 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 28:

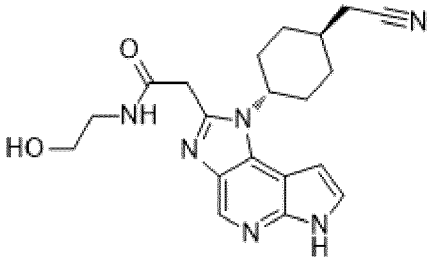
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-циклогексилацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), циклогексиламин (55,2 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 12% до 42% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (37,5 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O$, 418,25; полученное m/z, 419,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,55 (уш. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,56-8,47 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 6,93 (уш. с, 1H), 4,64 (уш. с, 1H), 4,29 (с, 2H), 2,61 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,14-1,95 (м, 4H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,49-1,35 (м, 2H), 1,34-1,07 (м, 7H).

Синтез и описание свойств примера 29:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидроксиэтил)ацетамид

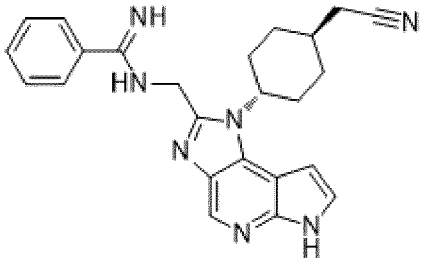


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата

(промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835), 2-аминоэтанола (51,0 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем использовали колонку DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 14% до 44%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_6O_2$, 380,20; полученное m/z, 381,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,85 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 4,79-4,72 (м, 1H), 4,56-4,45 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,27 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 5H), 1,46-1,33 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 30:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид



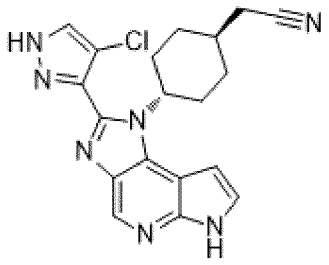
Стадия А: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 49 мг, 0,11 ммоль), бензимидамид (42 мг, 0,27 ммоль), K_2CO_3 (85 мг, 0,62 ммоль) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. ЖХМС показала, что осталось небольшое количество 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила, поэтому добавили больше бензимидамида (16 мг), K_2CO_3 (45 мг, 0,33

ммоль) и DMF (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После фильтрации твердого вещества фильтрат концентрировали досуха. Остаток фильтрата очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 86%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}N_7O_2S$, 551,21; полученное m/z, 552,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид. Смесь *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензимидамида (50 мг, 0,091 ммоль), 1 М NaOH (0,20 мл, 0,20 ммоль), MeOH (0,7 мл) и ТГФ (0,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением прозрачного масла. Материал растворяли в EtOAc и промывали водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc (x 4). Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (29 мг, выход 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}N_7$, 411,22; полученное m/z, 412,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=9,77 (уш. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,70 (уш. д, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,57-7,44 (м, 3H), 7,41 (уш. с, 1H), 6,74 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 5,08 (уш. с, 2H), 4,91-4,77 (м, 1H), 2,58-2,45 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,16 (уш. д, *J*=11,6 Гц, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,59-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 31:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



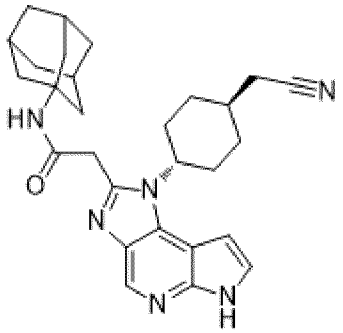
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1*H*-пиразол-3-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 165 мг, 0,375 ммоль) и 4-хлор-3-формилпиразол (91 мг, 0,70 ммоль) в виде твердых веществ. Далее добавляли DMSO (1,87 мл), MeOH (1,87 мл) и дистиллированную воду (1,0 мл). Впоследствии добавляли гидросульфит натрия (147 мг, 0,847 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок на 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 30 мл воды, что приводило к образованию осадка. Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем желтые твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в высоком вакууме в течение 1 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, выход 62,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{22}N_7O_2S$, 519,12; полученное m/z, 521,8 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали с применением условий, аналогичных таковым в примере 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1*H*-пиразол-3-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (122 мг, 0,24 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида и очищали посредством щелочной ВЭЖХ, используя колонку Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент 0-100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)), с образованием указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 31%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}ClN_7$, 379,13; полученное m/z, 381,9 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,12 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,78

(д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 2,68–2,47 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,25–1,94 (м, 6H), 1,41 (кв., *J*=12,6, 11,5 Гц, 2H).

Синтез и описание свойств примера 32:

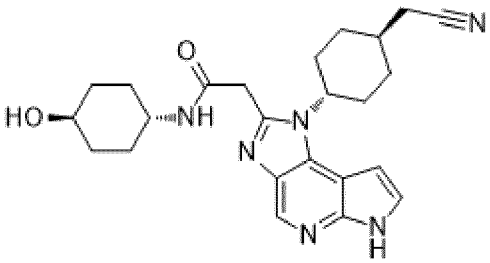
N-((3*R*,5*R*)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (3*s*,5*s*,7*s*)-адамантан-1-амина гидрохлорида (104 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 30% до 60%) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_6O$, 470,28; полученное m/z, 471,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,86 (уш. с, 1H), 7,47–7,44 (м, 1H), 6,71–6,88 (м, 1H), 4,51–4,37 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,61 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,38–2,31 (м, 1H), 2,04–1,92 (м, 15H), 1,64–1,59 (м, 6H), 1,47–1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 33:

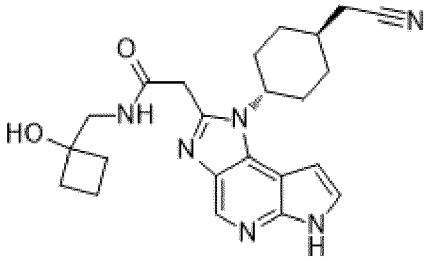
2-(1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((*1r*,*4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (*1r,4r*)-4-аминоциклогексанола (64,1 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь гасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (27,9 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; полученное m/z, 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,85 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,22-8,19 (м, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 6,71 (уш. с, 1H), 4,59 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,55-4,39 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,60 (д, *J*=5,7 Гц, 2H), 2,42-2,33 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 5H), 1,89-1,71 (м, 5H), 1,48-1,31 (м, 2H), 1,31-1,12 (м, 5H).

Синтез и описание свойств примера 34:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид

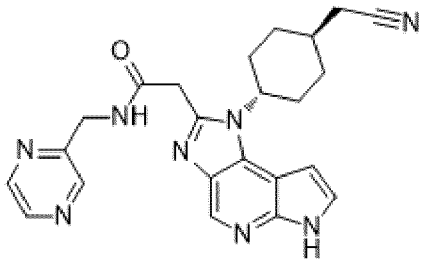


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 1-

(аминометил)циклобутанола (84,4 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего гасили 10 мл воды. Реакционную смесь очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 9% до 39%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,58 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 4,89 (уш. с, 1H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,27 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,45-2,31 (м, 2H), 2,10-1,88 (м, 9H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,54-1,35 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 35:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(пиразин-2-илметил)ацетамид

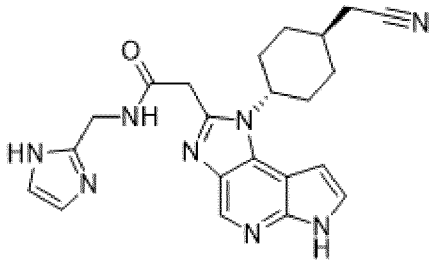


Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 4, 154 мг, 0,429 ммоль) в виде твердого вещества с последующим растворением в DMF (1,7 мл). Одной порцией добавляли PyBOP (352 мг, 0,676 ммоль), и сразу же образовывался канареечно-желтый цвет. Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли DIPEA (0,295 мл, 1,71 ммоль), а затем 2-аминометилпиразин (102 мг, 0,935 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение

2 дней. Реакционную смесь добавляли в воду (20 мл), что приводило к образованию осадка. Твердые вещества собирали фильтрованием. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc и CH_2Cl_2, органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мм (элюент=0-100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 6%) в виде рыхлого белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}N_8O$, 428,21; полученное m/z, 429,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,33 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,59 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,51-8,43 (м, 2H), 7,47-7,37 (м, 1H), 6,72 (м, *J*=3,5, 1,9 Гц, 1H), 4,73-4,53 (м, 3H), 4,10 (с, 2H), 2,53 (с, 2H), 2,41 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,26-2,12 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 3H), 1,57-1,37 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 36:

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид

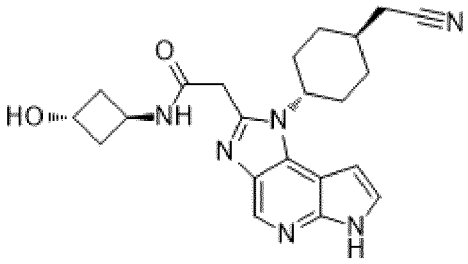


Во флакон для микроволновой обработки объемом 10 мл добавляли натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 4, 136 мг, 0,378 ммоль) в виде твердого вещества с последующим растворением в DMF (1,5 мл). Добавляли PyBOP (304 мг, 0,584 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли DIPEA (0,261 мл, 1,51 ммоль), затем (1*H*-имидазол-2-ил)метанамина дигидрохлорид (151 мг, 0,870 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь добавляли к насыщенному раствору $NaHCO_3$ (20 мл), в результате чего образовывался осадок. Твердые вещества собирали фильтрованием.

Твердые вещества растворяли в EtOAc и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и CH_2Cl_2, а органические фазы объединяли, сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью щелочной ВЭЖХ: колонка Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм ×30 мм, 5 мкм (элюент 0–100% водн. раствор NH_4OH/ACN (10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 4%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}N_8O$, 416,21; полученное m/z, 418,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,09–6,92 (м, 2H), 6,84 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,74–4,37 (м, 4H), 2,69–2,41 (м, 3H), 2,20–1,97 (м, 5H), 1,55–1,38 (м, 2H), 1,38–1,24 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 37:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((*1R,3R*)-3-гидроксициклобутил)ацетамид

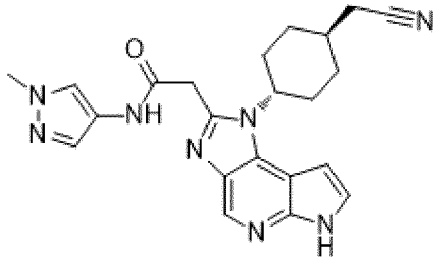


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (*1R,3R*)-3-аминоциклобутанола (72,7 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Далее добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды. Реакционную смесь очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 22% до 32%, об./об.) и посредством препаративной ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH=10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,83 (уш. с,

1H), 8,59 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,48–7,43 (м, 1H), 6,73–6,68 (м, 1H), 5,03 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,56–4,43 (м, 1H), 4,34–4,25 (м, 1H), 4,24–4,14 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,59 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,43–2,26 (м, 2H), 2,21–1,90 (м, 9H), 1,45–1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 38:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)ацетамид

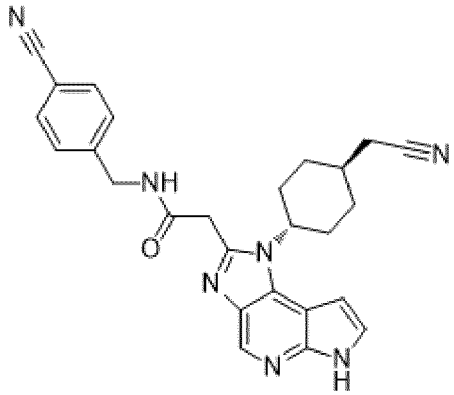


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и 1-метил-1-*H*-пиразол-4-амина (54,0 мг, 0,557 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,144 мл, 0,835 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. DMF удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (50–100% EtOAc/гептаны, затем 10% MeOH/ДХМ), а затем посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 мм × 30 мм (элюент 10–90% CH_3CN в воде, 0,1% TFA) с получением продукта в виде соли TFA. Этот материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и пропускали через колонку массой 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот SiliaBond) для удаления TFA с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{24}N_8O$, 416,21; полученное m/z, 417,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=12,77 (уш. с, 1H), 11,24 (уш. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29–7,20 (м, 1H), 6,74 (уш. с, 1H), 4,85–4,65 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,80–2,55 (м, 1H), 2,45 (д,

J=6,6 Гц, 2H), 2,32-1,98 (м, 6H), 1,62-1,44 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 39:

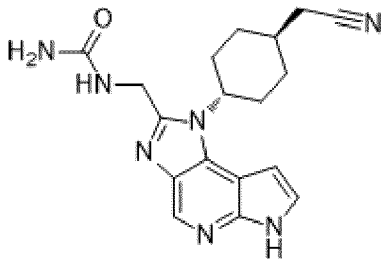
N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометилфенил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и 4-(аминометил)бензонитрила (73,6 мг, 0,557 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,144 мл, 0,835 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 87 ч. DMF удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии и обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Luna C_{18} 100 мм × 30 мм, 5 мкм (градиент подвижной фазы 5-95% ACN в H_2O (оба с 0,1% TFA), об./об.) с получением продукта в виде соли TFA. Этот материал растворяли в MeOH и пропускали через колонку массой 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот SiliaBond) для удаления TFA с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{25}N_7O$, 451,21; полученное m/z, 452,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,53 (с, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 1H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 3H), 4,18-4,12 (м, 1H), 2,54 (д, *J*=5,6 Гц, 4H), 2,13-1,98 (м, 6H), 1,48-1,32 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 40:

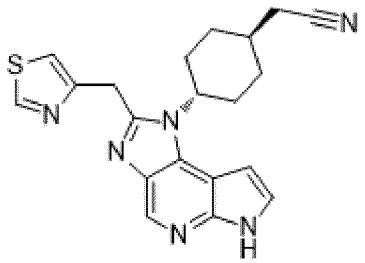
1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)мочевина



Цианат калия (141 мг, 1,74 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 200 мг, 0,580 ммоль), $NaHCO_3$ (49 мг, 0,58 ммоль), диоксана (3 мл) и воды (0,75 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 90 °C. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические экстракты выпаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 5% до 30% (об./об.) CH_3CN и водный раствор HCl (0,006 н.)). Чистые фракции собирали и летучие органические компоненты удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до достижения pH=7-8 и экстрагировали смесью CH_2Cl_2 и этилацетата (1 : 1) (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Продукт суспендировали в воде (10 мл), смесь замораживали с использованием сухого льда/ацетона и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{21}N_7O$, 351,18; полученное m/z, 352,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,65-6,57 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,66-4,51 (м, 3H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,08-1,87 (м, 5H), 1,48-1,33 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 41:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



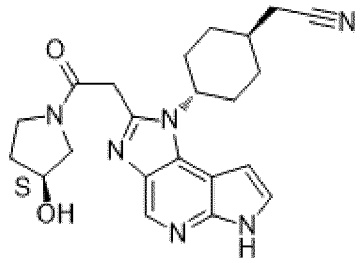
Стадия A: N-(4-(((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)амино)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-2-(тиазол-4-ил)ацетамид. HATU (2,12 г, 5,58 ммоль) добавляли к смеси, содержащей 2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 2, 1,14 г, 2,78 ммоль), 2-(тиазол-4-ил)уксусную кислоту (400 мг, 2,79 ммоль), DIPEA (722 мг, 5,59 ммоль) и DMF (10 мл) при 0 °C (лед/вода) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{26}N_6O_3S_2$, 534,65; полученное m/z, 534,9 [M+H]+.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Уксусную кислоту (5 мл) добавляли к *N*-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-2-(тиазол-4-ил)ацетамиду (500 мг, 0,935 ммоль) и выдерживали при 130 °C в течение 6 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл × 4). Объединенные экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{24}N_6O_2S_2$, 516,14; полученное m/z, 517,1 [M+H]+.

Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (85 мг, выход 27%) получали с применением условий, аналогичных примеру 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (180 мг, 0,348 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Указанное в заголовке соединение очищали посредством ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: CH_3CN в H_2O (0,05% раствор аммиака) от 20% до 50%, об./об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}N_6S$, 376,2; полученное m/z, 377,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,80 (с, 1H), 9,03 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,68-6,62 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 3H), 2,55-2,51 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,37-1,20 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 42:

2-((1*S*,4*r*)-4-(2-(2-((*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

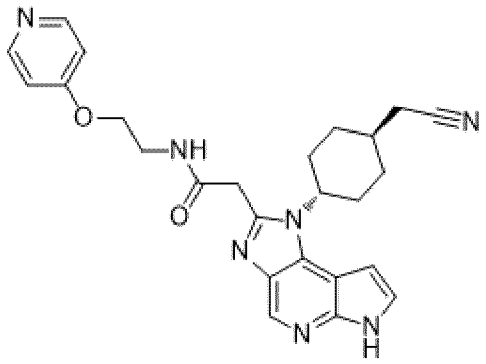


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (*S*)-пирролидин-3-ола (48,5 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Далее добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили 10

мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 10 мл). Водный слой очищали с помощью препаративной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% HCl)-ACN от 5% до 35%, об./об.), а органический слой очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ с использованием смеси Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% HCl)-ACN от 11% до 41%, об./об.). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и снова очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония, об./об.)-ACN от 14% до 44%, об./об.). Наконец, указанное в заголовке соединение дополнительно очищали посредством препаративной ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH=10/1) с получением требуемого соединения (10 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,2; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 5,13-4,96 (м, 1H), 4,47-4,25 (м, 2H), 4,21-4,16 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,78-3,60 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,42-2,25 (м, 2H), 2,11-1,72 (м, 8H), 1,45-1,28 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 43:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид

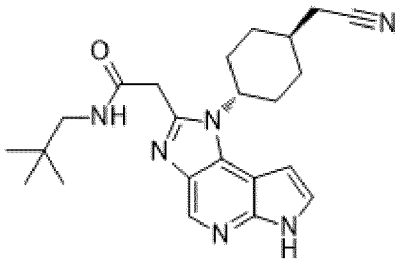


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 70 мг, 0,19 ммоль) и 2-(пиридин-4-илокси)этанамина (54 мг, 0,39 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (152 мг, 0,292 ммоль) и DIPEA (0,101 мл, 0,584 ммоль) и

перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток очищали посредством обращенно-фазной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Продукт растворяли в *н*-BuOH и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали смесью 1 : 1 *n*-BuOH и CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, а затем с помощью обращенно-фазной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения, которое оставалось неочищенным. Впоследствии указанное в заголовке соединение растворяли в *n*-BuOH и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью *n*-BuOH, а затем EtOAc. Экстракты сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}N_7O_2$, 457,2; полученное m/z, 458,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,52 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 7,48 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 6,81 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,51 (уш. с, 1H), 4,18 (т, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,67 (т, *J*=5,1 Гц, 2H), 2,53 (уш. с, 2H), 2,44 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,11-1,99 (м, 6H), 1,47-1,34 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 44:

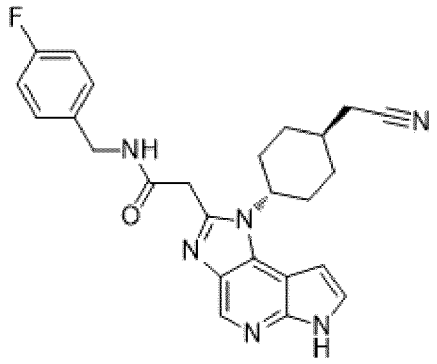
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-неопентилацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 2,2-диметилпропан-1-амина (48,5 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi C_{18} 250 мм × 21,2 мм, 4 мкм (элюент: от 15% до 45% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O$, 406,25; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 6,74-6,69 (м, 1H), 4,57-4,42 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,11-1,92 (м, 5H), 1,46-1,30 (м, 2H), 0,88 (с, 9H).

Синтез и описание свойств примера 45:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-фторбензил)ацетамид

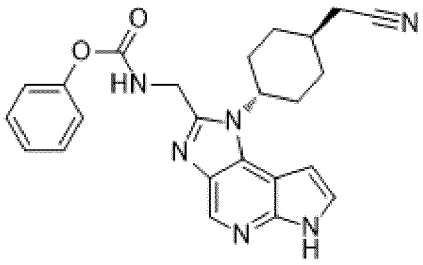


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и (4-фторфенил)метанамина (90 мг, 0,56 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,192 мл, 1,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 87 ч.

Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (силикагелевая колонка 12 г, 30-100% EtOAc в гептанах, затем 10% MeOH в ДХМ) и посредством обращенно-фазной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. Этот материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и помещали на колонку массой 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот SiliaBond) для удаления TFA с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{25}FN_6O$, 444,2; полученное m/z, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,70 (уш. с, 1H), 8,58 (уш. с, 1H), 8,33 (уш. с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 7,20 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 6,98-6,87 (м, 2H), 6,78-6,71 (м, 1H), 4,71 (уш. с, 1H), 4,42 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,11 (уш. с, 2H), 2,68-2,47 (м, 2H), 2,43 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,25-1,82 (м, 5H), 1,58-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 46:

фенил-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат

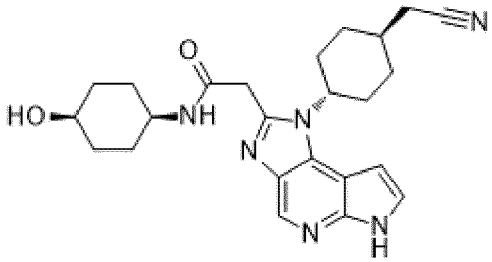


Раствор, состоящий из 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 300 мг, 0,870 ммоль), триэтиламина (440 мг, 4,35 ммоль), фенилкарбонхлоридата (136 мг, 0,870 ммоль) и CH_2Cl_2 (6 мл) перемешивали при 10 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки

Boston Green 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_6O_2$, 428,2; полученное m/z, 429,2 $[M+H]+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,90 (с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,49 (т, *J*=5,6 Гц, 1Н), 7,48 (т, *J*=2,8 Гц, 1Н), 7,43-7,35 (м, 2Н), 7,25-7,18 (м, 1Н), 7,11 (д, *J*=7,6 Гц, 2Н), 6,76-6,70 (м, 1Н), 4,70 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 4,64-4,51 (м, 1Н), 2,59 (д, *J*=6,4 Гц, 2Н), 2,43-2,31 (м, 2Н), 2,06-1,92 (м, 5Н), 1,48-1,33 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 47:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид

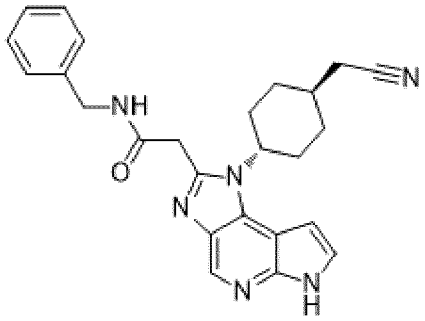


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (1*S*,4*S*)-4-аминоциклогексанола (64,1 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 11% до 41% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,2; полученное m/z, 435,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,82 (уш. с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,28-8,18 (м, 1Н), 7,41-7,46 (м, 1Н), 6,71-6,65 (м, 1Н),

4,43-4,40 (м, 1H), 3,96-3,54 (м, 2H), 3,70-3,54 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 3H), 2,40-2,25 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 5H), 1,67-1,54 (м, 4H), 1,52-1,42 (м, 4H), 1,41-1,28 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 48:

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



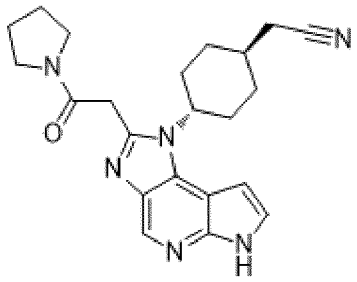
Стадия A: N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид. Смесь этил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 65 мг, 0,13 ммоль), фенилметанамина (133 мг, 1,24 ммоль) и NH_4NO_3 (26 мг, 0,33 ммоль) выдерживали при 65 °C в течение 25 ч. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20-100% EtOAc в гептанах, затем 10% MeOH в CH_2Cl_2) с образованием указанного в заголовке соединения (67 мг, 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{30}N_6O_3S$, 566,2; полученное m/z, 567,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,80 (с, 1H), 8,25-8,20 (м, 2H), 7,85 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 7,28-7,16 (м, 5H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,41 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,41 (д, *J*=6,57 Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 2,05 (с, 2H), 1,98 (уш. с, 2H), 1,81 (уш. с, 2H), 1,51-1,38 (м, 2H).

Стадия B: N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид. Раствор N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамида (75

мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали 3 н. NaOH (0,10 мл, 0,30 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. После удаления растворителей в вакууме остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. Этот материал растворяли в MeOH и пропускали через колонку StratoSpheres SPE PL-HCO3 MP-Resin (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот) для удаления TFA с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 56%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{26}N_6O$, 426,2; полученное m/z, 427,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,25 (уш. с, 1H), 8,60 (уш. с, 1H), 8,00 (уш. с, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,30-7,17 (м, 5H), 6,73 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,47 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 2,54 (уш. с, 2H), 2,42 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,21-2,12 (м, 2H), 2,12-1,94 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 2H), 1,56-1,37 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 49:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

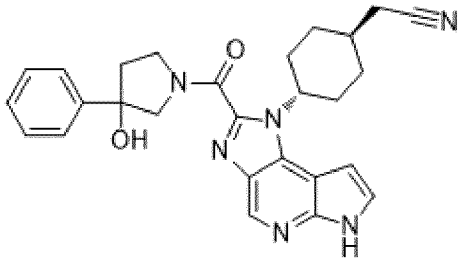


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (130 мг, 0,362 ммоль) и пирролодина (17 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли PyBOP (288 мг, 0,553 ммоль) и DIPEA (0,125 мл, 0,724 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. После удаления DMF в вакууме остаток очищали посредством обращенно-фазной ВЭЖХ с получением фракций, содержащих указанное в заголовке соединение. Эти фракции растворяли в *n*-BuOH. К этому раствору добавляли $NaHCO_3$ (водный раствор), органический слой отделяли и водный слой

экстрагировали *n*-BuOH (2x) и EtOAc (1x). Органические экстракты сушили, фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,2; полученное m/z, 391,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,53 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,49 (уш. с, 1H), 4,26-4,20 (м, 2H), 3,70 (т, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,47 (т, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,65-2,48 (м, 4H), 2,16-1,88 (м, 9H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 50:

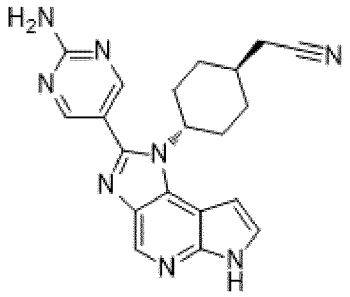
2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Этил-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 6, 100 мг, 0,203 ммоль) смешивали с 3-фенилпирролин-3-олом (166 мг, 1,01 ммоль) и нагревали при 80 °C. Через 3 часа реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в смеси MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) и выдерживали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O (10 мл/10 мл). Органический слой концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{28}N_6O_2$, 468,2; полученное m/z, 469,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,82-12,41 (м, 1H), 8,74 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,73-7,32 (м, 6H), 6,98-6,68 (м, 1H), 5,18-4,89 (м, 1H), 4,46-3,77 (м, 4H), 2,59-1,89 (м, 12H), 1,59-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 51:

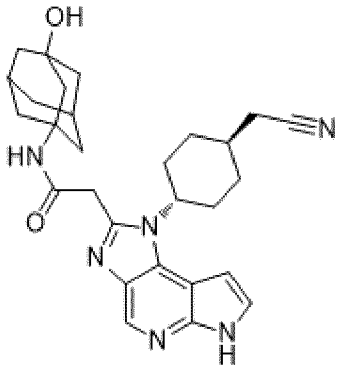
2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 220 г, 0,501 ммоль), 2-аминопиримидин-5-карбальдегида (185 мг, 1,50 ммоль), дитионита натрия (261 мг, 1,50 ммоль) DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) выдерживали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл), что приводило к образованию осадка, и выполняли фильтрацию для сбора осадка. Полученный осадок перекристаллизовали из 10% ацетона/CH_2Cl_2 с образованием неочищенного продукта (200 мг). Этот материал растворяли в смеси MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) и выдерживали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O (10 мл/10 мл). Органический слой концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 21%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}N_8$, 372,2; полученное m/z, 373,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,96 (с, 1H), 8,80-8,38 (м, 3H), 7,52 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 7,26-7,04 (м, 2H), 6,77 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,54-4,15 (м, 1H), 2,63-2,35 (м, 4H), 2,24-1,85 (м, 5H), 1,52-1,24 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 52:

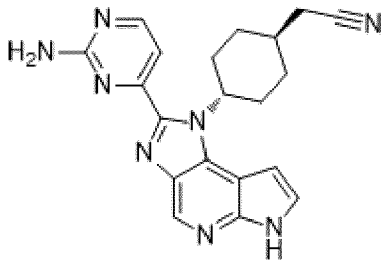
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (1S,3R,5R,7S)-3-аминоадамантан-1-ола гидрохлорида (113 мг, 0,557 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 22% до 32%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (30,1 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_6O_2$, 486,3; полученное m/z, 487,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,93 (уш. с, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,93 (уш. с, 2H), 2,61 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,12 (уш. с, 2H), 2,05-1,92 (м, 5H), 1,89-1,77 (м, 6H), 1,58-1,34 (м, 8H).

Синтез и описание свойств примера 53:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



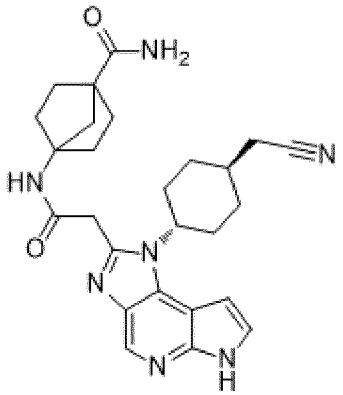
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-

ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 400 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтио)пиримидин-4-карбальдегида (463 мг, 3,00 ммоль), дитионита натрия (523 мг, 3,00 ммоль), DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) выдерживали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл), что приводило к образованию осадка, и выполняли фильтрацию для сбора осадка. Полученный осадок перекристаллизовали из 10% ацетона/CH_2Cl_2 с образованием неочищенного продукта (200 мг). Этот материал растворяли в смеси MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) и выдерживали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O (10 мл/10 мл). Органический слой концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 21%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,2; полученное m/z, 404,2 [M+H]+.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (100 мг, 0,248 ммоль) и 3-хлорбензопероксикислоты (85,5 мг, 0,496 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 3 ч. Впоследствии добавляли NH_4OH (5 М, 2 мл) и реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2/H_2O (5 мл/5 мл). Органический слой концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 11%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{20}N_8$, 372,2; полученное m/z, 373,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (с, 1H), 8,46 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 6,90 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,57-5,38 (м, 1H), 2,77-2,58 (м, 2H), 2,53 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,22-2,04 (м, 5H), 1,59-1,39 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 54:

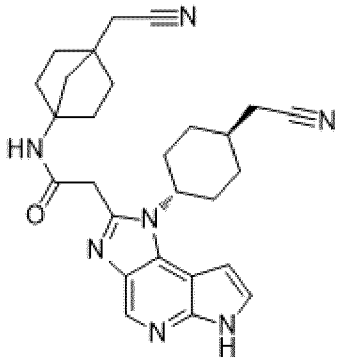
4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамида гидрохлорида (106 мг, 0,557 ммоль) и DIPEA (0,291 мл, 1,67 ммоль) в сухом DMF (5 мл) добавляли PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь гасили 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органическую и водную фазы концентрировали с образованием неочищенного остатка, который очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 × 30 мм × 5 мкм (элюент: от 14% до 44% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (36,3 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{31}N_7O_2$, 473,3; полученное m/z, 474,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,83 (уш. с, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,07 (уш. с, 1H), 6,79 (уш. с, 1H), 6,70 (уш. с, 1H), 4,45 (уш. с, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,09-1,91 (м, 5H), 1,91-1,74 (м, 6H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 55:

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



Стадия A: диметилциклопентан-1,3-дикарбоксилат. Раствор циклопентан-1,3-дикарбоновой кислоты (70,0 г, 443 ммоль) и безводного метанола (300 мл) охлаждали до 0 °C на бане с ледяной водой. По каплям добавляли концентрированную серную кислоту (14 мл), поддерживая температуру < 15 °C. После добавления реакционную смесь нагревали до 90 °C и перемешивали в течение ночи. Полученную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали MTBE (500 мл) и H_2O (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали MTBE (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (72,5 г, 88%) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,65 (с, 6H), 2,84-2,72 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H).

Стадия B: диметилбицикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилат. н-бутиллитий (2,5 M в гексане, 419,0 мл, 1048 ммоль) медленно добавляли к раствору диизопропиламина (152 мл, 1090 ммоль) и безводного ТГФ (1000 мл) при -78 °C (сухой лед/ацетон) в атмосфере N_2. После этого реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 0 °C, после чего охлаждали до -78 °C. Через капельную воронку добавляли DMPU (404 мл, 3350 ммоль). Впоследствии через капельную воронку медленно добавляли раствор диметилциклопентан-1,3-дикарбоксилата (78,0 г, 419 ммоль) и безводного ТГФ (300 мл). Реакционную смесь нагревали до 0 °C и перемешивали в течение 30 минут, после чего охлаждали до -78 °C и обрабатывали раствором 1-бром-2-хлорэтана (59,0 мл, 712 ммоль) и безводного ТГФ (200 мл). Реакционной смеси позволяли медленно

прогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Впоследствии реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (400 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 × 300 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток фильтровали через слой силикагеля и промывали этилацетатом (2000 мл). Фильтрат концентрировали досуха, а остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 30 : 1 до 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (48,5 г, 54%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,69 (с, 6H), 2,08–1,99 (м, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,73–1,63 (м, 4H).

Стадия C: 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота. Раствор гидроксида натрия (5,145 г, 128,6 ммоль) в метаноле (80 мл) медленно добавляли к раствору диметилбицикло[2.2.1]гептан-1,4-дикарбоксилата (27,3 г, 129 ммоль) и ТГФ (700 мл) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, а остаток растирали с MTBE (15 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали MTBE (5 мл) и растворяли в 100 мл H_2O. Раствор подкисляли 2 М HCl до достижения pH=4. Осадок собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (13,0 г, 51,0%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3 × 75 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением второй фракции указанного в заголовке соединения (8,0 г, 31%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,21 (уш. с, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,94–1,86 (м, 4H), 1,74 (с, 2H), 1,61–1,54 (м, 4H).

Стадия D: метил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат.

Дифенилфосфорилазид (17,1 мл, 78,6 ммоль) добавляли к раствору 4-(метоксикарбонил)бицикло [2.2.1]-гептан-1-карбоновой кислоты (13,0 г, 65,6 ммоль), DIPEA (22,8 мл, 131 ммоль) и безводного толуола (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры 50 °C и добавляли бензиловый спирт (13,6 мл, 131 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в MTBE (250 мл) и промывали H_2O (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали MTBE (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 10 : 1 до 5 : 1) с получением неочищенного продукта (28,5 г) в виде бледно-желтого масла. Продукт дополнительно очищали посредством препаративной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50 мм × 10 мкм (элюент: от 38% до 68% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли H_2O (80 мл), pH раствора доводили до pH=8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и полученный раствор экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (75 мл), сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (17,3 г, 85%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{21}NO_4$, 303,2; полученное m/z, 303,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (уш. с, 1H), 7,37-7,30 (м, 5H), 4,97 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 1,90-1,80 (м, 6H), 1,65-1,59 (м, 4H).

Стадия E: метил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат. Смесь метил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (17 г, 56 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (18,35 г, 84,06 ммоль), MeOH (200 мл) и влажного Pd/C (4 г, 10% масс., 50% H_2O) добавляли в круглодонную колбу объемом 500 мл с

водородным баллоном (13 фунтов/кв. дюйм) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Катализатор фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 20 : 1 до 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 79,5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,04 (уш. с, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,93-1,78 (м, 4H), 1,77 (с, 2H), 1,63-1,53 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадия F: 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота. К раствору метил-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (5,0 г, 19 ммоль), ТГФ (40 мл) и MeOH (20 мл) добавляли водный гидроксид натрия (1,0 М, 46,4 мл, 46,4 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разбавляли H_2O (20 мл), подкисляли до pH=4-5 с помощью 2 М HCl с получением осадка. Осадок растворяли в 150 мл этилацетата, промывали солевым раствором (45 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,74 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,06 (уш. с, 1H), 7,00 (уш. с, 1H), 1,87-1,73 (м, 6H), 1,58-1,50 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадия G: *трет*-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]-гептан-1-ил)карбамат. Раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1,0 М, 37,1 мл, 37,1 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (4,74 г, 18,6 ммоль) и безводного ТГФ (50 мл) при 0 °C в атмосфере азота. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси медленно добавляли воду (30 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха, осадок разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали H_2O (15

мл) и солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 2 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат, 2 : 1), $R_{f=}0,5$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 6,88 (уш. с, 1H), 4,38 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,36 (*d*, J=5,4 Гц, 2H), 1,73 (уш. с, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H), 1,42 (с, 2H), 1,39-1,33 (м, 9H), 1,25-1,16 (м, 2H).

Стадия H: (4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфонат. Пиридин (2,7 мл, 33 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамата (2,0 г, 8,3 ммоль) и безводного CH_2Cl_2 (30 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °C и добавляли метансульфонилхлорид (2,0 мл, 25,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат, градиентное элюирование от 5 : 1 до 1 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат, 1 : 1), R_f=0,85. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4,73 (уш. с, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 6H), 1,53-1,34 (м, 11H).

Стадия I: *трет*-бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат. К раствору (4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилметансульфоната (2,58 г, 8,07 ммоль) и DMSO (25 мл) добавляли цианид натрия (1,20 г, 24,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат 5 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 7,00 (уш. с, 1H), 2,67 (с, 2H), 1,82 (уш. с, 2H), 1,69-1,52 (м, 6H), 1,47-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

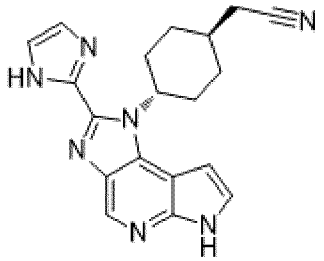
Стадия J: 2-(4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетонитрила гидрохлорид. К суспензии *трет*-бутил-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]-гептан-1-ил)карбамата (850 мг, 3,40 ммоль) и этилацетата (2 мл) при 0 °C добавляли раствор HCl в этилацетате (4,0 М, 10 мл, 40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растирали с MTBE (5 мл) и суспензию отделяли посредством фильтрации. Фильтровальный осадок промывали MTBE (1 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{14}N_2$ 150,12, полученное m/z, 151,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (уш. с., 3H), 2,78 (с, 2H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 4H), 1,60 (с, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H).

Стадия K: *N*-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид. К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-(4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетонитрила гидрохлорида (138 мг, 0,918 ммоль) и DIPEA (0,291 мл, 1,67 ммоль) в сухом DMF (6 мл) добавляли PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь гасили 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 23% до 33% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3) и препаративной ТСХ (дихлорметан: метанол=15 : 1) с

получением указанного в заголовке соединения (36,6 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}N_7O$, 469,3; полученное m/z, 470,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,47 (уш. с, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,61-2,50 (м, 4H), 2,18-1,98 (м, 7H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,82 (с, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 56:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия А. 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 215 мг, 0,489 ммоль) и имидазол-2-карбоксальдегид (123 мг, 1,25 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (2,4 мл), MeOH (2,4 мл) и дистиллированную воду (1,2 мл), что приводило к получению желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (282 мг, 1,62 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок на 2 ч. Реакционную смесь фильтровали для сбора твердых частиц, которые анализировали, и оказалось, что они содержат продукт и основную примесь. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 20%) в виде желто-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,2; полученное m/z, 486,2 $[M+H]^+$.

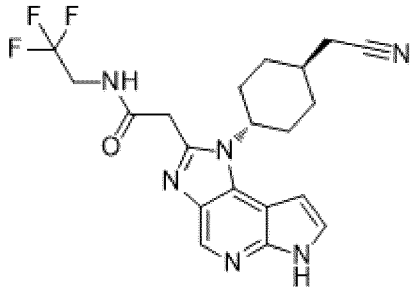
Стадия В: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получали с применением условий, аналогичных примеру 1 (стадия B), используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (215 мг, 0,49 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент=0-5% 2 н. NH_3 в MeOH/EA, 12 объемов клонки) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 45%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,2; полученное m/z, 346,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13,20 (с, 1H), 12,00 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,53 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,40-7,18 (м, 2H), 6,81 (дд, *J*=3,6, 1,9 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 2,62 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,58-2,43 (м, 2H), 2,14-1,91 (м, 5H), 1,49-1,31 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 57:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид

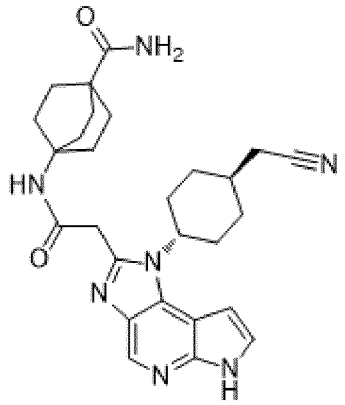


PyBrOP (311 мг, 0,670 ммоль) добавляли в раствор с температурой 0 °C (лед/вода), состоящий из натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,560 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламина (55 мг, 0,56 ммоль), *N*,*N*-диизопропилэтиламина (144 мг, 1,11 ммоль) и диметилформамида (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи с постепенным нагреванием до комнатной температуры, после чего гасили H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали досуха при пониженном давлении, очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением чистого продукта. Продукт лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде (14 мг, 6%) белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): R_T=3,55 мин, масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}F_3N_6O$: 418,17, полученное m/z, 419,1 $[M+H]^+$. Аналитическую обращенно-фазную ЖХ-МС выполняли с использованием колонки Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм со скоростью потока 0,8 мл/мин, элюируя градиентом от 0% до 85% ацетонитрила, содержащего 0,05% TFA (растворитель B), и водой, содержащей 0,1% TFA (растворитель A). Состав элюента выдерживали на 100% A в течение 1 минуты, после чего увеличивали до 60% B в течение 4 минут. Содержание растворителя B в элюенте дополнительно повышали до 85% в течение 2,5 минуты, после чего возвращали к 100% A в течение 2 минут. Общее время анализа составляло 10 минут. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,86 (уш. с, 1H), 9,03-8,95 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 2H), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,11-1,91 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 58:

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид



Стадия A: *трет*-бутил-(4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил)карбамат. Оксалилхлорид (0,61 мл, 7,2 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-((*трет*-

бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (1,3 г, 4,8 моль) и безводного CH_2Cl_2 (30 мл) при 0 °C. Впоследствии добавляли 4 капли DMF и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при температуре 0 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия B: *трет*-бутил-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат. *Трет*-бутил-(4-(хлоркарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (1,36 г, 4,73 ммоль) и безводный CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли в трехгорлую колбу объемом 100 мл и охлаждали до 0 °C (лед/вода). Газ аммиака барботировали через реакционную смесь в течение 25 минут и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре, после чего разбавляли водой (20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (25 мл), солевым раствором (25 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 20%), которое использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,89 (уш. с., 1H), 6,66 (уш. с., 1H), 6,36 (уш. с, 1H), 1,73-1,59 (м, 12H), 1,32 (с, 9H).

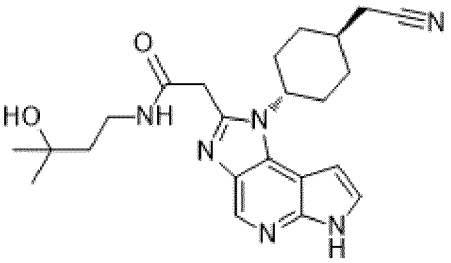
Стадия C: 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамида гидрохлорид. К раствору *трет*-бутил-(4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата (260 мг, 0,969 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли HCl в этилацетате (4 M, 4 мл) при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в воде (5 мл) и промывали этилацетатом (5 мл × 2). Водную фазу концентрировали досуха и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 8,23 (уш. с, 3H), 7,05 (уш. с, 1H), 6,82 (уш. с, 1H), 1,71 (уш. с, 12H).

Стадия D: 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-

ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид. Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамида гидрохлорида (114 мг, 0,557 ммоль) и DIPEA (0,291 мл, 1,67 ммоль) в сухом DMF (5 мл) добавляли PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь гасили 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органическую и водную фазы концентрировали и полученный остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 × 30 мм × 5 мкм (элюент: от 14% до 44% (об./об.) MeOH и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (39,5 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{33}N_7O_2$, 487,3; полученное m/z, 488,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,83 (уш. с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,90 (уш. с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,94 (уш. с, 1H), 6,74-6,67 (м, 2H), 4,41 (уш. с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,63-2,57 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 2H), 2,08-1,91 (м, 5H), 1,90-1,78 (м, 6H), 1,78-1,66 (м, 6H), 1,44-1,32 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 59:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид

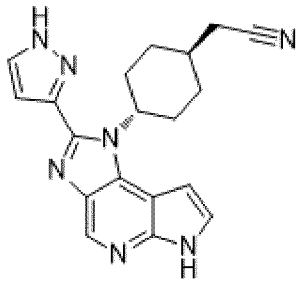


Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), 4-амино-2-метилбутан-2-ола (57,4 мг, 0,557 ммоль), PyBrOP (311 мг, 0,668 ммоль), DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 20 мл

воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 8% до 38% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (15,2 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,2; полученное m/z, 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,55 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,01–7,53 (м, 1H), 7,47–7,41 (м, 1H), 6,76–6,71 (м, 1H), 4,59–4,48 (м, 1H), 4,05–3,97 (м, 1H), 3,98 (уш. с, 2H), 3,27–3,18 (м, 2H), 2,59–2,56 (м, 2H), 2,42–2,32 (м, 2H), 2,08–1,97 (м, 5H), 1,65–1,57 (м, 2H), 1,51–1,37 (м, 2H), 1,16–1,10 (м, 6H).

Синтез и описание свойств примера 60:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



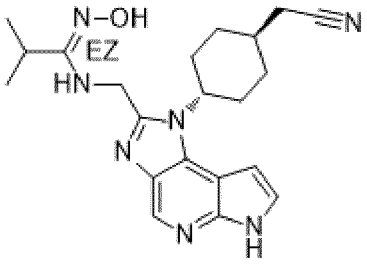
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 150 мг, 0,341 ммоль) и 1*H*-пиразол-3-карбальдегид (54 мг, 0,56 ммоль) в виде твердых веществ. добавляли DMSO (1,7 мл), MeOH (1,7 мл) и дистиллированную воду (0,9 мл) с получением желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (134 мг, 0,770 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый 100 °C нагревательный блок и нагревали в течение 3 ч. Флакон охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь добавляли к 50 мл воды при перемешивании.

Образовавшееся коричневое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в течение ночи. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 51% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,57; полученное m/z, 485,9 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (84 мг, 0,17 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-10% 2 н. NH_3 в MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 35% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,4; полученное m/z, 345,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,61 (с, 1H), 7,86 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,94 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,90 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,78-5,42 (м, 1H), 2,72-2,59 (м, 2H), 2,53 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,19-1,97 (м, 5H), 1,55-1,37 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 61:

EZ)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксиизобутиримидамид



Стадия A: изобутиральдегидоксим. Смесь изобутиральдегида (2,00 г, 27,7 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (5,78 г, 83,2 ммоль), ацетата натрия (6,83 г, 83,2 ммоль), этанола (100 мл) и воды (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 10 ч. EtOH удаляли при пониженном давлении и добавляли воду (20 мл). Смесь

экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,00 г, 83% выход, содержал 30% изомера). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H), 1,09 (д, *J*=7,2 Гц, 6H). Изомер: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,54 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 6H).

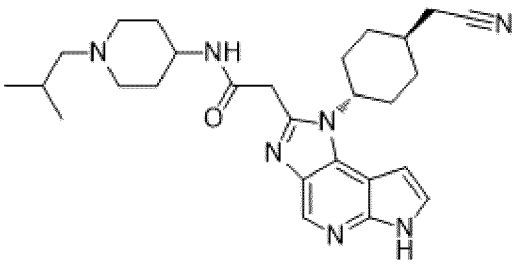
Стадия B: N-гидроксиизобутиримидоил хлорид. Смесь изобутиральдегидоксима (2,0 г, 23 ммоль), N-хлорсукцинимида (6,1 г, 46 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 10 °C в атмосфере N2. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Экстракт сушили безводным Na2SO4, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат в петролейном эфире, 0-15%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,0 г, 32%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,70 (с, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 1,21 (д, J=7,2 Гц, 6H).

Стадия C: (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксиизобутиримидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 200 мг, 0,580 ммоль), *N*-гидроксиизобутиримидоила хлорида (71 мг, 0,58 ммоль), триэтиламина (0,243 мл, 1,74 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 10 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток промывали ацетонитрилом (5 мл) путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 6%). Фильтрат очищали препаративной щелочной ВЭЖХ, используя колонку Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) и впоследствии препаративной кислой ВЭЖХ на колонке Phenomenex Gemini 150 мм × 25 mm, 10 мкм (элюент: от 5% до 35% (об./об.) CH_3CN и водный HCl (0,006 н.). Чистые фракции от второй очистки ВЭЖХ собирали, доводили до pH=7-8 насыщенным водным $NaHCO_3$ и летучие соединения удаляли при пониженном

давлении. Осажденное белое твердое вещество фильтровали, промывали водой (2 мл × 3) и лиофилизировали досуха с получением второй порции указанного в заголовке соединения (40 мг, 17% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,23; полученное m/z, 394,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1Н), 9,20 (уш. с, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 7,47 (д, *J*=3,2 Гц, 1Н), 6,72 (д, *J*=3,2 Гц, 1Н), 6,23 (т, *J*=5,6 Гц, 1Н), 4,74-4,59 (м, 3Н), 2,89-2,80 (м, 1Н), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,42-2,25 (м, 2Н), 2,07-1,87 (м, 5Н), 1,56-1,42 (м, 2Н), 1,00 (д, *J*=6,4 Гц, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 62:

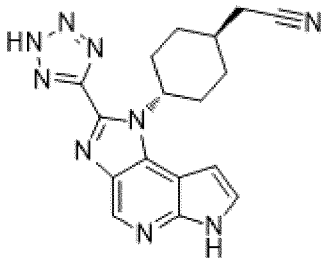
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(1-изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид



Смесь этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 300 мг, 0,59 ммоль) и 1-изобутилпиперидин-4-амина (976 мг, 5,93 ммоль) нагревали при 125 °С в микроволновой печи в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1,4-диоксан (2,37 мл) и 3 н. КОН (1,58 мл). Флакон нагревали при 80 °С в течение 2 ч в микроволновой печи, впоследствии очищали щелочной ВЭЖХ, используя колонку Xbridge Prep OBD C_{18} 50 мм × 100 мм, 5 мкм (элюент=0-100% водн. NH_4OH/ACN (10 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (111 мг, 39% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{37}N_7O$, 475,31; полученное m/z, 476,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,54 (с, 1Н), 7,49 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 6,86 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 4,54 (с, 1Н), 4,11-4,04 (м, 1Н), 3,75-3,64 (м, 1Н), 2,89 (д, *J*=11,8 Гц, 2Н), 2,63-2,54 (м, 3Н), 2,19-1,78 (м, 13Н), 1,69-1,44 (м, 4Н), 0,97-0,88 (м, 7Н).

Синтез и описание свойств примера 63:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2*H*-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



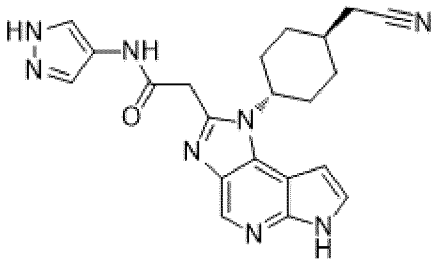
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(2*H*-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 200 мг, 0,455 ммоль) и 2*H*-тетразол-5-карбальдегид (97 мг, 0,998 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (2,2 мл), MeOH (2,2 мл) и дистиллированную воду (1,2 мл) с получением желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (285 мг, 1,64 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый 100 °C нагревательный блок на 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду, в результате чего образовывался осадок, который фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (199 мг, 89% выход) в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{21}N_9O_2S$, 487,15; полученное m/z, 488,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2*H*-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(2*H*-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (199 мг, 0,41 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, и остаток

очищали колоночной флэш-хроматографией (0-30% 2 н. NH_3 в MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 8% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{17}N_9$, 347,16; полученное m/z, 348,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,57 (с, 1H), 7,43 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,82 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 5,13-4,90 (м, 1H), 2,55-2,29 (м, 3H), 2,10-1,83 (м, 4H), 1,43-1,13 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 64:

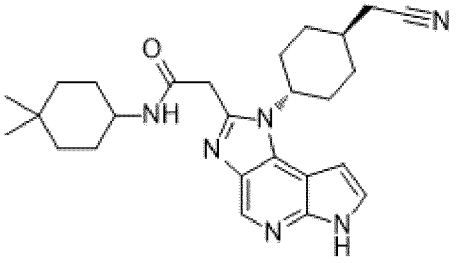
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-4-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и 1*H*-пиразол-4-амина (50,0 мг, 0,602 ммоль) в DMF (1,2 мл) добавляли PyBrOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,144 мл, 0,835 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. DMF удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и обращенно-фазной ВЭЖХ с получением продукта в виде соли с TFA. Этот материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и пропускали через колонку массой 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (картридж для твердофазной экстракции и поглощения кислот SiliaBond) для удаления TFA с получением указанного в заголовке соединения (37,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,19; полученное m/z, 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,55 (с, 1H), 7,92 (уш. с, 1H), 7,65 (уш. с, 1H), 7,48 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,83 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,26-4,20 (м, 1H), 2,63-2,43 (м, 4H), 2,17-2,00 (м, 6H), 1,44 (квар, *J*=11,8 Гц, 2H).

Синтез и описание свойств примера 65:

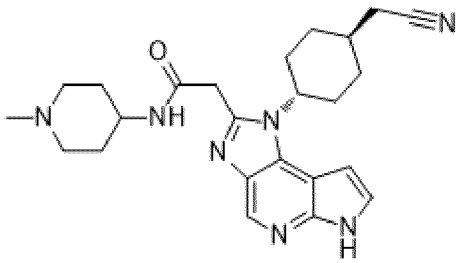
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 800 мг, 2,23 ммоль), 4,4-диметилциклогексанамина (283 мг, 2,23 ммоль) и DIPEA (575 мг, 4,45 ммоль) в безводном DMF (10 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. PyBrOP (1,25 г, 2,67 ммоль) добавляли при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 60 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 80 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: H_2O (0,05% NH_4HCO_3)-ACN от 28% до 58%, об./об.) и препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол=12 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 13% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O$, 446,28; полученное m/z, 447,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,83 (уш. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,21 (д, *J*=7,5 Гц, 1Н), 7,48-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 4,48 (уш. с, 1Н), 3,96 (с, 2Н), 3,57-3,45 (м, 1Н), 2,60 (д, *J*=5,8 Гц, 2Н), 2,43-2,27 (м, 2Н), 2,09-1,93 (м, 5Н), 1,67-1,58 (м, 2Н), 1,47-1,32 (м, 6Н), 1,28-1,16 (м, 2Н), 0,91(с, 3Н), 0,89 (с, 3Н).

Синтез и описание свойств примера 66:

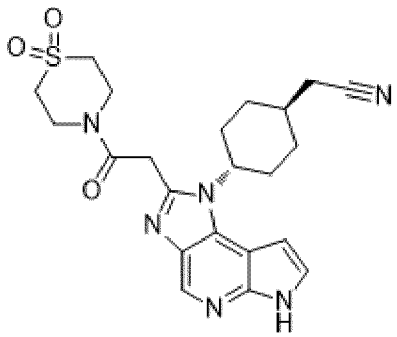
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (45 мг, 18% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, используя 1-метилпиперидин-4-амин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,26; полученное m/z, 434,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,15-11,52 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,39 (дд, *J*=3,5, 1,9 Гц, 1H), 6,73-6,57 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,98 (с, 2H),3,80-3,60 (м, 1H), 2,90-2,60 (м, 4H), 2,34 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,22-1,96 (м, 12H), 1,84-1,78 (м, 2H), 1,50-1,41 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 67:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

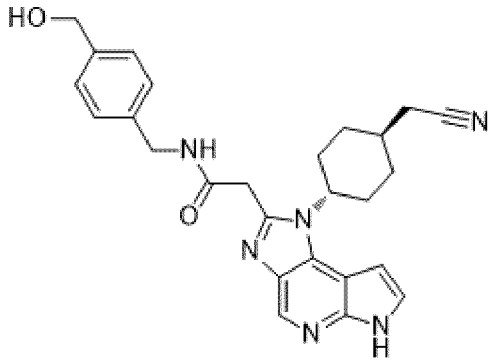


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и тиоморфолин 1,1-диоксида (63 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 19% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_3S$,

454,18; полученное m/z, 455,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,84 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,12 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,62 (уш. с, 1H), 4,22-4,07 (м, 5H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,23-2,09 (м, 6H), 1,60-1,47 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 68:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид

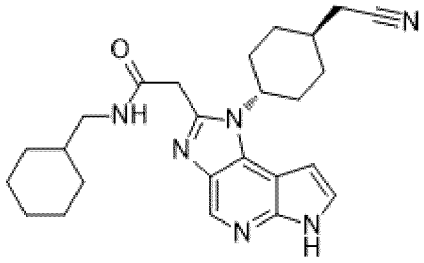


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и (4-(аминометил)фенил)метанола (76 мг, 0,56 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,144 мл, 0,835 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 87 ч. После удаления DMF in vacuo остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и обращенно-фазной ВЭЖХ с получением соединения в виде соли TFA. Материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2, помещали на колонку 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (SiliaBond твердофазный экстракционный картридж с поглощением кислот) для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 27% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{28}N_6O_2$, 456,23; полученное m/z, 457,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,77 (уш. с, 1H), 8,53 (уш. с, 1H), 7,84 (уш. с, 1H), 7,49 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 4H), 6,76 (уш. с, 1H), 4,92 (т, *J*=12,1 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,42 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 2,64-2,47 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,25-2,14 (м, 2H), 2,14-2,02 (м, 2H), 2,00-1,81 (м, 2H), 1,59-

1,44 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 69:

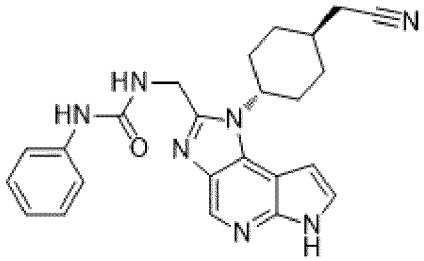
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(циклогексилметил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 1,00 г, 2,78 ммоль), циклогексилметанамина (315 мг, 2,78 ммоль), DIPEA (719 мг, 5,57 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (1,56 г, 3,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 10 мл воды и очищали препаративной щелочной ВЭЖХ, используя колонку Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 33% до 43%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (121 мг, 10% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}N_6O$, 432,26; полученное m/z, 433,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,28-8,21 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,73-6,67 (м, 1H), 4,54-4,42 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,10-1,92 (м, 5H), 1,74-1,56 (м, 5H), 1,46-1,29 (м, 3H), 1,25-1,06 (м, 3H), 0,95-0,82 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 70:

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина и ее трифторацетатная соль



Стадия A: *трет*-бутил((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 1,0 г, 2,3 ммоль), *трет*-бутил (2-оксоэтил)карбамата (0,82 г, 5,2 ммоль), гидросульфита натрия (1,2 г, 5,7 ммоль) в DMSO (3 мл), метаноле (10 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 15 ч при 100 °C в закрытом контейнере. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в воде и CH_2Cl_2. Объединенный органический слой промывали водой и водную фазу повторно экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; полученное m/z, 549,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил 2,2,2-трифторацетат. Раствор *трет*-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамата (72 мг, 0,13 ммоль) и CH_2Cl_2 (1 мл) обрабатывали TFA (0,10 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали in vacuo досуха с получением указанного в заголовке соединения (73 мг, 99% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}N_6O_2S$, 448,17; полученное m/z, 449,2 $[M+H]^+$.

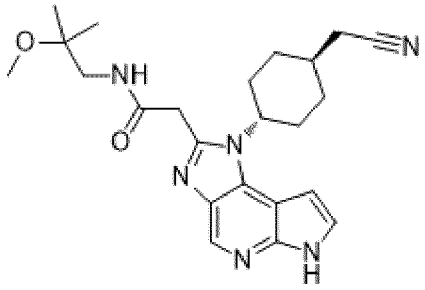
Стадия C: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-

2-ил)метил)-3-фенилмочевина. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (73 мг, 0,13 ммоль), триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль) и изоцианатобензола (60 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением соединения свободного основания, 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевины. Это свободное соединение очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли (50 мг, 68% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,70 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,25 (д, *J*=8,59 Гц, 2H), 7,13 (т, *J*=7,3 Гц, 2H), 6,91 (уш. т, *J*=6,6 Гц, 1H), 6,80 (уш. д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,76 (уш. с, 1H), 4,88-4,76 (м, 2H), 4,62 (уш. с, 1H), 2,34 (уш. д, *J*=5,1 Гц, 2H), 2,29-2,02 (м, 5H), 1,95 (уш. с, 2H), 1,48-1,31 (м, 2H).

Стадия D: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина. Раствор 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевины (50 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (0,8 мл) и MeOH (0,8 мл) обрабатывали 3 М NaOH (0,08 мл, 0,24 ммоль) при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (2-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; полученное m/z, 428,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,91 (уш. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (уш. с, 1H), 7,35 (уш. с, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,09 (уш. с, 2H), 6,88 (уш. с, 1H), 6,59 (уш. с, 1H), 4,87 (уш. с, 2H), 4,55 (уш. с, 1H), 2,39 (уш. с, 2H), 2,25 (уш. с, 2H), 2,11-1,75 (м, 5H), 1,43-1,28 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 71:

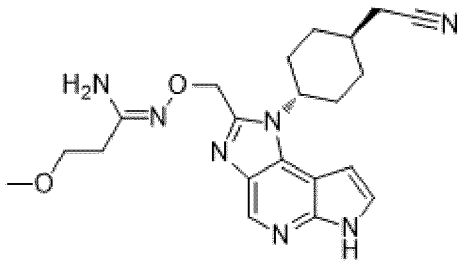
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 65 мг, 0,18 ммоль) и 2-метокси-2-метилпропан-1-амина (50 мг, 0,36 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 24% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; полученное m/z, 423,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,80 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,68 (уш. с, 1H), 3,35-3,32 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,29-2,04 (м, 6H), 1,63-1,44 (м, 2H), 1,20 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 72:

(*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



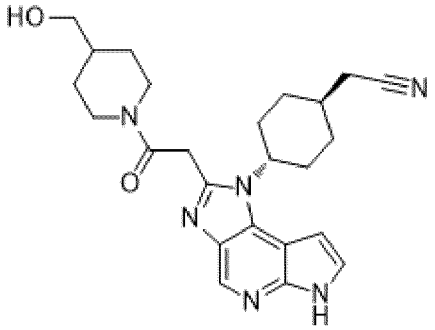
Стадия A: (*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 300 мг, 0,641 ммоль), *N*′-гидрокси-3-метоксипропанимидамида (227 мг, 1,92 ммоль), Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,21 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 10 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 100% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}N_7O_4S$, 549,22; полученное m/z, 550,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B, используя (*Z*)-*N*′-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид (1,6 г, 0,64 ммоль, чистота 22%) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 24% выход), которое сначала очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ : метанол=100 : 0-85 : 15), после чего очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 17% до 47% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,22; полученное m/z, 410,3 $[M+H]^+$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,5; полученное m/z, 410,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,81-4,66 (м, 1H), 3,45 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,58 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 2,43-2,27 (м, 2H), 2,17 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,10-1,89 (м, 5H), 1,49-1,33 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 73:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-

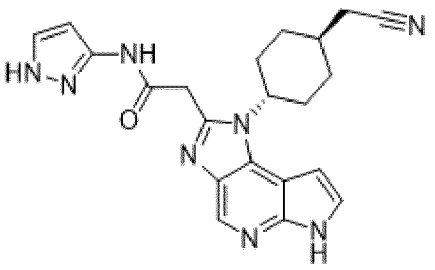
оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 65 мг, 0,18 ммоль) и пиперидин-4-илметанола (55 мг, 0,36 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 11% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,24; полученное m/z, 435,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,81 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 4,66-4,48 (м, 2H), 4,32 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 4,17 (уш. т, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,47 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,36-3,24 (м, 2H), 2,78 (д. квар, *J*=2,5, 12,6 Гц, 1H), 2,56 (д, *J*=5,6 Гц, 4H), 2,25-2,08 (м, 6H), 1,99-1,77 (м, 3H), 1,61-1,14 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 74:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-3-ил)ацетамид



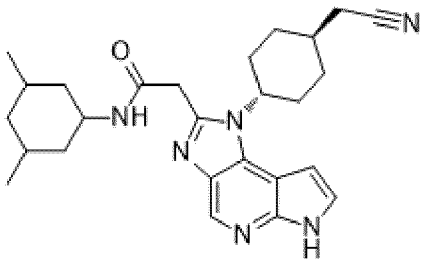
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-

(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-3-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение (383 мг, 70%) получали способом, аналогичным описанному в примере 1 (стадия A), с использованием 1*H*-пиразол-3-амина (465 мг, 5,48 ммоль) вместо 1-амино-2-метилпропан-2-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}N_8O_3S$, 542,2; полученное m/z, 543,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,36 (с, 1H), 11,36 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,96 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,13 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 6,44-6,41 (м, 1H), 5,41 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 2,56 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,23-2,13 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,41-1,32 (м, 2H).

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-3-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в примере 1 (стадия B), с использованием 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(1*H*-пиразол-3-ил)ацетамида (270 мг, 0,500 ммоль) вместо 2-(1-((1*r*,4*r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида и очищали посредством щелочной ВЭЖХ с применением колонки Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм, элюент 5% ACN/NH_4OH (водн.) (10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,5; полученное m/z, 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,35 (с, 1H), 11,85 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,58 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,47-6,39 (м, 1H), 4,64-4,46 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 2,57 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,45-2,26 (м, 2H), 2,08-1,88 (м, 5H), 1,39 (к, *J*=11,7 Гц, 2H).

Синтез и описание свойств примера 75:

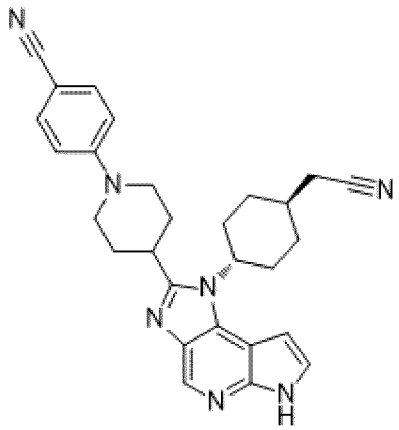
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (200 мг, 0,557 ммоль), 3,5-диметилциклогексанамина (промежуточное соединение 4, 70,8 мг, 0,557 ммоль) и DIPEA (144 мг, 1,11 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли PyBOP (311 мг, 0,668 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (4 × 80 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной щелочной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: ACN в воде (0,05% NH_4OH) от 40% до 70%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 32% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O$, 446,28; полученное m/z, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21-8,19 (м, 1H), 7,47-7,46 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,54-4,41 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,65-3,40 (м, 1H), 2,60 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,69-1,53 (м, 2H), 1,50-1,31 (м, 3H), 1,07-0,95 (м, 1H), 0,87 (т, *J*=6,0 Гц, 6H), 0,84-0,73 (м, 1H), 0,62-0,44 (м, 1H).

Синтез и описание свойств примера 76:

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



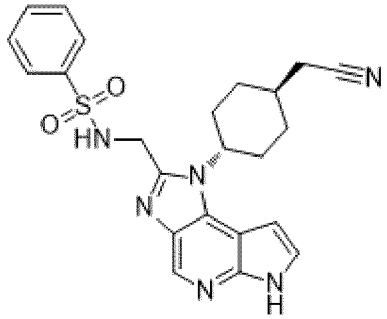
Стадия A: 4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 70 мг, 0,16 ммоль), 4-(4-формилпиперидин-1-ил)бензонитрила (69 мг, 0,32 ммоль), гидросульфита натрия (82 мг, 0,40 ммоль), DMSO (1 мл), метанола (1 мл) и воды (0,5 мл) в герметичной пробирке нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь экстрагировали EtOAc (3x) и CH_2Cl_2 (2x). Органические фазы объединяли, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 94% выход), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{33}N_7O_2S$, 603,24; полученное m/z, 604,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил. Реакционную смесь из 4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрила (90 мг, 0,15 ммоль), водного раствора 3 М NaOH (0,12 мл, 0,36 ммоль), пирролидина (0,050 мл, 0,60 ммоль), MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (3-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 22% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная

для $C_{28}H_{29}N_7$, 463,25; полученное m/z, 464,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=9,18 (уш. с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,39-7,36 (м, 1H), 6,94-6,91 (д, *J*=9,1 Гц, 2H), 6,72-6,70 (м, 1H), 4,39 (уш. с, 1H), 4,09-3,99 (м, 2H), 3,24-3,09 (м, 3H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,49 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,31-2,17 (м, 5H), 2,16-1,96 (м, 4H), 1,63-1,48 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 77:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид

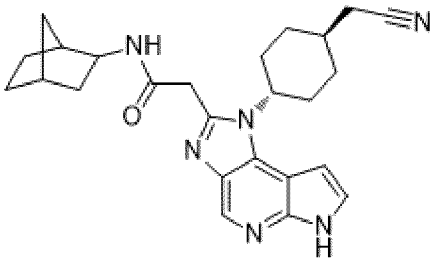


Бензолсульфонилхлорид (69,9 мг, 0,396 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,396 ммоль, чистота 91%), триэтиламина (0,276 мл, 1,98 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 30 минут при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол, 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 33% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{24}N_6O_2S$, 448,17; полученное m/z, 449,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,91 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (уш. с, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,71-7,56 (м, 3H), 7,48 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,60 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,42-2,24 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 78:

N-((1*S*,4*R*)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-

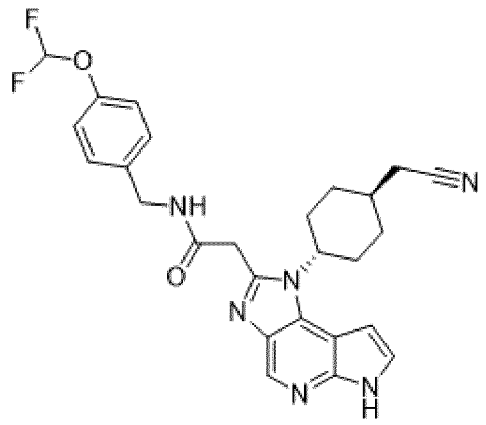
(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 100 мг, 0,278 ммоль) и (1*S*,4*R*)-бицикло[2.2.1]гептан-2-амина (82,2 мг, 0,557 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли PyBOP (217 мг, 0,417 ммоль) и DIPEA (0,192 мл, 1,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 50-100% EtOAc в гептанах и затем 10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной кислой ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением соли TFA. Материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и пропускали через 500 мг колонку SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate (SiliaBond твердофазный экстракционный картридж с поглощением кислот) для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 51% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}N_6O$, 430,25; полученное m/z, 431,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,90 (уш. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,61 (уш. с, 1H), 7,52 (уш. с, 1H), 6,76 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,74 (уш. с, 1H), 4,18-3,99 (м, 2H), 2,71-2,48 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 3H), 2,31-1,95 (м, 9H), 1,58-1,22 (м, 7H), 1,18-1,05 (м, 1H), 0,75 (тд, *J*=3,6, 13,0 Гц, 1H).

Синтез и описание свойств примера 79:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид



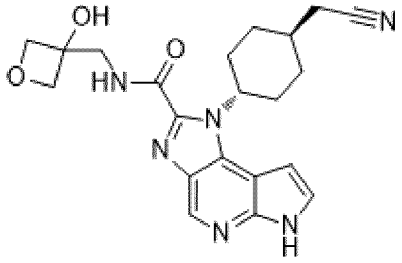
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение (90 мг, 71%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия A, используя промежуточное соединение 3 (100 мг, 0,200 ммоль) и *N*-(4-(дифторметокси)бензиламин (312 мг, 1,80 ммоль) вместо фенилметанамина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{30}F_2N_6O_4S$, 632,2; полученное m/z, 633,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение (53 мг, 75%) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия B, используя 2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид (90 мг, 0,14 ммоль) вместо N-бензил-2-(1-((*1R,4R*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамида. Очистку выполняли обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{26}F_2N_6O_2$, 492,21; полученное m/z, 493,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,53 (с, 1H), 7,47 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,82 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,44 (уш. с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 2,62-2,48 (м, 2H), 2,50 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,09-

1,97 (м, 5H), 1,44-1,28 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 80:

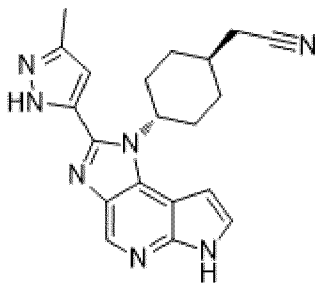
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (37 мг, 45% выход) получали, используя промежуточное соединение 6 и условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя 3-(аминометил)оксетан-3-ол вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O_3$, 408,19; полученное m/z, 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,40 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,36 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,72 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,03-5,53 (м, 1H), 5,33-5,06 (м, 1H), 4,62 (д, *J*=6,9 Гц, 2H), 4,55-4,38 (м, 2H), 3,86 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,66-2,42 (м, 2H), 2,35 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 5H), 1,51-1,32 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 81:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 214 мг, 0,487 ммоль) и 3-метил-1*H*-пиразол-5-карбальдегид (120

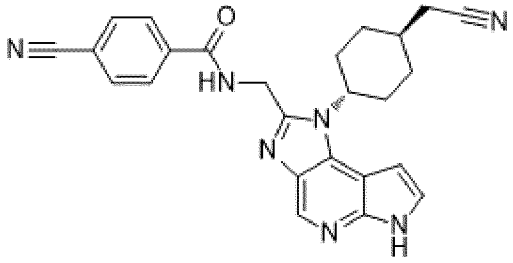
мг, 1,09 ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (2,2 мл), MeOH (2,2 мл) и дистиллированную воду (1,1 мл) с получением желтой смеси. Добавляли гидросульфит натрия (298 мг, 1,71 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый 100 °C нагревательный блок и нагревали в течение 3 ч. Флакон охлаждали до комнатной температуры и добавляли в воду при интенсивном перемешивании (75 мл), получив в результате смесь, напоминающую эмульсию. Смесь фильтровали через воронку с микропористым стеклянным фильтром для задержки всех твердых веществ. Осадок на фильтре промывали водой и сушили на открытом воздухе в течение ночи и впоследствии дополнительно сушили в высоком вакууме в течение 1 ч с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 97% выход), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{25}N_7O_2S$, 499,18; полученное m/z, 500,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,94 (с, 1H), 8,28-8,18 (м, 2H), 7,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 6,90 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,50-2,33 (м, 7H), 2,05 (дт, J=29,0, 12,9 Гц, 5H), 1,57-1,39 (м, 2H).

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (235 мг, 0,47 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-8% 2 н. NH_3-MeOH/EA, 10 об. колонки) с получением указанного в заголовке соединения (143 мг, 81%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}N_7$, 359,19; полученное m/z, 360,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13,03 (с, 1H), 11,91 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,50 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,82-6,72 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,90-5,57 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H),

2,56-2,41 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,13-1,98 (м, 3H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,42-1,26 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 82:

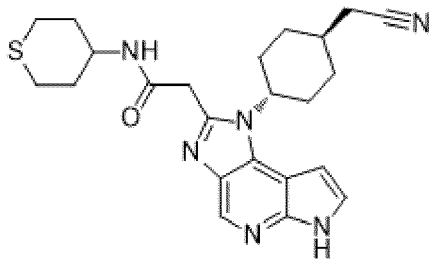
4-циано-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензамид



HATU (155 мг, 0,409 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,409 ммоль, чистота 94%), 4-цианобензойной кислоты (60,2 мг, 0,409 ммоль), DIEA (0,356 мл, 2,04 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 71% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,20; полученное m/z, 438,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,89 (с, 1H), 9,47 (т, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,98 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,47 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,93 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,69-4,56 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,06-1,84 (м, 5H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 83:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)ацетамид



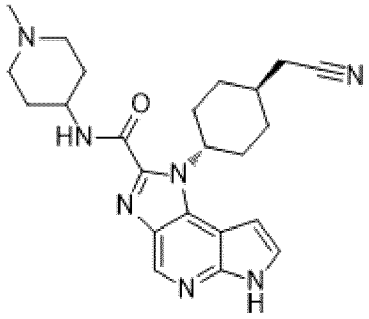
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия A, используя тетрагидро-2H-тиопиран-4-амин вместо фенилметанамина, с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 75% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_3S_2$, 576,20; полученное m/z, 577,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение (30 мг, 47% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид (85 мг, 0,15 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Очистку выполняли колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 2-10% MeOH в ДХМ) и впоследствии обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 5-95% CH_3CN в воде, с 0,1% TFA). Фракции концентрировали и растворяли в 10% MeOH в ДХМ, пропускали через 500 мг колонку SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6OS$, 436,20; полученное m/z, 437,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,35 (уш. с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,69 (уш. с, 1H), 7,50 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,79-6,73 (м, 1H), 4,69 (уш. с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,89-3,75 (м, 1H), 2,76-2,53 (м, 5H), 2,43 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,27-

1,98 (м, 7H), 1,90 (уш. с, 1H), 1,65-1,44 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 84:

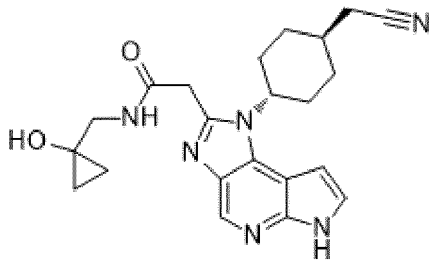
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (20 мг, 21% выход) получали, используя промежуточное соединение 6 и условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, используя 1-метилпиперидин-4-амин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{29}N_7O$, 419,24; полученное m/z, 420,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (с, 1H), 7,53 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,54-5,44 (м, 1H), 4,05-3,83 (м, 1H), 2,93 (д, *J*=11,8 Гц, 2H), 2,71-2,50 (м, 4H), 2,37-2,19 (м, 5H), 2,18-1,99 (м, 7H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,57-1,39 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 85:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид

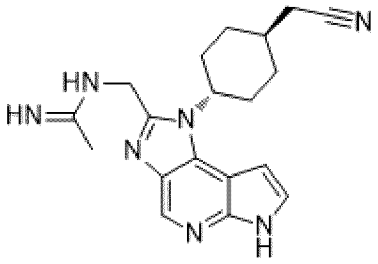


Раствор натрий 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 1-(аминометил)циклопропанола (72,7 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1

ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили 10 мл воды и очищали посредством препаративной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент : вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 5% до 35%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,53 (уш. с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03-7,93 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,29 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,55 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,45-2,31 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 5H), 1,50-1,37 (м, 2H), 0,62-0,55 (м, 2H), 0,55-0,48 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 86:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид



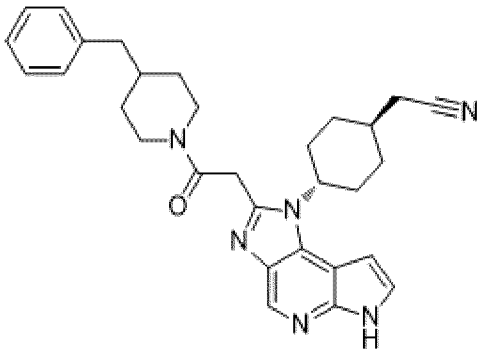
Стадия A: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 52 мг, 0,11 ммоль), ацетимидамида гидрохлорида (21 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (49 мг, 0,36 ммоль) в DMF (1,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества и фильтрат концентрировали досуха. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу собирали, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке

соединения (47 мг, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}N_7O_2S$, 489,19; полученное m/z, 490,2 $[M+H]^+$. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}N_7O_2S$, 489,6; полученное m/z, 490,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=8,82 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 6,84 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,56-4,52 (м, 3H), 2,41 (д, *J*=6,57 Гц, 2H), 2,39-2,25 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 6H), 1,56-1,41 (м, 2H).

Стадия B: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид. Раствор *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамида (45 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали водным раствором 3 н. NaOH (0,15 мл, 0,45 ммоль) при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Фракции концентрировали и остаток разделяли между $NaHCO_3$ (водн.) и *n*-BuOH (х 3). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в твердое вещество белого цвета. Это твердое вещество промывали CH_2Cl_2 и сушили с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 97% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{23}N_7$, 349,20; полученное m/z, 350,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,54 (с, 1H), 7,49 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,51 (уш. с, 1H), 2,55 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,19-2,02 (м, 8H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 87:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил и его соль с трифторуксусной кислотой

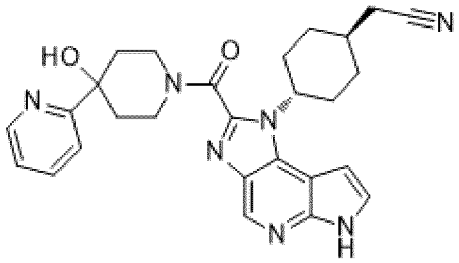


Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия A, используя 4-бензилпиперидин вместо фенилметанамина, с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 63% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{38}N_6O_3S$, 634,27; полученное m/z, 635,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде его соли с трифторуксусной кислотой. Соединение свободное основание получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил вместо N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамида. Очистка обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), позволила получить указанное в заголовке соединение (11 мг, 38% выход) в виде его соли с трифторуксусной кислотой. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O$, 494,28; полученное m/z, 495,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,81 (уш. с, 1H), 7,74 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 3H), 7,08 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,10 (уш. д, *J*=12,6 Гц, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 1H), 2,64-2,48 (м, 6H), 2,22-2,08 (м, 6H), 1,95-1,68 (м, 4H), 1,59-1,44 (м, 2H), 1,37-1,11 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 88:

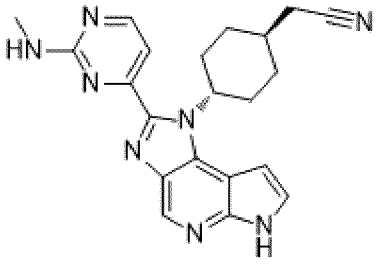
2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение (11 мг, 11% выход) получали, используя промежуточное соединение 6 и условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия А, используя 4-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ол вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{29}N_7O_2$, 483,24; полученное m/z, 484,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,65 (с, 1Н), 8,55 (д, *J*=4,8 Гц, 1Н), 8,34 (д, *J*=4,6 Гц, 0,5Н), 8,12 (д, *J*=7,7 Гц, 0,5Н), 7,86 (т, *J*=7,7 Гц, 1Н), 7,76 (д, *J*=7,9 Гц, 1Н), 7,55 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 7,44 (дд, *J*=7,8, 4,8 Гц, 0,5Н), 7,37-7,24 (м, 1Н), 6,89 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 5,76 (с, 0,5Н), 3,84-3,72 (м, 2Н), 3,57-3,44 (м, 1Н), 2,68 (с, 1Н), 2,61-2,32 (м, 6Н), 2,27-2,14 (м, 4Н), 2,12-1,99 (м, 1Н), 1,96-1,84 (м, 1Н), 1,76-1,66 (м, 1Н), 1,64-1,50 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 89:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



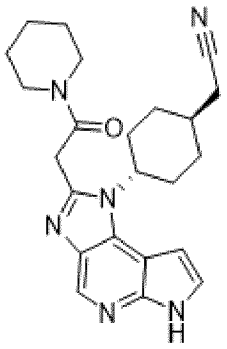
Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1,

400 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтио)пиримидин-4-карбальдегида (463 мг, 3,00 ммоль), дитионита натрия (523 мг, 3,00 ммоль), DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) выдерживали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл), что приводило к образованию осадка, и выполняли фильтрацию для сбора осадка. Осадок перекристаллизовали из 10% ацетона/CH_2Cl_2 с получением неочищенного продукта (200 мг). Этот материал растворяли в смеси MeOH/ТГФ/NaOH (1 М) (3 мл/3 мл/3 мл) и выдерживали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O (10 мл/10 мл). Органический слой концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией (10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,16; полученное m/z, 404,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (100 мг, 0,248 ммоль) и 3-хлорбензопероксойной кислоты (128 мг, 0,743 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 3 ч. Впоследствии добавляли метиламин (2 М в MeOH, 2 мл) и нагревали при 100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2/вода (5 мл/5 мл), органическую фазу собирали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 9% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_8$, 386,20; полученное m/z, 387,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,86 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,41 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,51-7,27 (м, 2H), 6,81-6,63 (м, 1H), 6,07-5,48 (уш., 1H), 5,23 (с 1H), 3,03 (д, *J*=5,0 Гц, 3H), 2,71-2,50 (м, 2H), 2,37 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,18-2,01 (м, 5H), 1,48-1,31 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 90:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



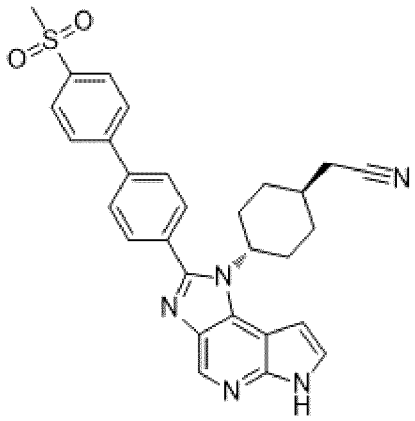
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде его трифторуксусной соли. Раствор этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 124 мг, 0,250 ммоль), пиперидина (1,0 мл, 10 ммоль) и NH_4NO_3 (20 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере Ar подвергали микроволновой обработке при 50 °C в течение 5 ч и 70 °C в течение 5 ч. После концентрирования остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-100% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, 56%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_3S$, 544,23; полученное m/z, 545,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде его трифторуксусной соли. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила в виде его трифторуксусной соли (90 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали 3 н. NaOH (0,14 мл, 0,41 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли несколько капель TFA и растворители удаляли in vacuo с получением прозрачного масла. Этот остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли с TFA, которое разделяли между CH_2Cl_2 и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 47%) в виде твердого вещества беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O$, 404,23; полученное m/z, 405,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,67 (уш. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,46 (уш. с, 1H), 6,73 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,64-2,46 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,33 (уш. с, 1H), 2,16 (д, *J*=14,7 Гц, 2H), 2,10-1,98 (м, 3H), 1,63-1,55 (м, 2H), 1,55-1,37 (м, 6H).

Синтез и описание свойств примера 91:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



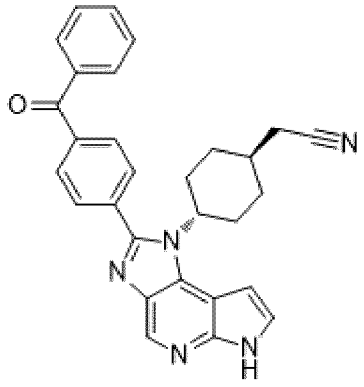
Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. К раствору 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 120 мг, 0,273 ммоль) в DMSO (2,32 мл) и MeOH (0,465 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли 4′-(метилсульфонил)[1,1′-бифенил]-4-карбальдегид (101 мг, 0,388 ммоль), а затем гидросульфит натрия (140 мг, 0,683 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100 °C в течение выходных дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образовавшийся желто-коричневый осадок собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и давали тщательно просохнуть. Осадок растворяли EtOAc, переносили в круглодонную

колбу и впоследствии концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желто-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{31}N_5O_4S_2$, 649,18; полученное m/z, 650,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (80 мг, 58% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (177 мг, 0,272 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Неочищенный материал очищали на 12-граммовой силикагелевой колонке, используя 0-10% MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{27}N_5O_2S$, 509,19; полученное m/z, 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 12,01 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,13-8,03 (м, 4H), 8,00 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,86 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,59-7,49 (м, 1H), 6,81 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 4,57-4,35 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,55 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,11-1,90 (м, 5H), 1,37-1,19 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 92:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)-6-

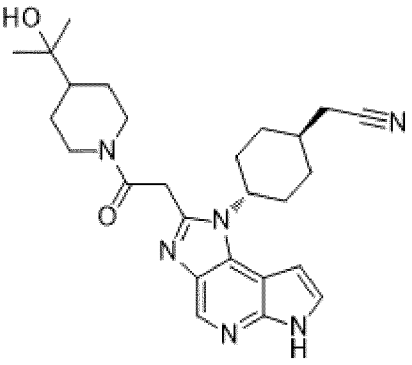
(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. К раствору 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 121 мг, 0,275 ммоль) в DMSO (2,34 мл) и MeOH (0,468 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли 4-бензоилбензальдегид (63,6 мг, 0,303 ммоль), а затем гидросульфит натрия (141 мг, 0,688 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100 °C в течение выходных дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образовавшийся желто-коричневый осадок собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и давали тщательно просохнуть. Твердое вещество собирали в круглодонную колбу путем растворения в EtOAc. Органическую фазу впоследствии концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желто-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{35}H_{29}N_5O_3S$, 599,20; полученное m/z, 600,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (56 мг, 45% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (165 мг, 0,275 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Неочищенный материал очищали на 4-граммовой силикагелевой колонке, используя 0-100% EtOAc в гептане. Полученный материал впоследствии растирали с ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{25}N_5O$, 459,21; полученное m/z, 460,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,96 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,91 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,84 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,67-7,59 (м, 2H), 7,58-

7,52 (м, 1H), 6,84-6,79 (м, 1H), 4,52-4,37 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 5H), 1,39-1,20 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 93:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

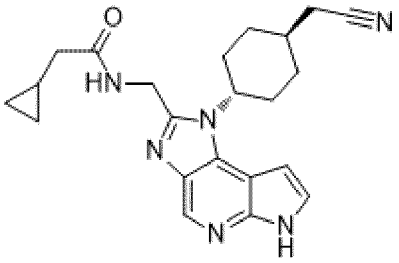


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 65 мг, 0,181 ммоль) и 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ола (65,0 мг, 0,362 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (152 мг, 0,292 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной кислой ВЭЖХ с получением неочищенного продукта. Этот материал разделяли между CH_2Cl_2 и насыщенным $NaHCO_3$, собирая органический слой. Органический слой сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Этот материал очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 5-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 11% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{34}N_6O_2$, 462,27; полученное m/z, 463,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,72 (уш. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,42 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 2H), 4,44 (д, *J*=12,6 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 2H), 3,04 (дт, *J*=2,5, 13,1 Гц, 1H), 2,61-2,46 (м, 3H), 2,42 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,25-1,95 (м, 4H), 1,94-1,67 (м, 4H), 1,66-1,43 (м, 2H), 1,27-1,09 (м, 2H), 1,14 (д, *J*=3,5 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 94:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

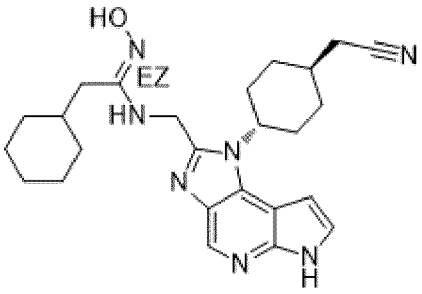
дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид



HATU (155 мг, 0,409 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,409 ммоль, чистота 94%), циклопропилуксусной кислоты (40,9 мг, 0,409 ммоль), DIEA (0,356 мл, 2,04 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O$, 390,22; полученное m/z, 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,89 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,46 (т, *J*=5,6 Гц, 1Н), 7,48 (т, *J*=2,4 Гц, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 4,69 (д, *J*=5,6 Гц, 2Н), 4,62-4,49 (м, 1Н), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,41-2,28 (м, 2Н), 2,06 (д, *J*=6,8 Гц, 2Н), 2,04-1,87 (м, 5Н), 1,45-1,30 (м, 2Н), 1,05-0,94 (м, 1Н), 0,46-0,40 (м, 2Н), 0,16-0,09 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 95:

(*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-*N*'-гидроксиацетимидамид



Стадия A: (*EZ*)-2-циклогексилацетальдегидоксим. Раствор 2-циклогексилацетальдегида (1,0 г, 7,9 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (0,551 г, 7,92 ммоль), натрия ацетата (1,30 г, 15,8 ммоль) и этанола (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 116% выход), которое использовали на следующей стадии без очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,63 (кд, *J*=7,2, 9,2 Гц, 1H), 3,49 (кд, *J*=7,2 9,2 Гц, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 4H), 1,50 (с, 1H), 1,20 (т, *J*=7,2 Гц, 4H), 1,10-0,80 (м, 2H).

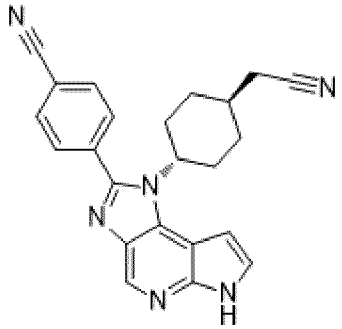
Стадия B: (*EZ*)-2-циклогексил-*N*-гидроксиацетимидоил хлорид. Раствор NCS (2,0 г, 15 ммоль), (*EZ*)-2-циклогексилацетальдегидаоксима (1,3 г, 9,2 ммоль) и DMF (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 10 °C в атмосфере N2. Реакционную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42-8,09 (м, 1H), 2,38 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,72 (д, *J*=11,4 Гц, 5H), 1,35-1,08 (м, 4H), 1,01-0,89 (м, 2H).

Стадия C: (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-*N*'-гидроксиацетимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (*EZ*)-2-циклогексил-*N*-гидроксиацетимидоила хлорида (153 мг, 0,870 ммоль), триэтиламина (264 мг, 2,61 ммоль) и DMF (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ту же реакцию проводили, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 5, 50 мг,

0,14 ммоль), (*EZ*)-2-циклогексил-*N*-гидроксиацетимидоил хлорид (25 мг, 0,14 ммоль), триэтиламин (44 мг, 0,43 ммоль) и DMF (2,5 мл). Две реакционные смеси объединяли и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 2% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}N_7O$, 447,27; полученное m/z, 488,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,88 (уш. с, 1H), 9,16 (уш. с, 0,7H), 8,73 (с, 0,3H), 8,54 (с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,32-6,17 (м, 0,8H), 5,85-5,74 (м, 0,2H), 4,76-4,54 (м, 2,5H), 4,47-4,38 (м, 0,5H), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,11-1,87 (м, 7H), 1,73-1,62 (м, 4H), 1,58-1,42 (м, 4H), 1,20-1,09 (м, 2H), 0,98-0,87 (м, 2H), 0,83-0,77 (м, 1H).

Синтез и описание свойств примера 96:

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензонитрил



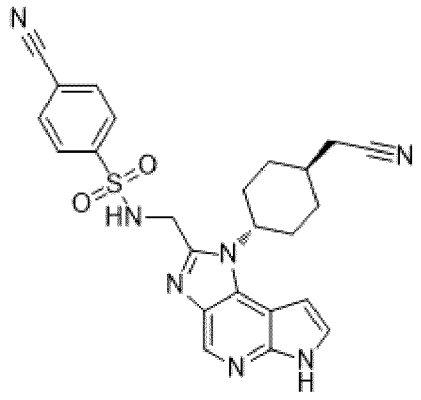
Стадия A: 4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 151 мг, 0,344 ммоль), 4-формилбензонитрила (91 мг, 0,69 ммоль) и гидросульфита натрия (192 мг, 0,937 ммоль) в DMSO (1 мл), MeOH (1 мл) и дистиллированной воде (0,5 мл) в герметичной пробирке нагревали при 100 °C в течение 1 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и остаток фильтровали. Полученное твердое вещество желтого цвета промывали водой и сушили на воздухе с получением указанного в

заголовке соединения (150 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{24}N_6O_2S$, 520,17; полученное m/z, 521,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензонитрил. Указанное в заголовке соединение (64 мг, 58% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 76, стадия B, используя 4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензонитрил (150 мг, 0,290 ммоль) вместо 4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрила. Указанное в заголовке соединение обрабатывали на двух колонках для флэш-хроматографии. Указанное в заголовке соединение первоначально очищали, используя следующие условия: 16 г силикагелевая колонка, 3-10% MeOH в ДХМ. Полученное соединение было нечистым и было подвергнуто дополнительной очистке в следующих условиях: 16 г силикагелевая колонка, 50-100% EtOAc в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{20}N_6$, 380,17; полученное m/z, 381,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,02 (уш. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,88 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,84-7,81 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,52-7,43 (м, 1H), 6,78 (уш. с, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,21-2,13 (м, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,49-1,31 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 97:

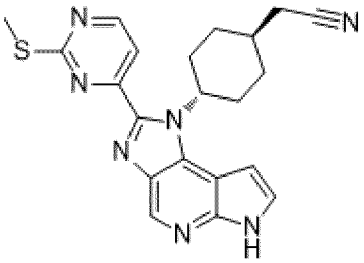
4-циано-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид



4-цианобензолсульфонил хлорид (79,8 мг, 0,396 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,396 ммоль, чистота 91%), триэтиламина (0,276 мл, 1,98 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 29% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{23}N_7O_2S$, 473,16; полученное m/z, 474,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР ((400 МГц, DMSO-d_6) ~ 85% основной ротамер: δ 11,92 (с, 1Н), 8,75 (уш. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,08-8,03(м, 2Н), 8,02-7,98 (м, 2Н), 7,48 (т, *J*=2,8 Гц, 1Н), 6,74-6,70 (м, 1Н), 4,62-4,51 (м, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 2,61 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,41-2,26 (м, 2Н), 2,06-1,91 (м, 5Н), 1,47-1,32 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 98:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

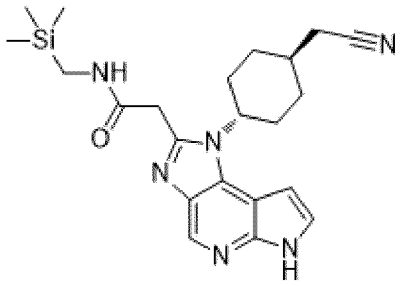


Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 440 мг, 1,00 ммоль), 2-(метилтио)пиримидин-4-карбальдегида (463 мг, 3,00 ммоль), дитионита натрия (523 мг, 3,00 ммоль), DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) выдерживали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (20 мл), что привело к образованию осадка. Осадок собирали фильтрацией и очищали колоночной флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения, 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (400 мг). 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (100 мг) впоследствии растворяли в MeOH/ТГФ/NaOH (1M) (3 мл/3 мл/3 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 (10 мл) и вода (10 мл), собирая органическую фазу. Органический слой концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией, используя 10% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 8% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}N_7S$, 403,16; полученное m/z, 404,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,66 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,91-6,70 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,79-2,56 (м, 5H), 2,44 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,25-2,13 (м, 5H), 1,62-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 99:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((триметилсилил)метил)ацетамид



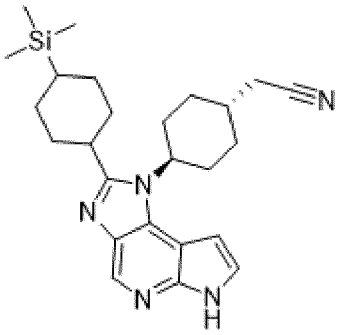
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 48, стадия A, используя (триметилсилил)метанамин вместо фенилметанамина, с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 75% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_6O_3SSi$, 562,22; полученное m/z, 563,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-

((триметилсилил)метил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение (26 мг, 41% выход) получали в виде твердого вещества белого цвета, используя условия, аналогичные описанным в примере 48, стадия B, используя 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид вместо *N*-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамида. Очистку выполняли обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). TFA удаляли путем растворения соли TFA в 10% MeOH в ДХМ и пропускания раствора через колонку 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate, а также элюируя 10% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{30}N_6OSi$, 422,23; полученное m/z, 424,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,22 (уш. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,61-7,43 (м, 2H), 6,77-6,71 (м, 1H), 4,68 (уш. с, 1H), 4,01 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 2,78 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,55 (уш. с, 2H), 2,41 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,14-1,96 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,56-1,41 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Синтез и описание свойств примера 100:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде соответствующей трифторуксусной кислоты



Стадия A: (4-метоксифенил)триметилсилан. К раствору, состоящему из 4-броманизола (9,4 г, 50 ммоль) и безводного ТГФ (200 мл), при 0 °C добавляли Me_3SiCl (12,7 мл, 100 ммоль) по каплям, а впоследствии *n*-BuLi (40 мл, 2,5 M в гексанах, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом

(100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат, 20 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г, 69%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,49-7,44 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 0,26 (с, 9H).

Стадия B: 4-(триметилсилил)циклогексанон. Аммиак (1 L) конденсировали в трехгорлую колбу на 3 л при -78 °C, после чего добавляли раствор (4-метоксифенил)триметилсилана (45,0 г, 250 ммоль) и безводный ТГФ (275 мл), а затем EtOH (200 мл) и натрий (57,5 г, 2,50 моль) порциями. Полученную смесь перемешивали при -40 °C в течение 2 ч, после чего обрабатывали EtOH (130 мл). После перемешивания в течение 16 ч с постепенным подогреванием до комнатной температуры и постепенным выпариванием аммиака оставшуюся смесь выливали в воду (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (400 мл) и H_2O (48 мл) и впоследствии обрабатывали щавелевой кислотой (6,8 г, 76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=15 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 41%). ЖХМС (ИЭР): R_T=5,03 мин, масса, рассчитанная для $C_9H_{18}OSi$, 170,11; полученное m/z, 171,2 $[M+H]^+$. Аналитическую обращенно-фазную ЖХ-МС проводили с использованием колонки Agilent TC-C18, 50 × 2,1 мм, 5 мкм при скорости потока 0,8 мл/мин, элюируя градиентом из 0-85% ацетонитрила, содержащего 0,05% TFA (растворитель B), и воды, содержащей 0,1% TFA (растворитель A). Состав элюента выдерживали на 100% A в течение 1 минуты, после чего увеличивали до 40% B в течение 4 минут. Содержание растворителя B в элюенте

дополнительно повышали до 85% в течение 2,5 минуты, после чего возвращали к 100% A в течение 2 минут. Общее время анализа составляло 9,5 минуты. ^{1}H ЯМР(400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,47-2,37 (м, 2H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 2H), 0,97-0,87 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадия C: (4-(метоксиметилен)циклогексил)триметилсилан. *n*-бутиллитий (10 мл, 2,5 М в гексане, 25 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из диизопропиламина (3,5 мл, 25,1 ммоль) и безводного ТГФ (50 мл), -78 °C в атмосфере N2. После перемешивания в течение 30 мин при 0 °C, смесь добавляли по каплям к раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (8,60 г, 25,1 ммоль) и безводного ТГФ (50 мл) -78 °C. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 10 мин и впоследствии подогревали до 0 °C в течение 30 мин и затем до комнатной температуры в течение 30 мин, после чего снова охлаждали до 0 °C и обрабатывали раствором 4-(триметилсилил)циклогексанона (2,85 г, 16,7 ммоль) и безводного ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч с постепенным подогреванием до комнатной температуры, а затем гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, 90%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,81 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,88-2,85 (м, 1H), 2,15-2,12 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 1H), 1,20-1,10 (м, 2H), 0,75-0,68 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадия D: 4-(триметилсилил)циклогексанкарбальдегид. К раствору (4-(метоксиметилен)циклогексил)триметилсилана (3,0 г, 15 ммоль) и ТГФ (100 мл) добавляли 2 н. HCl (35 мл, 70 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч смесь гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-20

: 1) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ δ 9,83 (с, 0,3H), 9,68 (с, 0,7H), 2,59-2,53 (м, 0,3H), 2,33-2,24 (м, 1,2H), 2,14-2,06 (м, 1,3H), 1,94-1,91 (м, 1,3H), 1,72-1,59 (м, 1,4H), 1,36-1,15 (м, 3,5H), 0,67-0,56 (м, 1H), 0,08 (с, 6,5H), 0,00 (с, 2,5H).

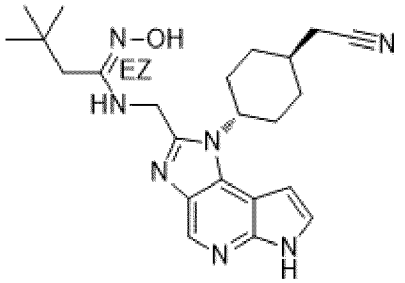
Стадия E: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (53 мг, 29%) получали из промежуточного соединения 3 (130 мг), используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия A, и используя 4-(триметилсилил)циклогексанкарбальдегид вместо этил 3-этокси-3-иминопропаноата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{39}N_5O_2SSi$, 573,26; полученное m/z, 574,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде его соли с трифторуксусной кислотой Указанное в заголовке соединение (11 мг, 22% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 197 стадия B, применяя 2-((*1R,4R*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил вместо 2-((*1R,4R*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила. Указанное в заголовке соединение подвергали очистке двумя отдельными методами. Первоначально очищали путем сухой загрузки на колонку для колоночной флэш-хроматографии (16 г силикагелевая колонка, используя 3-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента). Затем указанное в заголовке соединение дополнительно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}NSi_5$, 433,27; полученное m/z, 434,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,69 (уш. с, 1H), 7,69 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,00 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 3,47 (уш. т, *J*=11,6 Гц, 1H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,53 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,21-

2,00 (м, 7H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,64-1,43 (м, 4H), 0,71 (т, *J*=12,9 Гц, 1H), 0,00 (с, 9H).

Синтез и описание свойств примера 101:

(*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид



Стадия A: (*EZ*)-3,3-диметилбутанальоксим. Раствор 3,3-диметилбутаналя (5,0 г, 50 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (10 г, 150 ммоль), натрия ацетата (12 г, 150 ммоль), этанола (150 мл) и воды (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток разбавляли водой (40 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 70% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 (т, *J*=6,8 Гц, 0,6H), 6,82 (т, *J*=5,8 Гц, 0,4H), 2,32 (д, *J*=5,6 Гц, 0,8H), 2,08 (д, *J*=6,8 Гц, 1,2H), 0,99 (с, 4H), 0,96 (с, 5H).

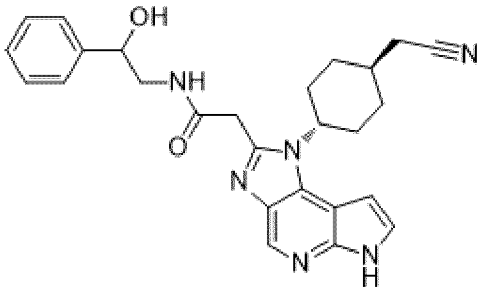
Стадия B: (*EZ*)-*N*-гидрокси-3,3-диметилбутанимидоил хлорид. Раствор NCS (5,80 г, 43,4 ммоль), (*EZ*)-3,3-диметилбутанальоксима (2,5 г, 22 ммоль) и DMF (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 10 °C в атмосфере N2. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (180 мл) и промывали водой (50 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 55%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90-8,68 (м, 1H), 2,45 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

Стадия C: (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-

(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 300 мг, 0,87 ммоль), (*EZ*)-*N*-гидрокси-3,3-диметилбутанимидоила хлорида (130 мг, 0,87 ммоль), триэтиламина (264 мг, 2,61 ммоль) и DMF (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 28% до 38% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (99 мг, 27% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{31}N_7O$, 421,26; полученное m/z, 422,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (уш. с, 1H), 9,26 (с, 0,7H), 8,75 (с, 0,3H), 8,61-8,46 (м, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 6,72 (уш. с, 1H), 6,29-6,17 (м, 0,7H), 5,63-5,51 (м, 0,3H), 4,71-4,39 (м, 3H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 2H), 2,10-1,88 (м, 5H), 1,57-1,34 (м, 2H), 0,99 (с, 2,4H), 0,94 (с, 6,6H).

Синтез и описание свойств примера 102:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид

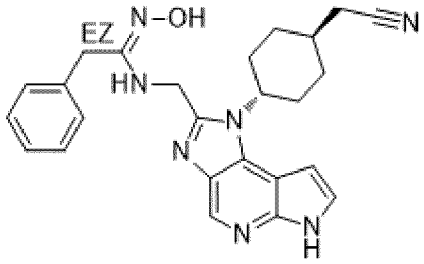


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и 2-амино-1-фенилэтанола (51 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с

получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 16% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{28}N_6O_2$, 456,23; полученное m/z, 457,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,81 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 5H), 7,09 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,65 (т, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,80 (дд, *J*=4,5, 7,6 Гц, 1H), 4,67 (уш. с, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 3H), 2,55 (д, *J*=6,1 Гц, 3H), 2,16-2,08 (м, 5H), 1,64-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 103:

(*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидрокси-2-фенилацетимидамид



Стадия A: (*EZ*)-2-фенилацетальдегидоксим. Смесь 2-фенилацетальдегида (5,00 г, 41,6 ммоль), гидроксиламин гидрохлорида (2,89 г, 41,6 ммоль), пиридина (3,29 г, 41,6 ммоль) и метанола (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали водн. HCl (1 М, 50 мл × 3) и водой (100 мл × 3). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем перекристаллизации (петролейный эфир : этилацетат, 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 21%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,90 (т, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,75 (д, *J*=5,6 Гц, 2H).

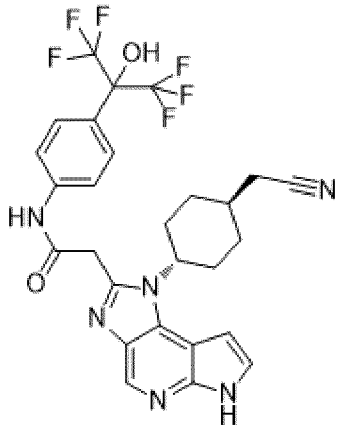
Стадия B: (*EZ*)-*N*-гидрокси-2-фенилацетимидоил хлорид. Смесь NCS (2,37 г, 17,8 ммоль), (*EZ*)-2-фенилацетальдегидаоксима (1,2 г, 8,9 ммоль) и DMF (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 10 °C в атмосфере N2. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные

органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-6% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,82 (с, 1H), 7,38-7,25 (м, 5H), 3,81 (с, 2H).

Стадия C: (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидрокси-2-фенилацетимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (*EZ*)-*N*-гидрокси-2-фенилацетимидоила хлорида (148 мг, 0,870 ммоль), триэтиламина (264 мг, 2,61 ммоль) и DMF (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ту же реакцию проводили, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил гидрохлорид (промежуточное соединение 5, 50 мг, 0,14 ммоль), (*EZ*)-*N*-гидрокси-2-фенилацетимидоил хлорид (25 мг, 0,14 ммоль), триэтиламин (44 мг, 0,43 ммоль) и DMF (2,5 мл) Две реакционные смеси объединяли и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Waters Xbridge Prep OBD C_{18} 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 15% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{27}N_7O$, 441,23; полученное m/z, 442,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (уш. с, 1H), 9,42-9,26 (м, 0,7H), 9,06-8,93 (м, 0,2H), 8,62-8,49 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 7,25-7,16 (м, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 6,34-6,26 (м, 0,8H), 6,11-6,05 (м, 0,3H), 4,57-4,41 (м, 3H), 3,65-3,55 (м, 2H), 2,61-2,57 (м, 2H), 2,39-2,16 (м, 1,3H), 2,10-1,77 (м, 5,6H), 1,48-1,37 (м, 1,6H), 1,25-1,14 (м, 0,5H).

Синтез и описание свойств примера 104:

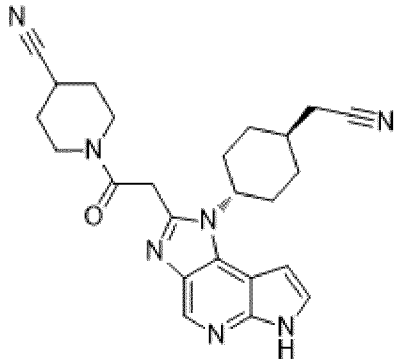
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид



Раствор натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола гидрохлорида (247 мг, 0,835 ммоль), DIPEA (216 мг, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Впоследствии добавляли PyBrOP (467 мг, 1,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили 10 мл воды и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Diamonsil 150 мм × 20 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,225% HCO_2H)-ACN 28%-58%, об./об.) и препаративной ТСХ (CH_2Cl_2 : MeOH=10 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 7% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{24}F_6N_6O_2$, 578,19; полученное m/z, 579,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 4H), 7,49 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,86 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,66-4,55 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 2H), 2,68-2,49 (м, 4H), 2,21-2,05 (м, 5H), 1,56-1,41 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 105:

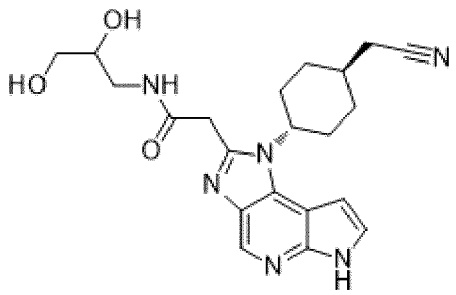
1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 52, используя пиперидин-4-карбонитрил вместо (*1S,3R,5R,7S*)-3-аминоадамантан-1-ола гидрохлорида, с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 5% выход). Это соединение очищали сначала препаративной кислотной ВЭЖХ, используя колонку Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% HCl)-ACN от 11% до 41%, об./об.). Это соединение далее очищали препаративной щелочной ВЭЖХ, используя колонку DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN от 20% до 50%, об./об.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{27}N_7O$, 429,23; полученное m/z, 430,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,82 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,57 (уш. с, 1H), 3,99-3,86 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 2,56 (уш. д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,24-2,06 (м, 7H), 2,05-1,91 (м, 3H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,62-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 106:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2,3-дигидрохупропил)ацетамид

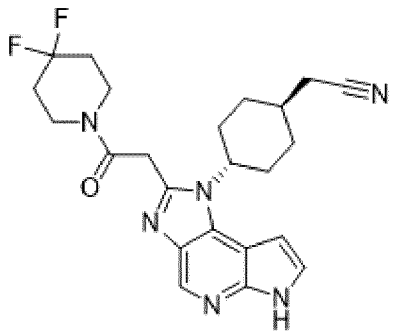


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 70 мг, 0,20 ммоль) и 3-аминопропан-

1,2-диола (50 мг, 0,39 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (150 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (2,0 мг, 2% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_3$, 410,21; полученное m/z, 411,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,92-8,74 (м, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 4,69 (уш. с, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,53 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,50-3,38 (м, 1H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 5H), 2,25-2,08 (м, 7H), 1,62-1,45 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 107:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

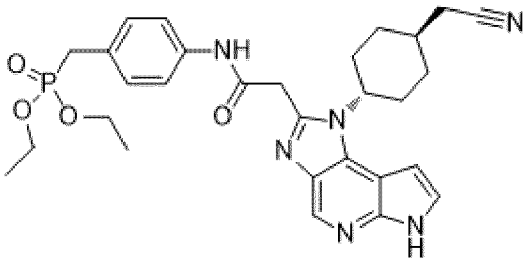


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина (58 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 24% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{26}F_2N_6O$, 440,21; полученное m/z, 441,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,82 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=3,5 Гц, 1H),

4,61 (уш. с, 1H), 3,80 (тд, *J*=5,8, 18,2 Гц, 4H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,24-2,10 (м, 8H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,65-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 108:

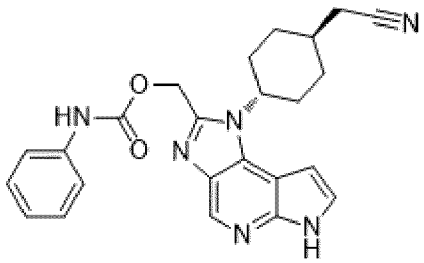
диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и диэтил 4-аминобензилфосфоната (103 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (191 мг, 0,367 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 10% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{35}N_6O_4P$, 562,25; полученное m/z, 563,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,81 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,29 (дд, *J*=2,3, 8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,76 (уш. с, 1H), 4,07-3,96 (м, 4H), 3,24 (с, 1H), 3,19 (с, 1H), 2,62-2,46 (м, 5H), 2,26-2,09 (м, 6H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,25 (т, *J*=7,1 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 109:

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат

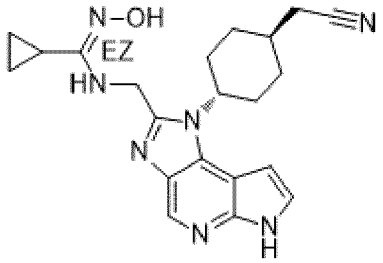


Стадия A: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 7, 100 мг, 0,22 ммоль), изоцианатобензола (53 мг, 0,44 ммоль), Et_3N (0,093 мл, 0,67 ммоль) и DMF (1 мл) нагревали при 60 °C в течение 40 ч. Реакция прошла лишь примерно на 50%, поэтому добавляли дополнительное количество изоцианатобензола (53 мг, 0,44 ммоль) и смесь нагревали при 60 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (126 мг), которое использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,19; полученное m/z, 569,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат. Реакционную смесь из (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамата (126 мг, 0,220 ммоль), водн. 3M NaOH (0,27 мл, 0,81 ммоль), MeOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (24 мг, 25% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_6O_2$, 428,20; полученное m/z, 429,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,66 (уш. с, 1H), 8,71 (уш. с, 1H), 8,47 (уш. с, 1H), 7,52 (уш. с, 2H), 7,48-7,31 (м, 3H), 7,11 (т, *J*=7,0 Гц, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,42 (уш. с, 1H), 2,44-2,23 (м, 4H), 2,08-1,70 (м, 5H), 1,40-1,22 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 110:

(*EZ*)-*N*-((1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид



Стадия A: (*EZ*)-циклопропанкарбальдегидоксим. Раствор циклопропанкарбоксальдегида (3,00 г, 42,8 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (8,92 г, 128 ммоль), натрия ацетата (10,5 г, 128 ммоль), этанола (150 мл) и воды (30 мл) перемешивали при 70 °C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,80 (уш. с, 1H), 6,95 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 1,66-1,52 (м, 1H), 0,69-0,57 (м, 4H).

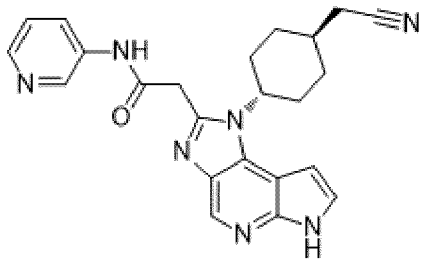
Стадия B: (*EZ*)-*N*-гидроксициклопропанкарбимидоил хлорид. NCS (11 г, 85 ммоль) добавляли к раствору (*EZ*)-циклопропанкарбальдегидаоксима (4,8 г, 56 ммоль) и DMF (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 15 °C. Добавляли воду (20 мл), реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 28% выход) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,84 (с, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H).

Стадия C: (*EZ*)-*N*-((1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид. Раствор 2-((*1r*,*4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное

соединение 5, 300 мг, 0,870 ммоль), (*EZ*)-*N*-гидроксициклопропанкарбимидоила хлорида (104 мг, 0,870 ммоль), триэтиламина (0,61 мл, 4,4 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 15 °C. Добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл) и дихлорметаном (10 мл × 2). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха и остаток сначала очищали препаративной щелочной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 16% до 46% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). Соединение впоследствии дополнительно очищали препаративной кислотной ВЭЖХ на колонке Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 10% до 30% (об./об.) CH_3CN и водный HCl (0,006 н.). Чистые фракции из препаративной кислотной ВЭЖХ собирали, доводили до pH=7-8 насыщенным водным $NaHCO_3$ и концентрировали досуха. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (2 мл × 3). Осадок на фильтре суспендировали в воде (10 мл) и CH_3CN (2 мл), смесь замораживали, используя сухой лед/ацетон, после чего лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 12% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{25}N_7O$, 391,21; полученное m/z, 392,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (уш. с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,47 (т, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 6,33 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,80 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,75-4,62 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 5H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,57-1,41 (м, 2H), 0,63-0,50 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 111:

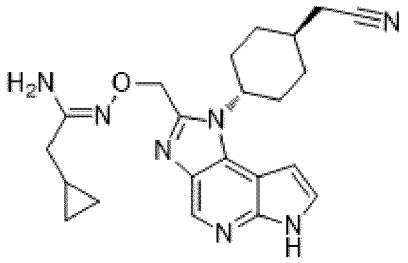
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(пиридин-3-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1R,4R*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и пиридин-3-амина (44 мг, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 14% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{23}N_7O$, 413,20; полученное m/z, 414,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=9,38 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,63-8,53 (м, 2H), 8,05 (дд, *J*=6,1, 8,6 Гц, 1H), 7,77 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,15 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,77 (уш. с, 1H), 2,65-2,45 (м, 4H), 2,25 (д, *J*=10,6 Гц, 2H), 2,20-2,08 (м, 3H), 1,62-1,47 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 112:

(*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



Стадия A: (*Z*)-2-циклопропил-*N*'-гидроксиацетимидамид. Раствор циклопропилацетонитрила (2,0 г, 25 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (3,4 г, 49 ммоль), Na_2CO_3 (5,2 г, 49 ммоль), этанола (48 мл) и воды (16 мл) перемешивали в течение 12 ч при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу собирали, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке

соединения (2,4 г, 77% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 8,76 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 1,83 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,00-0,82 (м, 1H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,13-0,05 (м, 2H).

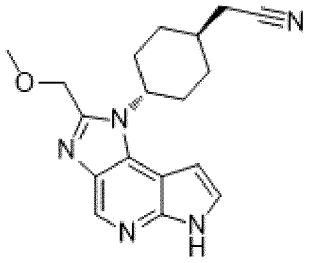
Стадия B: (*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 300 мг, 0,641 ммоль), (Z)-2-циклопропил-*N*'-гидроксиацетимидамида (220 мг, 1,92 ммоль), Cs_2CO_3 (1,0 г, 3,2 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 10 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 100% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{31}N_7O_3S$, 545,22; полученное m/z, 546,1 $[M+H]^+$.

Стадия C: (*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид. Указанное в заголовке соединение (60 мг, 23% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя (*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид (1,6 г, 0,65 ммоль, чистота 22%) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Очистку первоначально выполняли колоночной флэш-хроматографией (элюент: ДХМ : метанол=100 : 0-85 : 15). Указанное в заголовке соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 21% до 51% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}N_7O$, 405,23; полученное m/z, 406,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,81-4,67 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 5H), 1,81 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 1,50-

1,33 (м, 2H), 0,99–0,88 (м, 1H), 0,41–0,32 (м, 2H), 0,11–0,05 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 113:

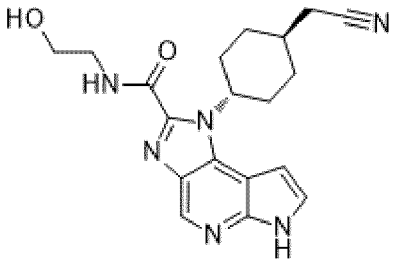
2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 12, 350 мг, 0,750 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали 0,5 М раствором NaOMe в MeOH (3,8 мл, 1,9 ммоль) при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали in vacuo. Остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водой. Экстракт сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (50–100% EtOAc в гептанах, впоследствии 10% MeOH в CH_2Cl_2) и затем обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10–90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Собранный материал растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2, пропускали через две колонки 500 мг SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в CH_2Cl_2 с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (98 мг, 41% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{21}N_5O$, 323,17; полученное m/z, 324,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,45 (уш. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,56 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,80–4,65 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 2,56–2,44 (м, 4H), 2,27–2,14 (м, 3H), 2,17–2,10 (м, 2H), 1,63–1,46 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 114:

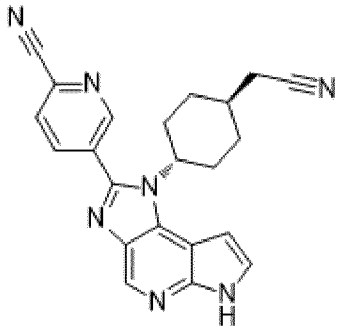
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (21 мг, 28% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя 2-аминоэтанол вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_6O_2$, 366,18; полученное m/z, 367,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,64 (с, 1H), 7,51 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 5,72-5,47 (м, 1H), 3,76 (д, *J*=5,3 Гц, 2H), 3,56 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,74-2,46 (м, 4H), 2,26-1,96 (м, 5H), 1,59-1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 115:

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиколинонитрил



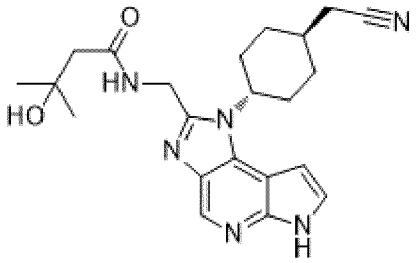
Стадия A: 5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиколинонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 152 мг, 0,346 ммоль), 5-формилпиколинонитрила (92 мг, 0,70 ммоль) и гидросульфита натрия (202 мг, 0,986 ммоль) в DMSO (1 мл), MeOH (1 мл) и дистиллированной воде (0,5 мл) в герметичной пробирке нагревали при 100 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и остаток фильтровали. Полученное твердое вещество желтого цвета промывали водой и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (150 мг), которое использовали в следующей

стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{23}N_7O_2S$, 521,16; полученное m/z, 522,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиколинонитрил. Смесь 5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиколинонитрила (150 мг, 0,29 ммоль), пирролидина (0,10 мл, 1,2 ммоль), 3М NaOH (водн.) (0,24 мл, 0,72 ммоль), ТГФ (1,5 мл) и MeOH (1,5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (3-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества беловатого цвета (8,0 мг, 7% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{19}N_7$, 381,17; полученное m/z, 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,13 (уш. с, 1H), 9,02 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,23 (дд, *J*=2,0, 8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J*=2,0, 3,0 Гц, 1H), 4,46-4,37 (м, 1H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,15-2,03 (м, 3H), 1,40 (д. квар, *J*=3,5, 13,0 Гц, 2H)

Синтез и описание свойств примера 116:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид

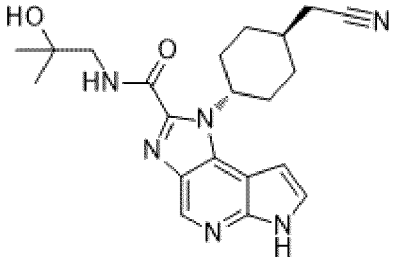


HATU (100 мг, 0,264 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 100 мг, 0,264 ммоль, чистота 91%), бета-гидроксиизовалериановой кислоты (31,2 мг, 0,264 ммоль), DIEA (0,230 мл, 1,32 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл),

промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток сначала очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2: метанол=10 : 1). Впоследствии остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 8% до 38% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 28% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; полученное m/z, 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,89 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,52-8,47 (м, 1Н), 7,48 (т, *J*=2,8 Гц, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 4,87 (с, 1Н), 4,69 (д, *J*=5,2 Гц, 2Н), 4,61-4,47 (м, 1Н), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2Н), 2,42-2,32 (м, 2Н), 2,30 (с, 2Н), 2,10-1,86 (м, 5Н), 1,48-1,31 (м, 2Н), 1,19 (с, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 117:

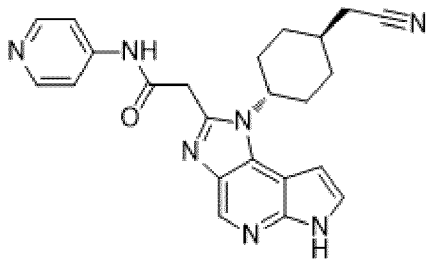
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (27 мг, 34% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия А, используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,21; полученное m/z, 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,79 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,24 (д, *J*=4,0 Гц, 1Н), 7,55-7,37 (м, 1Н), 6,89-6,65 (м, 1Н), 6,30-5,56 (м, 1Н), 3,52 (д, *J*=6,5 Гц, 2Н), 3,10 (с, 1Н), 2,63-2,53 (м, 2Н), 2,39 (д, *J*=6,5 Гц, 2Н), 2,25-1,96 (м, 5Н), 1,64-1,43 (м, 2Н), 1,36 (с, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 118:

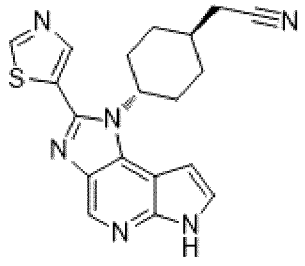
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(пиридин-4-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 66 мг, 0,18 ммоль) и пиридин-4-амина (41 мг, 0,44 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли PyBOP (190 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 6% выход) в виде пены. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{23}N_7O$, 413,20; полученное m/z, 414,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,86 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 8,19 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 7,77 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,73 (уш. с, 1H), 2,65-2,47 (м, 4H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,19-2,08 (м, 4H), 1,63-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 119:

2-((*1r,4r)*-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



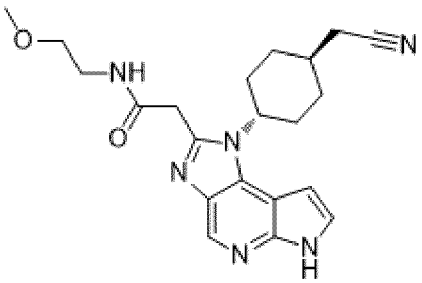
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 197 мг, 0,448 ммоль) и тиазол-5-карбоксальдегид (120 мг, 1,00

ммоль) в виде твердых веществ. Добавляли DMSO (2 мл), MeOH (2 мл) и дистиллированную воду (1 мл) с получением желтой смеси. Далее добавляли гидросульфит натрия (262 мг, 1,51 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый 100 °C нагревательный блок на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям к 60 мл воды при перемешивании. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили сначала на открытом воздухе и впоследствии в высоком вакууме в течение 3 ч с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, 78% выход) в виде твердого вещества ярко-желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{22}N_6O_2S_2$, 502,12; полученное m/z, 503,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r)*-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (68 мг, 54% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 2, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (176 мг, 0,35 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г SiO_2, 0-5% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{18}N_6S$, 362,13; полученное m/z, 363,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,04 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (т, *J*=3,1 Гц, 1H), 6,80 (дд, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,74-4,54 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,12-1,94 (м, 5H), 1,49-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 120:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)ацетамид



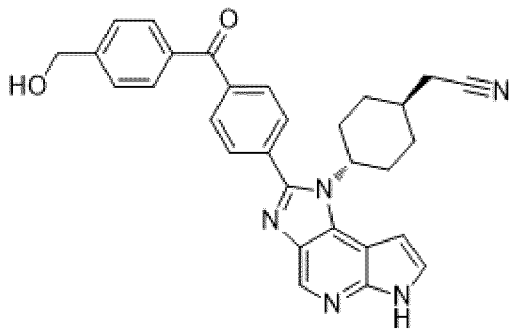
Стадия A: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид. Смесь этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 160 мг, 0,32 ммоль), 2-метоксиэтанамина (210 мг, 2,8 ммоль) и NH_4NO_3 (50 мг, 0,63 ммоль) нагревали при 65 °C в течение 16 ч. После отстаивания при комнатной температуре в течение ночи к смеси добавляли CH_2Cl_2 и воду. Осажденное белое твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 41%). Фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2, объединенные экстракты промывали водой и водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (x 1). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением второй порции указанного в заголовке соединения (90 мг, 53%) в виде твердого вещества беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; полученное m/z, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=8,84 (с, 1H), 8,23 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,85 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 6,85 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 4,63-4,52 (м, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,42 (д, *J*=2,5 Гц, 4H), 3,29 (с, 3H), 2,42 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,16 (д, *J*=13,1 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,54-1,40 (м, 2H).

Стадия B: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B, используя 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид (90 мг, 0,17 ммоль) и 3 н. NaOH

(водн.) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида и КОН в воде с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (50 мг, 75% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,21; полученное m/z, 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,38 (уш. с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 7,69 (уш. с, 1Н), 7,47 (т, *J*=3,0 Гц, 1Н), 6,77-6,70 (м, 1Н), 4,67 (уш. с, 1Н), 4,07 (с, 2Н), 3,51-3,45 (м, 4Н), 3,31 (с, 3Н), 2,56 (уш. с, 2Н), 2,42 (д, *J*=6,6 Гц, 2Н), 2,19 (уш. д, *J*=12,6 Гц, 2Н), 2,15-2,02 (м, 3Н), 1,57-1,41 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 121:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



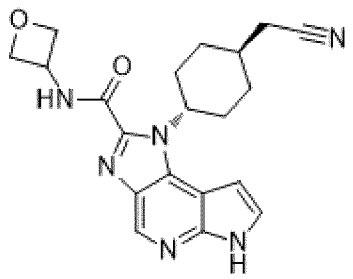
Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. К раствору 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 294 мг, 0,670 ммоль) в DMSO (5,70 мл) и MeOH (1,14 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли 4-(4-(гидроксиметил)бензоил)бензальдегид (177 мг, 0,737 ммоль), а затем гидросульфит натрия (343 мг, 1,67 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100 °C в течение выходных дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образовавшийся желто-коричневый осадок собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и давали тщательно

просохнуть. Твердое вещество элюировали из воронки Бюхнера, используя CH_2Cl_2/MeOH, и собирали в круглодонную колбу. Органическую фазу впоследствии концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (421 мг, 99%), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{31}N_5O_4S$, 629,21; полученное m/z, 630,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (136 мг, 41% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (421 мг, 0,669 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида, с получением указанного в заголовке соединения. Неочищенный материал очищали на 24-граммовой силикагелевой колонке, используя 0-10% MeOH в ДХМ в качестве элюента. Для дополнительной очистки указанного в заголовке соединения его растирали с ацетонитрилом и собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке материала в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{27}N_5O_2$, 489,22; полученное m/z, 490,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,03 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,90 (д, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,81 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,58-7,49 (м, 3H), 6,82 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 5,44 (т, *J*=5,7 Гц, 1H), 4,64 (д, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,53-4,39 (м, 1H), 2,54 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,11-1,92 (м, 5H), 1,37-1,21 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 122:

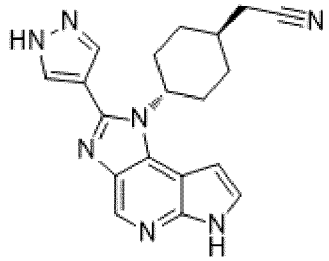
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (25 мг, 24% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, используя оксетан-3-амин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{22}N_6O_2$, 378,18; полученное m/z, 379,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) d 10,25 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=3,6, 1,8 Гц, 1H), 6,88-6,74 (уш., 1H), 6,32-5,64 (м, 1H), 5,41-5,16 (м, 1H), 5,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,76 (дд, J=7,0, 6,3 Гц, 2H), 2,76-2,51 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,22-2,02 (м, 5H), 1,57-1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 123:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



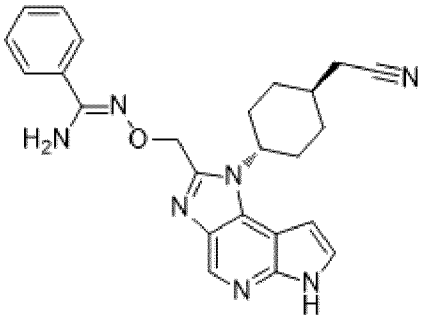
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 1070 мг, 2,44 ммоль) и 1*H*-пиразол-4-карбальдегид (444 мг, 4,62 ммоль) в виде твердых веществ. К реакционной смеси добавляли DMSO (12 мл), MeOH (12 мл) и дистиллированную воду (6 мл), получив желтую смесь. Далее добавляли гидросульфит натрия (1060 мг, 6,09 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый 100 °C нагревательный блок на 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и добавляли по каплям к 60 мл воды при перемешивании и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Образовавшийся белый осадок собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и сушили сначала на открытом воздухе и впоследствии в высоком вакууме в течение ночи. Порцию материала (208 мг) очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-15% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 9% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O_2S$, 485,16; полученное m/z, 486,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 10 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (110 мг, 0,227 ммоль) в виде твердого вещества, а затем добавляли фторид тетрабутиламмония (0,566 мл, 1 М, 0,566 ммоль) и флакон закрывали и нагревали до 100 °С микроволновой печи в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 71% выход) в виде белого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{19}N_7$, 345,17; полученное m/z, 346,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13,38 (с, 1H), 11,89 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,43-7,81 (м, 2H), 7,49 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,75 (дд, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,67-4,46 (м, 1H), 2,56 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,13-1,91 (м, 5H), 1,45-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 124:

(*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



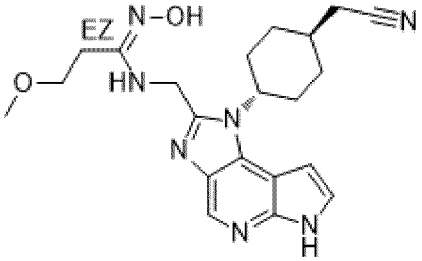
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(((*Z**)-2-амино-2-фенилвинил)окси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил 2,2,2-трифторацетат. Смесь 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 13, 49 мг, 0,10 ммоль), *N*'-гидроксибензимидамида (29 мг, 0,21 ммоль), K_2CO_3 (23 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляли дополнительное количество *N*'-гидроксибензимидамида (16 мг, 0,12 ммоль), K_2CO_3 (45 мг, 0,33 ммоль) и DMF (1 мл). После перемешивания в течение ночи твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 70%), МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{29}N_7O_3S$, 567,2; полученное m/z, 568,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид. Смесь 2-((*1r,4r*)-4-(2-(((*Z*)-2-амино-2-фенилвинил)окси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил 2,2,2-трифторацетата (50 мг, 0,073 ммоль), 1 M NaOH (водн.) (0,25 мл, 0,25 ммоль), ТГФ (0,7 мл) и MeOH (0,7 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Фракции собирали и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) и EtOAc (x 4). Объединенные органические слои сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в

виде твердого вещества беловатого цвета (30 мг, 95%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{25}N_7O$, 427,21; полученное m/z, 428,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,92 (уш. с, 1Н), 8,84 (уш. с, 1Н), 7,67-7,57 (м, 2Н), 7,46-7,36 (м, 4Н), 6,72 (д, *J*=2,0 Гц, 1Н), 4,94-4,79 (м, 3Н), 2,65-2,45 (м, 2Н), 2,37 (д, *J*=6,6 Гц, 2Н), 2,21-1,98 (м, 5Н), 1,51-1,34 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 125:

(*EZ*)-*N*-((1-((*1r*,*4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид

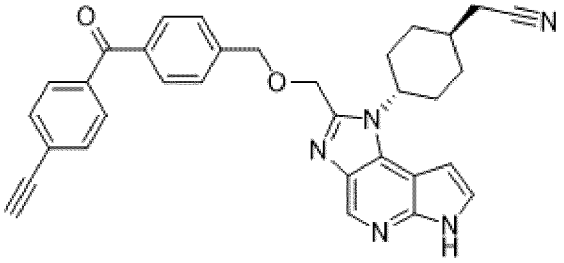


Раствор 2-((*1r*,*4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 300 мг, 0,870 ммоль), *N*-гидрокси-3-метоксипропанимидоила хлорида (120 мг, 0,870 ммоль), триэтиламина (0,364 мл, 2,61 ммоль) и DMF (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 4% до 34% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA). Чистые фракции из этого прогона ВЭЖХ собирали, доводили до pH=7-8 насыщенным водным $NaHCO_3$ и летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Kromasil 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 8% до 38% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 8% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O_2$, 409,22; полученное m/z, 410,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 8,56

(с, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 6,74-6,69 (м, 1H), 6,33 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 3H), 3,43 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,24 (м, 2H), 2,11-1,84 (м, 7H), 1,57-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 126:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: (4-(бромметил)фенил)(4-бромфенил)метанон. К раствору 4-бром-4'-метилбензофенона (1,00 г, 3,64 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) в азотной атмосфере добавляли NBS (0,712 г, 4,00 ммоль) и AIBN (0,060 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при 90 °C с получением белого раствора. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 83% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,76 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,69-7,60 (м, 4H), 7,51 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H).

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-бромбензоил)бензил)окси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 7, 500 мг, 0,80 ммоль), (4-(бромметил)фенил)(4-бромфенил)метанона (515 мг, 1,20 ммоль), оксида серебра (742 мг, 3,20 ммоль) и DMF (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в темноте. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и концентрировали досуха, затем очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в

виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{32}BrN_5O_4S$, 721,14; полученное m/z, 723,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,90 (с, 1H), 8,25 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,86 (д, *J*=4 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,66-7,63 (м, 4H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 2H), 6,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,65-4,59 (м, 3H), 2,44-2,41 (м, 2H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,15-2,07 (м, 5H), 1,51-1,43 (м, 2H).

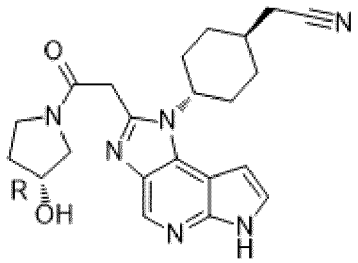
Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(((4-(4-((триметилсилил)этинил)бензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-бромбензоил)бензил)окси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (40 мг, 0,037 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (4,2 мг, 0,0037 ммоль), триэтиламин (45 мг, 0,44 ммоль), иодид меди(I) (0,42 мг, 0,0022 ммоль) и DMF (1 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки на 2 мл и продували азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали триметилсилилацетиленом (36 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали при нагревании при 110 °C в микроволновой печи в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали досуха и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Synergi C_{18} 150 мм × 30 мм, 4 мкм (элюент: от 77% до 95% (об./об.) CH_3CN и водный HCl (0,006 н.). Чистые фракции собирали, pH доводили до pH=7-8 твердым бикарбонатом натрия и летучие соединения удаляли под вакуумом. Остаток разбавляли водой (15 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (45 мл × 3) и объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{41}N_5O_4SSi$, 739,26; полученное m/z, 740,2 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в

заголовке соединение (светло-желтое твердое вещество, 800 мг, 8% выход)) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(((4-(4-((триметилсилил)этинил)бензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (16 мг, 0,018 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{29}N_5O_2$, 527,23; полученное m/z, 528,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,93 (уш. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,55 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,51-7,48 (м, 1H), 6,76-6,72 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 2,58 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,29 (м, 2H), 2,06-1,88 (м, 5H), 1,45-1,33 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 127:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

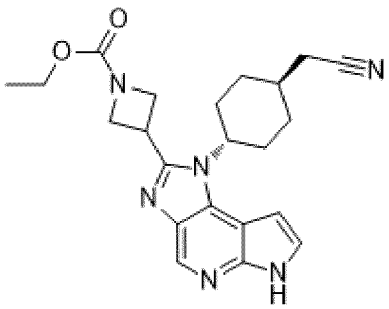


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг, 0,835 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-ола (114 мг, 0,918 ммоль), DIPEA (0,29 мл, 1,67 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли PyBOP (428 мг, 0,918 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Как органическую, так и водную фазу концентрировали с получением остатка, который сначала очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 13% до 33%

(об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3). Полученное соединение впоследствии промывали смесью 2-метокси-2-метилпропан/метанол для дополнительной очистки с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 23% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,82 (уш. с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 7,47-7,44 (м, 1Н), 6,72-6,69 (м, 1Н), 5,15-4,98 (м, 1Н), 4,47-4,25 (м, 2Н), 4,23-4,07 (м, 2Н), 3,77-3,62 (м, 2Н), 3,51-3,42 (м, 1Н), 3,33-3,25 (м, 1Н), 2,59-2,54 (м, 2Н), 2,41-2,27 (м, 2Н), 2,08-1,73 (м, 7Н), 1,44-1,28 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 128:

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат



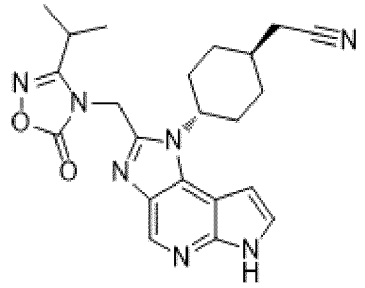
Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-((1-((4-бромфенил)сульфонил)-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил. Смесь 2-((*1r,4r*)-4-аминоциклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 1, стадия D, 437 мг, 2,50 ммоль), 1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-хлор-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (932 мг, 2,24 ммоль), DIEPA (1,30 мл, 7,94 ммоль) в DMSO (3 мл) нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали. Добавляли H_2O (100 мл). Образовались твердые вещества. После фильтрации твердые вещества собирали, повторно растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл) и промывали Н2О (50 мл). Органический слой концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1100 мг, 95% выход), которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{20}BrN_5O_4S$, 518,4; полученное m/z, 517,7/519,7 (атом Cl) $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)-6-((4-бромфенил)сульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((1-((4-бромфенил)сульфонил)-5-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (519 мг, 1,00 ммоль), *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилата (371 мг, 2,00 ммоль), дитионита натрия (523 мг, 3,00 ммоль), DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и очищали колоночной флэш-хроматографией. К этому материалу добавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и TFA (1 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и насыщенный $NaHCO_3$ (10 мл), органический слой собирали и концентрировали досуха с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (200 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{25}BrN_6O_2S$, 552,09; полученное m/z, 554,7 $[M+H]^+$.

Стадия C: этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору этилкарбонохлоридата (0,0362 мл, 0,379 ммоль) и триэтиламина (40 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)-6-((4-бромфенил)сульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (200 мг, 0,361 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (10 мл), органический слой собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/NaOH (1M) (1 мл/1 мл/1 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 11% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,21; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,69 (с, 1H), 7,40 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,67 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,70-4,35 (м, 4H), 4,26-4,01 (м, 3H), 3,88-3,42 (м, 1H), 2,68-2,40 (м, 4H), 2,29-1,92 (м, 5H), 1,59-1,38 (м, 2H), 1,28 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

Синтез и описание свойств примера 129:

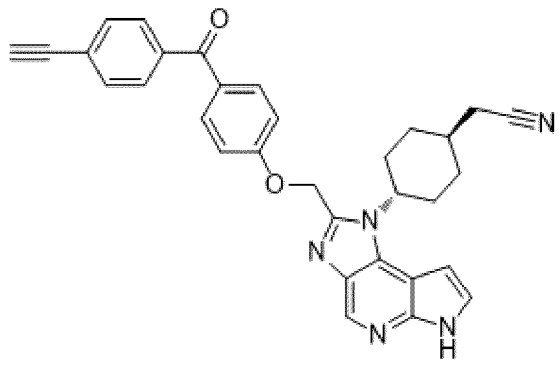
2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*′-гидроксиизобутиримидамида (15 мг, 0,035 ммоль), приготовленный аналогично примеру 61, CDI (6,2 мг, 0,038 ммоль) и ТГФ (1 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 70 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 25% до 55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 35% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{25}N_7O_2$, 419,21; полученное m/z, 420,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d6*): δ 11,93 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,64-4,49 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,61 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,12-1,91 (м, 5H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,15 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 130:

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-бромбензоил)фенокси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор (4-бромфенил)(4-гидроксифенил)метанона (289 мг, 0,968 ммоль), 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 530 мг, 1,02 ммоль), DMF (10 мл), K_2CO_3 (282 мг, 2,04 ммоль) и KI (16,9 мг, 0,102 ммоль) перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (250 мл) и промывали EtOAc (2 × 250 мл), органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (150 мл), сушили безводным Na_2S0_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-36 : 64) с получением указанного в заголовке соединения (330 мг, 44% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{36}H_{30}BrN_5O_4S$, 707,12; полученное m/z, 710,0 $[M+H]^+$.

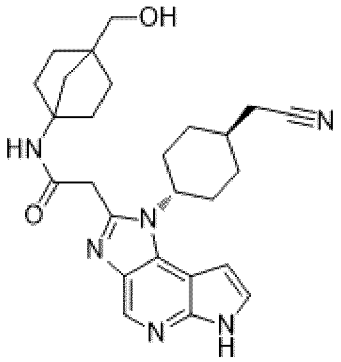
Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-((4-(4-((триметилсилил)этинил)бензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-бромбензоил)фенокси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (250 мг, 0,353 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (40,8 мг, 0,0353 ммоль), триэтиламин (428 мг, 4,23 ммоль), иодид меди(I) (4,0 мг, 0,0,021 ммоль) и DMF (6 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки на 10 мл и продували азотом в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали триметилсилилацетиленом (347 мг, 3,53 ммоль) и перемешивали при нагревании при 110 °C в микроволновой печи в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой Celite® и слой промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=10 : 1-1 : 2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (212 мг, 68%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{41}H_{39}N_5O_4SSi$, 725,25; полученное m/z, 726,2

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,91 (с, 1H), 8,28-8,20 (м, 2H), 7,86 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,66 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,58-7,46 (м, 5H), 7,12 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,73-4,59 (м, 1H), 2,44 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,11-1,93 (м, 3H), 1,54-1,46 (м, 2H), 0,27 (с, 9H).

Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (светло-желтое твердое вещество, (42 мг, 27% выход)) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-((4-(4-((триметилсилил)этинил)бензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (90 мг, 0,12 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Очистку выполняли препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 45% до 75% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{27}N_5O_2$, 513,22; полученное m/z, 514,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,98 (уш. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,78 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,71-7,67 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,30 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,79-6,73 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,70-4,57 (м, 1H), 4,46 (с, 1H), 2,59 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,44-2,28 (м, 2H), 2,07-1,94 (м, 5H), 1,49-1,31 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 131:

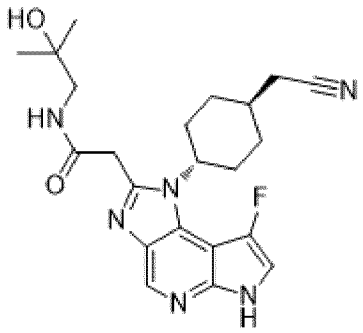
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 200 мг неочищенное, 0,557 ммоль), (4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метанола гидрохлорида (109 мг, 0,612 ммоль) и DIPEA (0,291 мл, 1,67 ммоль) в безводном DMF (6 мл) добавляли PyBrOP (285 мг, 0,612 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку DuraShell 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 12% до 42% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (37,2 мг, 14% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{26}H_{32}N_6O_2$, 460,26; полученное m/z, 461,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,84(д, *J*=4,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,66-2,51 (м, 4H), 2,18-2,05 (м, 5H), 2,00-1,82 (м, 5H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,57-1,47 (м, 2H), 1,44-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 132:

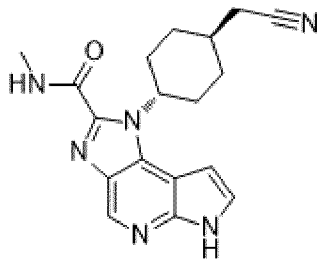
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид (55,4 мг, 0,136 ммоль), приготовленный как в примере 1, добавляли в мензурку на 2, затем растворяли в CH_3CN (1 мл) и воде (1 мл). Добавляли $NaHCO_3$ (34 мг, 0,41 ммоль) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь медленно обрабатывали 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазонийбицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборатом) (Selectfluor®) (72,1 мг, 0,203 ммоль) в виде раствора в 1 мл CH_3CN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и отслеживали пс помощью ЖХМС. Реакционную смесь экстрагировали (2 × 10 мл) CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток сначала очищали обращенно-фазной кислотной ВЭЖХ с использованием колонки Xbridge 50 мм ×250 мм, 10 мкм (10-70% CH_3CN-вода с TFA в качестве элюента). Полученное соединение подвергали дополнительной очистке обращенно-фазной щелочной ВЭЖХ с использованием колонки Xbridge 50 мм ×100 мм, 5 мкм (CH_3CN-вода с NH_4OH в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 7% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}FN_6O_2$, 426,22; полученное m/z, 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 11,74 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,23-8,00 (м, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 4,07 (с, 2Н), 3,08 (д, *J*=5,9 Гц, 2Н), 2,58-2,54 (м, 2Н), 2,35 (д, *J*=14,8 Гц, 2Н), 2,00-1,80 (м, 5Н), 1,33 (д, *J*=12,7 Гц, 2Н), 1,09 (с, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 133:

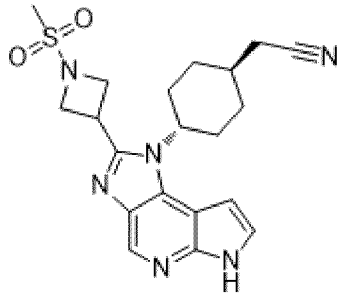
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (28 мг, 41% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя метиламин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{20}N_6O$, 336,17; полученное m/z, 337,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 11,28 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,62-7,41 (м, 1H), 6,93-6,75 (м, 1H), 6,31-5,76 (уш., 1H), 3,06 (д, *J*=5,1 Гц, 3H), 2,75-2,55 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,27-2,03 (м, 5H), 1,60-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 134:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

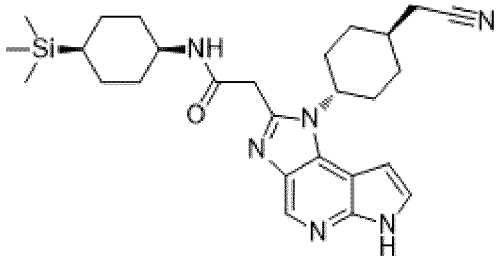


К раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)-6-((4-бромфенил)сульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (50,0 мг, 0,0900 ммоль), приготовленному аналогично примеру 128, стадия B, и DIPEA (3 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли метансульфонил хлорид (10,3 мг, 0,0903 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл), органическую фазу собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/NaOH (1M) (1 мл/1 мл/1 мл) и смесь нагревали до 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (7,00 мг, 19% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_6O_2S$, 412,17; полученное

m/z, 413,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,22 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 6,77-6,57 (м, 1H), 4,65-4,37 (м, 4H), 4,26-4,06 (м, 1H), 3,49 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H); 2,72-2,36 (м, 4H), 2,27-1,91 (м, 5H), 1,49-1,37 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 135:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид



Стадия A: (4-метоксифенил)триметилсилан. К раствору 4-броманизола (50,0 г, 267 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл) при 0 °C добавляли Me_3SiCl (68,0 мл, 535 ммоль), а затем *n*-BuLi (2,50 М в гексанах, 200 мл, 0,500 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (500 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (400 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (45,0 г, 69% выход). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,51-7,44 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 0,27 (с, 9H).

Стадия B: 4-(триметилсилил)циклогексанон. Аммиак (700 мл) конденсировали в трехгорлую колбу на 2 л при -78 °C. Добавляли (4-метоксифенил)триметилсилан (27,0 г, 150 ммоль) в безводном ТГФ (165 мл), а затем порциями EtOH (120 мл) и натрий (34,5 г, 1,50 моль) и перемешивали при -40 °C в течение 2 часов. Добавляли EtOH (80 мл) и аммиак постепенно выпаривали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (600 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOH

(300 мл) и воде (36 мл), добавляли щавелевую кислоту (4,10 г, 46,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (500 мл) и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=15 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 43% выход) в виде светло-желтого клейкого соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 2,46-2,38 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,57-1,44 (м, 2H), 0,98-0,87 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Стадия C: 4-(триметилсилил)циклогексаноноксим. 4-(триметилсилил)циклогексанон (4,0 г, 23 ммоль), гидроксиламин гидрохлорид (3,3 г, 47 ммоль), CH_3COONa (4,0 г, 49 ммоль) и этанол (100 мл) добавляли в круглодонную колбу на 250 мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,44-3,33 (м, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,39-1,18 (м, 2H), 0,81-0,69 (м, 1H), -0,03 (с, 9H).

Стадия D: 4-(триметилсилил)циклогексанамин. 4-(триметилсилил)циклогексаноноксим (4,0 г, 0,77 ммоль), никель Ренея (100 мг) и MeOH/NH_4OH (4 : 1) (75 мл) добавляли круглодонную колбу на 100 мл и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой диатомита и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 81% выход) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{21}NSi$, 171,14; полученное m/z, 172,2 $[M+H]^+$.

Стадия E: бензил ((1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклогексил)карбамат. 4-(триметилсилил)циклогексанамин (500 мг, 2,92 ммоль), Na_2CO_3 (928

мг, 8,76 ммоль) и ТГФ (30 мл) добавляли в круглодонную колбу на 100 мл и перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Добавляли CbzCl (1,50 г, 8,80 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь объединяли с двумя другими реакционными смесями и полученную смесь выливали в воду (100 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл × 4). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир : этилацетат=15 : 1-6 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереоизомерной смеси (500 мг, 56% выход). Диастереоизомерную смесь разделяли сверхкритической флюидной хроматографией (ChiralPak AD, Daicel Chemical Industries, Ltd, 250 × 30 мм, 5 мкм; Подвижная фаза: A: Сверхкритический CO_2, B: этанол (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), A : B=75 : 25 при 60 мл/мин; Темп. колонки: 38 °C; Давление в насадке: 100 бар; Темп. в насадке: 60 °C; Темп. испарителя: 20 °C; Темп. триммера: 25 °C; длина волны: 220 нм). Чистые фракции собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл), промывали водой (2 мл) и концентрировали досуха. Остаток разделяли между CH_3CN (1 мл) и водой (5 мл) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде (1*S*,4*S*)-аналога (190 мг, 21% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{27}NO_2Si$, 305,18; полученное m/z, 306,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,43-7,30 (м, 5H), 5,17-5,07 (м, 2H), 4,94 (уш. с, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 4H), 1,30-1,16 (м, 2H), 0,64-0,53 (м, 1H), -0,04 (с, 9H). Также выделяли диастереоизомер (*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексанамин (280 мг, 31% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{17}H_{27}NO_2Si$, 305,18; полученное m/z, 306,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,41-7,29 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,57 (уш. с, 1H), 3,43 (уш. с, 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,26-1,12 (м, 2H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,47-0,37 (м, 1H), -0,05 (с, 9H).

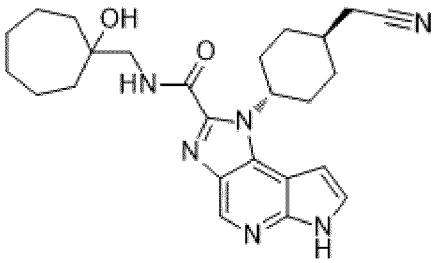
Стадия F: (1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклогексанамин. Бензил ((1*s*,4*s*)-4-(триметилсилил)циклогексил)карбамат (370 мг, 1,21 ммоль), 10 мас.% Pd/C (влажн.) (100 мг) и MeOH (30 мл) добавляли

в круглодонную колбу на 250 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 6 ч. Смесь фильтровали через слой диатомита и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (177 мг, 85,0% выход) в виде клейкого соединения серого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_9H_{21}NSi$, 171,14; полученное m/z, 172,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 3,04-2,98 (м, 1Н), 1,62-1,54 (м, 4Н), 1,52-1,44 (м, 4Н), 0,65-0,55 (м, 1Н), -0,02 -0,06 (м, 9Н).

Стадия G: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид. К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 60 мг, 0,17 ммоль) и (1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклогексанамина (43 мг, 0,25 ммоль) в DMF 3 мл добавляли PyBOP (170 мг, 0,33 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После удаления DMF in vacuo к остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 26% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{38}N_6OSi$, 490,29; полученное m/z, 491,4 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,80 (с, 1Н), 7,73 (д, *J*=3,5 Гц, 1Н), 7,08 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 4,66 (уш. с, 1Н), 4,04 (уш. с, 1Н), 2,55 (уш. д, *J*=5,6 Гц, 4Н), 2,25-2,08 (м, 5Н), 1,82 (уш. д, *J*=10,1 Гц, 2Н), 1,66-1,43 (м, 8Н), 0,66 (уш. т, *J*=10,9 Гц, 1Н), 0,00 (с, 9Н).

Синтез и описание свойств примера 136:

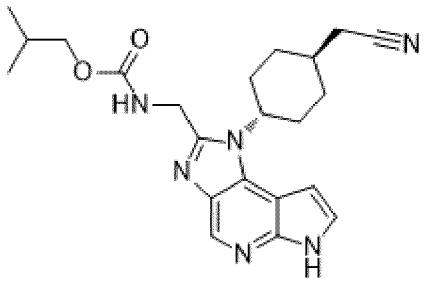
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (61 мг, 70% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя 1-(аминометил)циклогептанол вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; полученное m/z, 449,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,40-8,15 (м, 1H), 7,55 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,83 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,30-5,33 (м, 2H),3,69-3,40 (м, 2H) 2,62-2,21 (м, 4H), 2,16-1,87 (м, 5H), 1,81-1,33 (м, 14H).

Синтез и описание свойств примера 137:

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат



Стадия A: метил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат. Раствор метил 1*H*-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 3,97 ммоль) и безводного ТГФ (10 мл) добавляли к охлажденной до 0 °C (лед/вода) суспензии гидрида натрия в минеральном масле (317 мг, 60% чистота, 7,93 ммоль) и безводном ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч с постепенным подогреванием до 10 °C. Реакционную смесь впоследствии обрабатывали раствором SEM-Cl (793 мг, 4,76 ммоль) и безводным ТГФ (5 мл) при 0 °C и перемешивали в течение ночи при 10 °C. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл) и концентрировали досуха. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (градиентный элюент: петролейный эфир :

этилацетат=100 : 0-85 : 15) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 39% выход) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{11}H_{20}N_2O_3Si$, 256,12; полученное m/z, 256,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,06 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 5,43 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,57 (т, *J*=8,0 Гц, 2Н), 0,91 (т, *J*=8,0 Гц, 2Н), -0,02 (с, 9Н).

Стадия B: 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоновая кислота. Раствор NaOH (109 мг, 2,73 ммоль) и воды (1 мл) добавляли к раствору метил 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилата (350 мг, 1,37 ммоль), MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) и перемешивали в течение 2,5 ч при 20 °С. Реакционную смесь концентрировали досуха, разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH=2-3 с помощью 1М HCl. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой (3 мл × 2) и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 86% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{10}H_{18}N_2O_3Si$, 242,11; полученное m/z, 243,0 $[M+H]^+$.

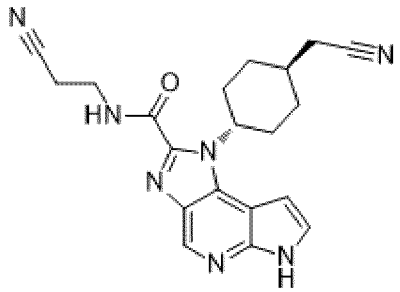
Стадия C: (изобутилугольный) 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоновый ангидрид. Изобутил хлороформиат (186 мг, 1,08 ммоль) добавляли к охлажденному до 0 °С (лед/вода) раствору 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (250 мг, 0,897 ммоль), 4-метилморфолина (136 мг, 1,35 ммоль) и безводного ТГФ (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °С. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между водой (10 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл). Органическую фазу разделяли, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 102% выход) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{26}N_2O_5Si$, 342,16; полученное m/z, 342,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,17 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 4,10 (д, *J*=6,8 Гц, 2Н), 3,60 (т, *J*=8,4 Гц, 2Н), 2,12-2,01 (м, 1Н), 1,00 (д, *J*=6,8 Гц, 6Н), 0,92 (т, *J*=8,4 Гц, 2Н), 0,01--0,06 (м, 9Н).

Стадия D: изобутил((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-

1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 170 мг, 0,493 ммоль), (изобутилугольного)1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбонового ангидрида (199 мг, 0,493 ммоль), 4-метилморфолина (150 мг, 1,48 ммоль) и ТГФ (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 25 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл), органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 32% до 62% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 27% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; полученное m/z, 409,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 4,73-4,42 (м, 3Н), 3,92-3,66 (м, 2Н), 2,67-2,57 (м, 2Н), 2,43-2,23 (м, 2Н), 2,19-1,65 (м, 6Н), 1,54-1,29 (м, 2Н), 1,12-0,63 (м, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 138:

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид

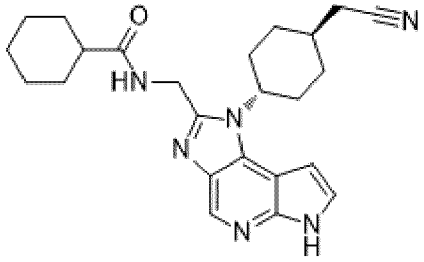


Указанное в заголовке соединение (10 мг, 43% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия А, используя 3-аминопропаннитрил вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{21}N_7O$, 375,18; полученное m/z, 376,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,36 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,27 (т, *J*=6,4 Гц, 1Н), 7,47 (т, *J*=2,9 Гц, 1Н),6,94-6,70 (м, 1Н), 6,32-5,70 (м, 1Н), 3,77 (квар, *J*=6,6 Гц, 2Н), 2,79

(т, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,24-2,03 (м, 5H), 1,57-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 139:

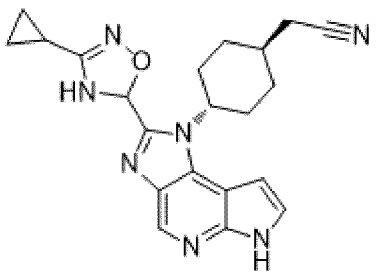
N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид



Циклогексанкарбонил хлорид (58,0 мг, 0,396 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триэтиламина (0,276 мл, 1,98 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол=10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 42% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O$, 418,25; полученное m/z, 419,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,54 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,45 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,88 (уш. с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,82 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 4,73-4,59 (м, 1H), 2,63-2,45 (м, 2H), 2,41 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,28-2,13 (м, 3H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,94-1,74 (м, 5H), 1,57-1,38 (м, 4H), 1,36-1,18 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 140:

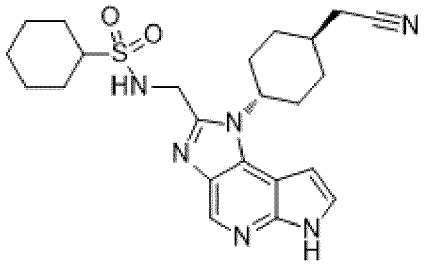
2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил гидрохлорид (промежуточное соединение 5, 200 мг, 0,580 ммоль), *N*-гидроксициклопропанкарбимидоил хлорид (139 мг, 0,580 ммоль), триэтиламин (0,40 мл, 2,9 ммоль) и DMF (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 20 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл). Органическую фазу собирали, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток сначала очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 18% до 48% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). Остаток впоследствии дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 18% до 48% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 3% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; полученное m/z, 390,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,99 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,63-4,51 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,13-1,86 (м, 5H), 1,79-1,68 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 2H), 0,99-0,79 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 141:

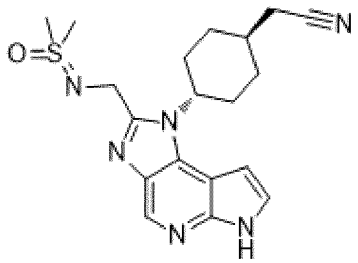
N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид



Циклогексансульфонил хлорид (482 мг, чистота 15%, 0,396 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триэтиламина (0,276 мл, 1,98 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ВЭЖХ дважды, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 3% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2S$, 454,22; полученное m/z, 455,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,91 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,86-7,74 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,76-4,62 (м, 1H), 4,56 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,43-2,32 (м, 2H), 2,09-1,94 (м, 7H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,51-1,29 (м, 4H), 1,25-1,08 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 142:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

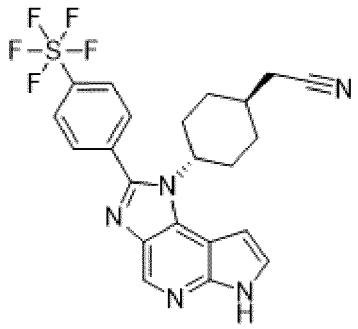


Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-

(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 91 мг, 0,19 ммоль), (*S*-метилсульфонимидоил)метана (48 мг, 0,52 ммоль) и $NaHCO_3$ (25 мг, 0,29 ммоль) в CH_3CN (3 мл) нагревали до 130 °C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в MeOH/ТГФ/NaOH (1М) (1 мл/1 мл/1 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разделяли между CH_2Cl_2 (5 мл) и водой (5 мл), органический слой собирали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 42% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{24}N_6OS$, 384,17; полученное m/z, 385,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,76-11,30 (с, 1H), 8,95-8,49 (с, 1H), 7,52-7,31 (м, 1H), 6,85-6,49 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,93-4,41 (м, 3H), 3,16-2,94 (с, 6H), 2,62-2,30 (м, 4H), 2,20-2,00 (м, 5H), 1,53-1,36 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 143:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



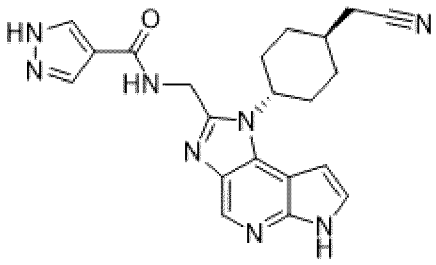
Стадия А: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 120 мг, 0,273 ммоль) растворяли в DMSO (2,3 мл) и MeOH (0,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки. Добавляли 4-(пентафтортио)бензальдегид (139 мг, 0,599 ммоль), а затем Na_2S2O_4 (140 мг, 0,683 ммоль) и флакон закрывали крышкой и нагревали при

100 °C в течение выходных. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образовавшийся желто-коричневый осадок собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и давали тщательно просохнуть. Твердое вещество собирали в круглодонную колбу путем растворения в EtOAc. Органическую фазу впоследствии концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желто-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{24}F_5N_5O_2S_2$, 621,13; полученное m/z, 622,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (94,6 мг, 72% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (169 мг, 0,272 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Неочищенный материал растирали с гептаном и ДХМ и впоследствии собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{20}F_5N_5S$, 481,14; полученное m/z, 482,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 12,05 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,14 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,96 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,81 (д, *J*=3,3 Гц, 1H), 4,50-4,28 (м, 1H), 2,55 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 3H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,39-1,24 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 144:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



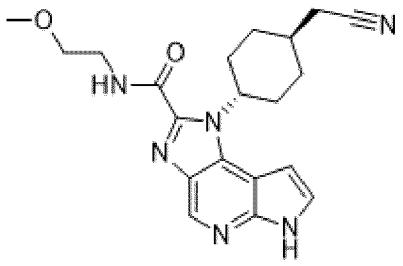
Стадия A: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 170 мг, 0,493 ммоль), (изобутилугольного) 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбонового ангидрида, приготовленного аналогично примеру 137, стадия C, (199 мг, 0,493 ммоль), 4-метилморфолина (150 мг, 1,48 ммоль) и безводного ТГФ (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 25 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Agela DuraShell 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 32% до 62% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 22% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{36}N_8O_2Si$, 532,27; полученное m/z, 533,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,48-7,31 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,98 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 4,77-4,63 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 2,42 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,25-2,13 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90-1,66 (м, 2H), 1,56-1,40 (м, 2H), 0,94-0,86 (м, 2H), -0,03 (с, 9H).

Стадия B: *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Раствор *N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида (50 мг, 0,094 ммоль) и TFA (2 мл)

перемешивали в течение 0,5 ч при 10 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в воде (5 мл) и водную фазу доводили до pH=7-8 насыщенным водным $NaHCO_3$. Осадок фильтровали, промывали водой (2 мл × 3) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 99% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_8O$, 402,19; полученное m/z, 403,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 13,15 (с, 1H), 11,88 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,69-4,49 (м, 1H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,09-1,71 (м, 4H), 1,45-1,09 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 145:

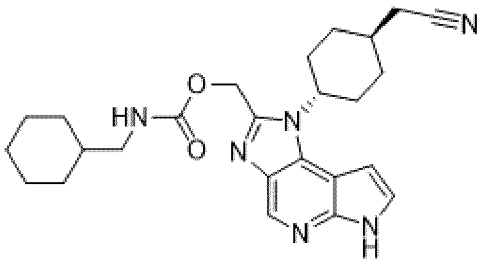
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (40 мг, 52% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя 2-метоксиэтанамин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_6O_2$, 380,20; полученное m/z, 381,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,83 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,11 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 1H), 6,91-6,73 (м, 1H), 6,32-5,75 (м, 1H), 3,79-3,56 (м, 4H), 3,44 (с, 3H), 2,78-2,55 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,28-2,00 (м, 5H), 1,62-1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 146:

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (циклогексилметил)карбамат



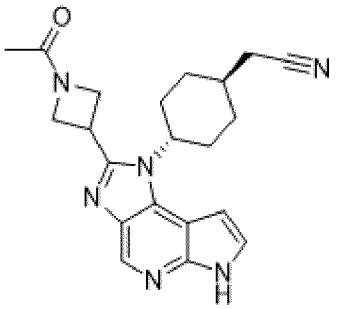
Стадия A: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (циклогексилметил)карбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 7, 34 мг, 0,076 ммоль), (изоцианатометил)циклогексан (28 мг, 0,20 ммоль), триэтиламин (42 мкл, 0,30 ммоль) и DMF (1 мл) нагревали при 80 °C в течение ~ 15 мин, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 20-100% EtOAc в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 94% выход) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{36}N_6O_4S$, 588,25; полученное m/z, 589,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (циклогексилметил)карбамат. Смесь (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (циклогексилметил)карбамата (42 мг, 0,071 ммоль), 1 M NaOH (водн.) (0,20 мл, 0,20 ммоль), ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (2-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества беловатого цвета (22 мг, 69% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{32}N_6O_2$, 448,26; полученное m/z, 449,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,25 (уш. с, 1H), 8,85-8,77 (м, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,23 (уш. с, 1H), 4,56 (уш. с, 1H), 3,08 (т, *J*=6,3 Гц, 2H),

2,53 (уш. с, 2H), 2,42 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,17 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,12-1,91 (м, 4H), 1,77-1,60 (м, 5H), 1,56-1,36 (м, 2H), 1,30-1,08 (м, 2H), 1,00-0,82 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 147:

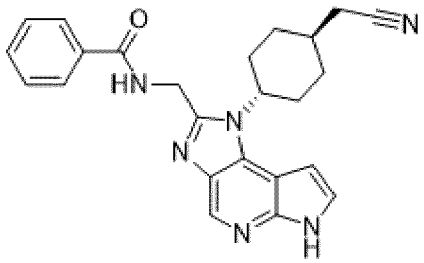
2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



К раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)-6-((4-бромфенил)сульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (50 мг, 0,090 ммоль), приготовленному аналогично примеру 128, стадия B, и DIPEA (3 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли ацетилхлорид (8,5 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл) и органический слой собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ТГФ/MeOH/NaOH (1 М) (1 мл/1 мл/1 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 44% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,20; полученное m/z, 377,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,64-10,47 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,69 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,02 (дд, *J*=8,2, 6,0 Гц, 1H), 4,64-4,44 (м, 2H), 4,32-4,07 (м, 2H), 3,54-3,41 (м, 1H), 2,64-2,39 (м, 4H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,12-1,88 (м, 6H), 1,55-1,41 (м, 1H), 1,32-1,17 (м, 1H).

Синтез и описание свойств примера 148:

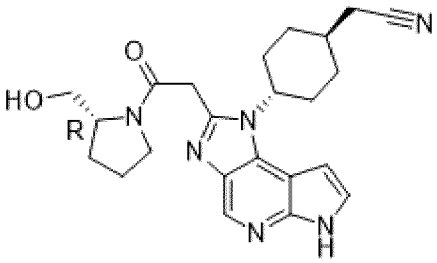
N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)бензамид



Бензоилхлорид (55,6 мг, 0,396 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,396 ммоль), триэтиламина (0,276 мл, 1,98 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол=10 : 1) дважды с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 12% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{24}N_6O$, 412,20; полученное m/z, 413,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,51-7,37 (м, 3H), 6,71 (с, 1H), 4,91 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 4,72-4,58 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,41-2,27 (м, 2H), 2,07-1,80 (м, 5H), 1,43-1,28 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 149:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((*R*)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

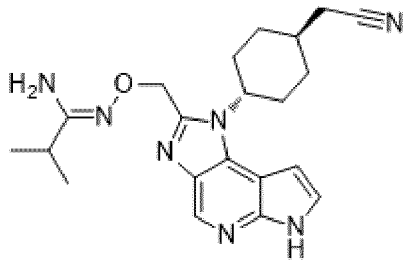


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 300 мг неочищенное, 0,835 ммоль), *L*-пролинола (126 мг, 0,918 ммоль) и DIPEA (0,291 мл, 1,67 ммоль)

в безводном DMF (5 мл) добавляли PyBrOP (428 мг, 0,918 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую и водную фазы концентрировали с получением остатка, который сначала очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Xtimate C_{18} 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 16% до 36% (об./об.) CH_3CN и H_2O with 10 мм NH_4HCO_3), а затем дополнительно очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол=15 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 5% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23; полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,83 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,71 (уш. с, 1H), 5,15 (т, *J*=4,0 Гц, 0,3H), 4,79 (т, *J*=4,0 Гц, 0,7H), 4,45-4,20 (м, 2H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,56-3,43 (м, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,39-2,25 (м, 2H), 2,06-1,81 (м, 8H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 150:

(*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



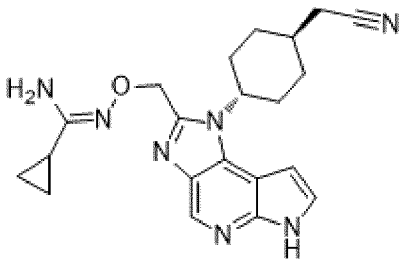
Стадия A: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 250 мг, 0,534 ммоль), *N*'-гидрокси-2-

метилпропанимидамида (164 мг, 1,60 ммоль), K_2CO_3 (369 мг, 2,67 ммоль) и DMF (4 мл) перемешивали в течение 18 ч при 50 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 95,8% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}N_7O_3S$, 533,22; полученное m/z, 534,0 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид. Указанное в заголовке соединение (50 мг, 24% выход) получали в виде твердого вещества белого цвета, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, применяя (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид (780 мг, 0,51 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Указанное в заголовке соединение очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,23; полученное m/z, 394,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 6,71 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,80-4,64 (м, 1H), 2,56 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 5H), 1,47-1,31 (м, 2H), 1,01 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 151:

(*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



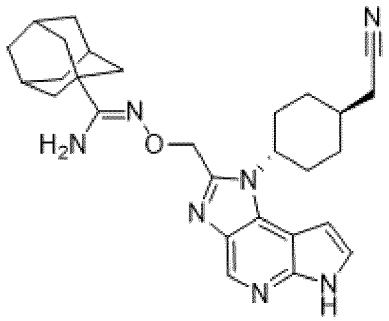
Стадия A: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 250 мг, 0,534 ммоль), *N*'-гидроксициклопропанкарбоксимидамида (160 мг, 1,60 ммоль), K_2CO_3 (369 мг, 2,67 ммоль) и DMF (4 мл) перемешивали в течение 18 ч при 50 °C. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 96% выход), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{29}N_7O_3S$, 531,21; полученное m/z, 532,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*Z**)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид. Указанное в заголовке соединение (35 мг, 17% выход) получали в виде твердого вещества белого цвета, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, применяя (*Z*)-*N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид (780 мг, 0,51 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Указанное в заголовке соединение очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{25}N_7O$, 391,21; полученное m/z, 392,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,47

(т, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,80-4,67 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,09-1,90 (м, 5H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 1H), 0,69-0,55 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 152:

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



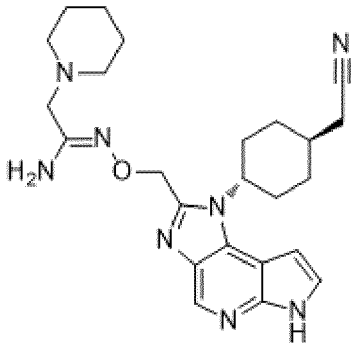
Стадия A: (*3R,5R,7R,E**)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 76 мг, 0,16 ммоль), (*3R,5R,7R,Z*)-N'-гидроксиадамантан-1-карбоксимидамида (80 мг, 0,41 ммоль), K_2CO_3 (82 мг, 0,59 ммоль) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. После отфильтровывания твердого вещества фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 98% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_7O_3S$, 625,28; полученное m/z, 626,4 $[M+H]^+$.

Стадия B: (*3R,5R,7R,E**)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид. Раствор (*3R,5R,7R,E**)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамида (100 мг, 0,16 ммоль) в

ТГФ (0,7 мл) и MeOH (0,7 мл) обрабатывали 3 н. NaOH (0,21 мл, 0,64 ммоль) в течение 18 ч при комнатной температуре. После концентрирования in vacuo остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Собранные фракции концентрировали и остаток разделяли между EtOAc и насыщеным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc (x 4). Объединенные экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 24%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{35}N_7O$, 485,29; полученное m/z, 486,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,04 (уш. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,44 (уш. с, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 5,82 (уш. с, 1H), 5,65 (уш. с, 1H), 4,83-4,67 (м, 1H), 4,49 (уш. с, 2H), 2,66-2,49 (м, 2H), 2,43 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,88 (д, *J*=3,0 Гц, 4H), 1,82 (д, *J*=2,5 Гц, 4H), 1,77-1,63 (м, 7H), 1,58-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 153:

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид; причем структура представляет собой изомер (Z) или (E), а обозначение (Z) и соответствующая структура ниже выбрана произвольно



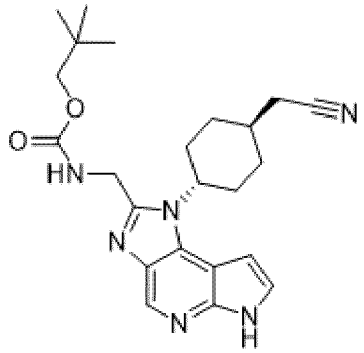
Стадия A: *N*'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 152, стадия A, используя *N*'-гидрокси-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид вместо (3R,5R,7R)-*N*'-гидроксиадамантан-1-карбоксимидамида, с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 100%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{36}N_8O_3S$,

588,26; полученное m/z, 589,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: *N'*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 152, стадия B, используя *N'*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид (113 мг, 0,190 ммоль) вместо (3R,5R,7R)-*N'*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамида, с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 26%). Указанное в заголовке соединение сначала очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 2-20% MeOH в ДХМ). Далее его дополнительно очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (5-95% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Чистые фракции после очистки методом ВЭЖХ концентрировали и растворяли в 10% MeOH в ДХМ, пропускали через 500 мг колонку SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{32}N_8O$, 448,27; полученное m/z, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,65 (уш. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 6,73 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 5,40 (уш. с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,79-4,63 (м, 1H), 3,14 (уш. с, 2H), 2,73-2,47 (м, 5H), 2,44 (д, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,28-2,11 (м, 3H), 2,11-1,89 (м, 3H), 1,71-1,59 (м, 4H), 1,59-1,39 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 154:

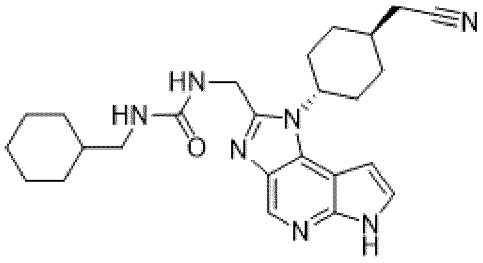
неопентил((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат



Неопентил хлороформиат (69,9 мг, 0,464 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 160 мг, 0,422 ммоль), триэтиламина (0,294 мл, 2,11 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол=10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 28% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; полученное m/z, 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,87 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,47 (т, *J*=2,8 Гц, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 4,60 (д, *J*=5,6 Гц, 2Н), 4,58-4,47 (м, 1Н), 3,71 (с, 2Н), 2,59 (д, *J*=5,6 Гц, 2Н), 2,43-2,25 (м, 2Н), 2,08-1,84 (м, 5Н), 1,47-1,32 (м, 2Н), 0,89 (с, 9Н).

Синтез и описание свойств примера 155:

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина



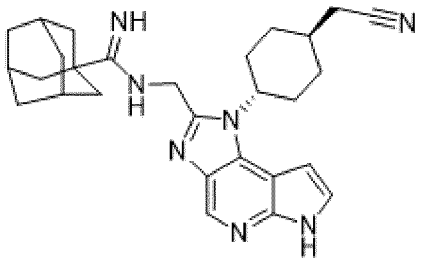
Стадия А: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина. Указанное в заголовке соединение (185 мг) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 70, стадия С, используя (изоцианатометил)циклогексан (101 мг, 0,726 ммоль) вместо изоцианатобензола. Соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 2-10% MeOH в ДХМ). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{37}N_7O_3S$, 587,27; полученное

m/z, 588,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина. Указанное в заголовке соединение получали, используя продукт стадии A (пример 155, стадия A), используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B (67 мг, 48% выход). Соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 2-10% MeOH в ДХМ). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{33}N_7O$, 447,27; полученное m/z, 448,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,95 (уш. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,44 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,68 (уш. с, 2H), 5,44 (уш. с, 1H), 4,83 (уш. д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,65 (уш. с, 1H), 3,01 (т, *J*=6,1 Гц, 2H), 2,47 (уш. с, 2H), 2,32 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,14-1,87 (м, 5H), 1,67-1,52 (м, 5H), 1,44-1,23 (м, 3H), 1,17-0,98 (м, 2H), 0,88-0,73 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 156:

(3*R*,5*R*,7*R*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид



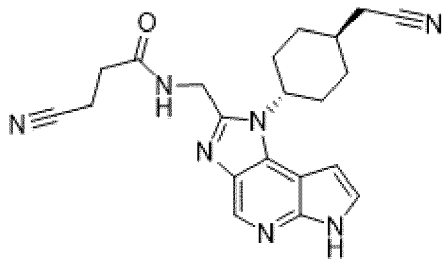
Стадия A: (3*R*,5*R*,7*R*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 76 мг, 0,16 ммоль), (3*R*,5*R*,7*R*)-адамантан-1-карбоксимидамида (88 мг, 0,41 ммоль), K_2CO_3 (80 мг, 0,58 ммоль) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После отфильтровывания твердого вещества фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 99% выход) в виде

масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{39}N_7O_2S$, 609,29; полученное m/z, 610,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: *(3R,5R,7R)-N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид. Смесь (3R,5R,7R)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамида (98 мг, 0,16 ммоль), 3М NaOH (водн.) (0,11 мл, 0,33 ммоль), ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч и концентрировали in vacuo. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением прозрачного масла. Этот материал разделяли между EtOAc и насыщенным $NaHCO_3$ (водн.). Водный слой экстрагировали EtOAc (x 4). Объединенные органические фазы сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества беловатого цвета (62 мг, 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{35}N_7$, 469,30; полученное m/z, 470,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,64 (уш. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,76 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,11 (уш. с, 2H), 4,74 (уш. с, 1H), 2,45 (уш. с, 2H), 2,39 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,25-2,09 (м, 6H), 2,05-1,94 (м, 6H), 1,90-1,47 (м, 10H).

Синтез и описание свойств примера 157:

3-циано-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)пропанамид

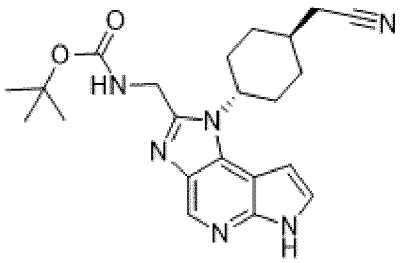


HATU (100 мг, 0,264 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 100 мг, 0,264 ммоль), 3-цианопропановой кислоты

(26,1 мг, 0,264 ммоль), DIEA (0,230 мл, 1,32 ммоль) и CH_2Cl_2 (5 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч при 10 °C. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : метанол 10 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 29% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{23}N_7O$, 389,20; полученное m/z, 390,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,90 (с, 1H), 8,76 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,48 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,72 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,62-4,47 (м, 1H), 2,69 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,57 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,55 (т, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,43-2,24 (м, 2H), 2,11-1,87 (м, 5H), 1,47-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 158:

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат



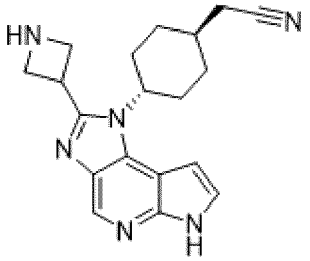
Стадия A: *трет*-бутил((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 1,00 г, 2,28 ммоль), *трет*-бутил (2-оксоэтил)карбамата (0,820 г, 5,20 ммоль) и гидросульфита натрия (1,17 г, 5,69 ммоль) в DMSO (3 мл), MeOH (10 мл) и дистиллированной воде (5 мл) в рассчитанной на высокое давление пробирке нагревали при 100 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водой. Органические слои объединяли, промывали водой и водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические фазы сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха.

Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (36 г силикагелевая колонка, 30-100% EtOAc в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (748 мг, 60% выход) в виде твердого вещества белого цвета, МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,2; полученное m/z, 549,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: *трет*-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Указанное в заголовке соединение (64 мг, 86%) получали в виде твердого вещества белого цвета, используя условия, аналогичные описанным в примере 156, стадия B, применяя *трет*-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)карбамат (100 мг, 0,18 ммоль) вместо (3R,5R,7R)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамида. Указанное в заголовке соединение сначала очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Чистые фракции растворяли в 10% MeOH в ДХМ, пропускали через 500 мг колонку SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; полученное m/z, 409,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,41-11,26 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,48 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 6,08 (уш. с, 1H), 4,75 (уш. д, *J*=6,1 Гц, 3H), 2,54 (уш. с, 2H), 2,42 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,24-2,09 (м, 3H), 2,09-1,95 (м, 3H), 1,87 (уш. с, 1H), 1,49 (м, 9H).

Синтез и описание свойств примера 159:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

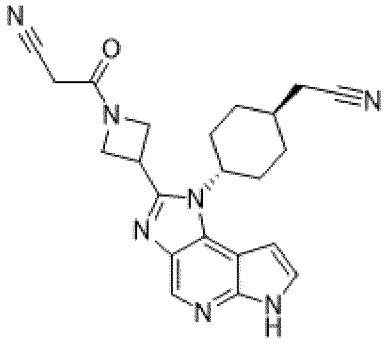


Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((1-((4-бромфенил)сульфонил)-5-нитро-

1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (519 мг, 1,00 ммоль), приготовленный аналогично примеру 128, стадия A, *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилата, (371 мг, 2,00 ммоль), дитионита натрия (523 мг, 3,00 ммоль), DMSO (2,5 мл) и воды (0,15 мл) нагревали при 100 °C в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и очищали колоночной флэш-хроматографией. К этому материалу добавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и TFA (1 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и насыщенный $NaHCO_3$ (10 мл), органический слой собирали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в NaOH (1 М)/ТГФ/MeOH (1 мл/1 мл/1 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (5,00 мг, 1% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_6$, 334,19; полученное m/z, 335,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,97 (с, 1H), 8,84-8,71 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 6,68 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,38-4,20 (м, 3H), 4,04-3,87 (м, 3H), 2,68-2,32 (м, 4H), 2,27-1,85 (м, 5H), 1,50-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 160:

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

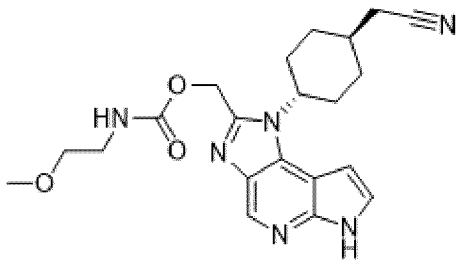


Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (30,0 мг, 0,0900 ммоль), приготовленный аналогично примеру 159, и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-цианоацетата (32,7 мг, 0,179 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4

ч. Добавляли воду (1 мл) и органический слой собирали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 25% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}N_7O$, 401,2; полученное m/z, 402,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,45 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 7,49-7,34 (м, 1Н), 6,81-6,54 (м, 1Н), 5,21-5,02 (м, 1Н), 4,77 (т, *J*=8,5 Гц, 1Н), 4,57 (т, *J*=9,2 Гц, 1Н), 4,47-4,29 (м, 1Н), 4,32-4,12 (м, 1Н), 3,78-3,52 (м, 1Н), 3,37 (д, *J*=3,8 Гц, 2Н), 2,54-2,40 (м, 4Н), 2,33-1,91 (м, 5Н), 1,53-1,37 (м, 2Н).

Синтез и описание свойств примера 161:

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (2-метоксиэтил)карбамат



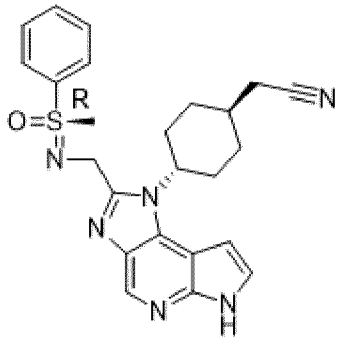
Стадия А: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (2-метоксиэтил)карбамат. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 7, 100 мг, 0,222 ммоль) и 1-изоцианато-2-метоксиэтана (45 мг, 0,45 ммоль) нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Анализ ЖХМС показал остатки исходного материала, поэтому нагревание продолжали в течение 24 ч. После этого добавляли дополнительное количество 1-изоцианато-2-метоксиэтана (45 мг, 0,45 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 18 ч, затем нагревали при 80 °С в течение 68 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г силикагелевая колонка, 0-100% EtOAc в гептанах, затем 10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде содержащей примеси смеси (2 : 1

продукт и исходный материал, 159 мг) в виде твердого вещества беловатого цвета, которое использовали в следующей реакции как есть. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}N_6O_5S$, 550,2; полученное m/z, 551,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (2-метоксиэтил)карбамат. Указанное в заголовке соединение (30 мг, 25%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 156, стадия B, применяя (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил (2-метоксиэтил)карбамат (159 мг, 0,290 ммоль) вместо (3R,5R,7R)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамида. Соединение очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 5-95% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Чистые фракции концентрировали и растворяли в 10% MeOH в ДХМ, пропускали через 500 мг колонку SILICYCLE SPE-R66030B-03P Carbonate для удаления TFA и элюировали 10% MeOH в ДХМ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_3$, 410,2; полученное m/z, 411,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=11,51 (уш. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,46 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 5,70 (уш. с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,52 (уш. с, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,38-3,29 (м, 3H), 2,52 (уш. с, 2H), 2,41 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,23-1,91 (м, 6H), 1,56-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 162:

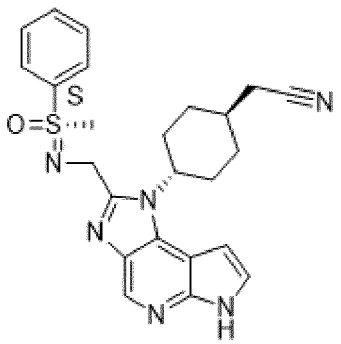
2-((*1r,4r*)-4-(2-(((*R*)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8, 91 мг, 0,19 ммоль), (*R*)-(*S*-метилсульфонимидоил)бензола (36 мг, 0,23 ммоль) и $NaHCO_3$ (24,5 мг, 0,292 ммоль) перемешивали вместе в CH_3CN (3 мл) и нагревали при 130 °C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в MeOH/ТГФ/NaOH (1M) (1 мл/1 мл/1 мл) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водой (5 мл/5 мл). Органический слой собирали, концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 12% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}N_6OS$, 446,2; полученное m/z, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,53-10,14 (м, 1H), 8,74-8,57 (м, 1H), 7,99-7,82 (м, 2H), 7,69-7,45 (м, 3H), 7,41-7,26 (м, 1H), 6,79-6,58 (м, 1H), 4,92-4,62 (м, 1H), 4,58-4,36 (м, 1H), 4,36-4,19 (м, 1H), 3,21-3,00 (м, 3H), 2,64-2,28 (м, 4H), 2,22-1,95 (м, 5H), 1,57-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 163:

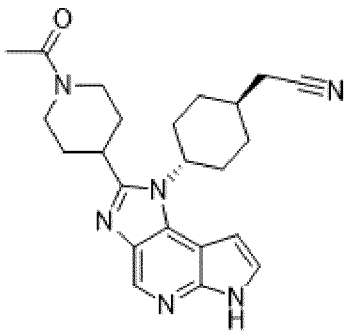
2-((*1r,4r*)-4-(2-(((*S*)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение (42 мг, 48% выход) получали, используя условия, аналогичные указанным в примере 163, и используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 8, 91 мг, 0,19 ммоль) и (*S*)-(*S*-метилсульфонимидоил)бензол (36 мг, 0,23 ммоль) вместо (*R*)-(*S*-метилсульфонимидоил)бензола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}N_6OS$, 446,2; полученное m/z, 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 11,41-11,18 (с, 1H), 8,93-8,57 (с, 1H), 8,10-7,82 (м, 2H), 7,74-7,46 (м, 3H), 7,42-7,29 (м, 1H), 6,91-6,55 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,04-4,68 (м, 1H), 4,62-4,38 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,38-4,19 (м, 1H), 3,32-2,92 (м, 3H), 2,58-2,32 (м, 4H), 2,20-1,98 (м, 5H), 1,58-1,35 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 164:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: *трет*-бутил 4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору 2-((*1r,4r*)-4-((5-амино-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 2, 250 мг, 0,569 ммоль) в DMSO (5 мл) и MeOH (1 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли 1-Boc-4-пиперидинкарбоксальдегид (146 мг, 0,683 ммоль), а затем гидросульфит натрия (291 мг, 1,42 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Образовавшийся белый осадок

собирали фильтрацией, промывали водой (50 мл) и давали тщательно высохнуть. Твердое вещество собирали в круглодонную колбу путем растворения в EtOAc. Органическую фазу концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{32}H_{38}N_6O_4S$, 602,3; полученное m/z, 603,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил гидрохлорид. К раствору *трет*-бутил 4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (336 мг, 0,557 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,9 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М HCl в диоксане (3,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и впоследствии сушили под вакуумом в течение 20 мин с получением указанного в заголовке соединения в форме соли с HCl в виде порошка беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{30}N_6O_2S$, 502,2; полученное m/z, 503,3 $[M+H]^+$.

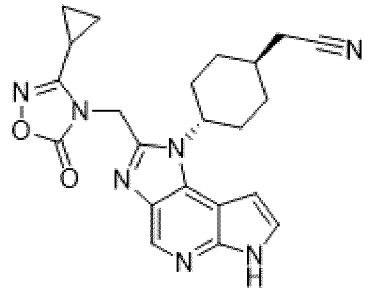
Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. К раствору 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (100 мг, 0,185 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,7 мл) добавляли триэтиламин (0,258 мл, 1,86 ммоль) и охлаждали до 0 °C. Далее добавляли ацетилхлорид (0,0158 мл, 0,223 ммоль) и перемешивали при 0 °C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 1 мл насыщенного водного $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией. Очищенный продукт дополнительно растирали с CH_3CN и твердые вещества собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{32}N_6O_3S$,

544,2; полученное m/z, 545,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (27,5 мг, 37% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, применяя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (101 мг, 0,185 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Неочищенный материал очищали на 12-граммовой силикагелевой колонке, используя 0-10% (2 н. NH_3 в MeOH) в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O$, 404,2; полученное m/z, 405,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,84 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,56-7,34 (м, 1H), 6,71 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,63-4,52 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,61 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 3H), 1,96-1,80 (м, 5H), 1,73-1,58 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 165:

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил)метил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил

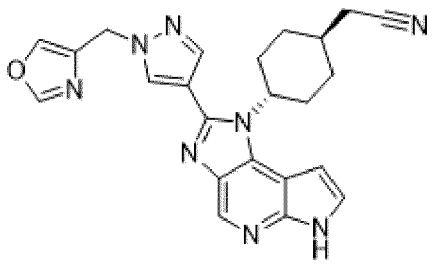


Раствор (*EZ*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*′-гидроксициклопропанкарбоксимидамида, приготовленный как в примере 110, (73 мг, 0,17 ммоль), CDI (30 мг, 0,19 ммоль) и ТГФ (2 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 70 °C. Реакционную смесь

концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией и препаративной ВЭЖХ, используя колонку Phenomenex Gemini 150 мм × 25 мм, 10 мкм (элюент: от 23% до 53% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 56% выход) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{23}N_7O_2$, 417,2; полученное m/z, 418,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,93 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 6,79-6,71 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,67-4,53 (м, 1H), 2,61 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,12-1,89 (м, 6H), 1,55-1,38 (м, 2H), 0,94-0,78 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 166:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



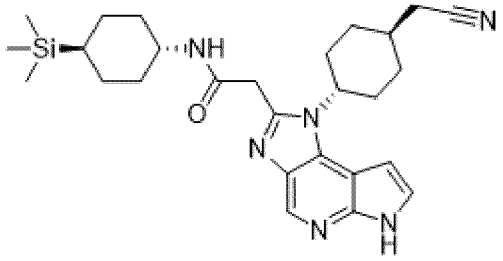
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 10 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (приготовленный аналогично примеру 123, стадия A, 189 мг, 0,389 ммоль) в виде твердого вещества, а затем добавляли DMF (0,833 мл), Cs_2CO_3 (588 мг, 1,81 ммоль) и 4-(бромметил)оксазол гидробромид (189 мг, 0,778 ммоль). Флакон запечатывали и содержимое нагревали до 80 °C, используя нагревательный блок, в течение 4 ч, и затем реакционной смеси давали медленно охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь добавляли в 50 мл воды при перемешивании. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл), сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Остаток

очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г SiO_2, 0-5% 2 н. NH_3-MeOH/EA в 7 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 53% выход) в виде твердого вещества темно-коричневого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{26}N_8O_3S$, 566,2; полученное m/z, 567,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-10% 2 н. NH_3-MeOH/EA в 12 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 59% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{22}N_8O$, 426,2; полученное m/z, 427,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,34 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,19 (квар, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,49 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,75 (дд, *J*=3,5, 1,9 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,63-4,44 (м, 1H), 2,58 (д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,13-1,91 (м, 5H), 1,47-1,30 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 167:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид

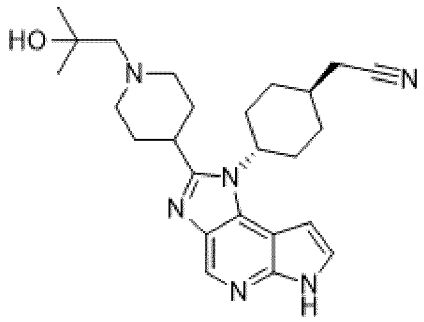


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 60,0 мг, 0,170 ммоль) и (*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексанамина (приготовленному в примере 135, стадия E, 43 мг, 0,25 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли PyBOP (174 мг, 0,334 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь

концентрировали досуха, остаток добавляли вода и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: от 10 до 90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA), дважды с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 20% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{38}N_6OSi$, 490,3; полученное m/z, 491,4, $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,84 (с, 1H), 7,78 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,13 (уш. д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,71 (уш. с, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,61 (уш. д, *J*=5,6 Гц, 3H), 2,30-2,13 (м, 5H), 2,12-2,00 (м, 2H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,68-1,48 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 4H), 0,56 (уш. т, *J*=10,9 Гц, 1H), 0,00 (с, 9H).

Синтез и описание свойств примера 168:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



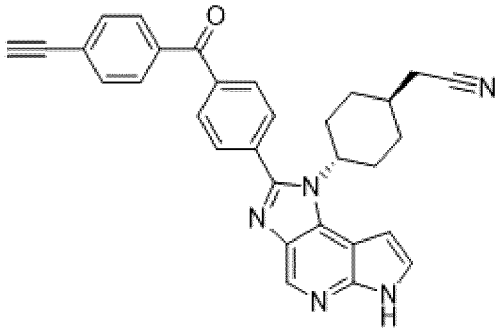
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила, приготовленный аналогично примеру 165, стадия B, (100 мг, 0,185 ммоль), изобутиленоксида (0,165 мл, 1,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (212 мг, 0,649 ммоль)) в CH_3CN (1 мл) нагревали при 130 °C в микроволновой печи в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл), сушили безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{38}N_6O_3S$, 574,3; полученное m/z, 575,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (30,3 мг, 38% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (106 мг, 0,184 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Неочищенный материал очищали на 12-граммовой силикагелевой колонке, используя 0-10% (2 н. NH_3 в MeOH) в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{34}N_6O$, 434,3; полученное m/z, 435,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6): δ 11,82 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 6,70 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,61-4,40 (м, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,12-2,98 (м, 3H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,39-2,30 (м, 4H), 2,25 (с, 2H), 2,07-1,92 (м, 4H), 1,94-1,85 (м, 3H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,58-1,41 (м, 2H), 1,11 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 169:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-

формилбензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил, приготовленный аналогично примеру 121, (243 мг, 0,496 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (13 мл) и DMF (4 мл) при осторожном нагревании тепловой пушкой и впоследствии охлаждали до комнатной температуры. Впоследствии добавляли перйодинан Десса – Мартина (234 мг, 0,550 ммоль) двумя порциями по 117 мг. После последнего добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, 68,2% выход) в виде твердого вещества светло-каштанового цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{25}N_5O_2$, 487,2; полученное m/z, 488,2 $[M+H]^+$.

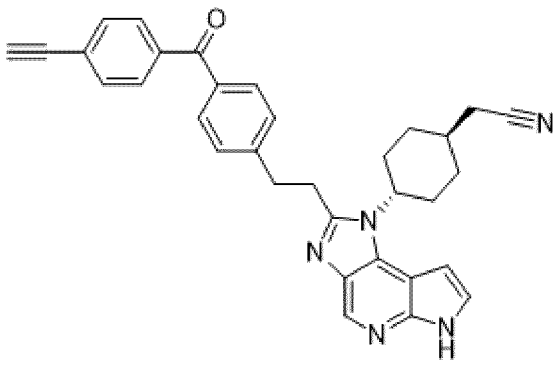
Стадия B: диметил (2-оксо-1-(1λ⁴,2λ⁴-триаза-1,2-диен-1-илиден)пропил)фосфонат. К раствору диметил (2-оксопропил)фосфоната (1000 мг, 6,02 ммоль) в CH_3CN (3,5 мл) добавляли тозилазид (1,108 мл, 7,224 ммоль) при комнатной температуре. Впоследствии добавляли K_2CO_3 (1,165 г, 8,428 ммоль)) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Далее добавляли 15 мл насыщенного водного NH_4Cl и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Материал растворяли в 6 мл MeCN с получением приблизительно 1M раствора, который использовали в следующей реакции как есть.

Стадия C: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-формилбензоил)фенил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (165 мг, 0,338 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) и добавляли раствор диметил (2-оксо-1-(1λ⁴,2λ⁴-триаза-1,2-диен-1-илиден)пропил)фосфоната (1 M в CH_3CN, 1,015 мл, 1,015 ммоль). К этому раствору добавляли K_2CO_3 (234 мг, 1,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным

водным $NaHCO_3$ (2 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали на 24-граммовой силикагелевой колонке, используя 0–10% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 20% выход) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{25}N_5O$, 483,2; полученное m/z, 484,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 12,37 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,98 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,90–7,74 (м, 4H), 7,64 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,59–7,52 (м, 1H), 6,82–6,69 (м, 1H), 4,65–4,43 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 2,77–2,54 (м, 2H), 2,41 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,23–2,02 (м, 5H), 1,50–1,29 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 170:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия A: (*E*)-3-(4-(4-бромбензоил)фенил)акрилальдегид. $Pd(OAc)_2$ (0,033 г, 0,15 ммоль) добавляли к раствору 4,4′-дибромбензофенона (1,00 г, 2,94 ммоль), акролеина (0,247 г, 4,41 ммоль), карбоната калия (0,813 г, 5,88 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорида (0,670 г, 2,94 ммоль), молекулярных сит 4Å (1 г) и безводного DMF (14 мл) в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °C в пробирке для микроволновой печи. Раствор фильтровали, фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{16}H_{11}BrO_2$, 313,99; полученное m/z,

317,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: (4-бромфенил)(4-(3-гидроксипропил)фенил)метанон. Раствор (*E*)-3-(4-(4-бромбензоил)фенил)акрилальдегида (864 мг, 2,74 ммоль), Pt/C (160 мг, 5%) и этилацетата (40 мл) перемешивали в течение 12 ч при 15 °C в атмосфере H_2. ТСХ-анализ показал небольшое количество оставшегося (*E*)-3-(4-(4-бромбензоил)фенил)акрилальдегида, поэтому реакционную смесь фильтровали, добавляли дополнительное количество Pt/C (100 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 15 °C в атмосфере H_2. Раствор фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, 30% выход) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,71 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,69-7,59 (м, 4H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,38-7,25 (м, 1H), 3,70 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,81 (т, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,99-1,86 (м, 2H).

Стадия C: 3-(4-(4-бромбензоил)фенил)пропаналь. Перйодинан Десса - Мартина (424 мг, 1,00 ммоль) добавляли к раствору (4-бромфенил)(4-(3-гидроксипропил)фенил)метанона (266 мг, 0,833 ммоль) и CH_2Cl_2 (14 мл) при 0 °C и перемешивали в течение ночи при 15 °C. Анализ методом ТСХ показал, что осталась часть (4-бромфенил)(4-(3-гидроксипропил)фенил)метанона, поэтому к реакционной смеси добавляли дополнительное количество перйодинана Десса - Мартина (134 мг, 0,316 ммоль) и перемешивали в течение еще 3 ч при 15 °C. Реакционную смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ и насыщенным $Na_2S_2O_3$ (1 : 1, 30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 15 °C. Реакционную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл), органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-12 : 88) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 45% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,84 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 4H), 7,31 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 3,09-2,99 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H).

Стадия D: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-бромбензоил)фенэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 3-(4-(4-бромбензоил)фенил)пропаналя (303 мг, 0,956 ммоль), 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 280 мг, 0,637 ммоль), гидросульфита натрия (555 мг, 3,19 ммоль), DMSO (2,5 мл), MeOH (7,5 мл) и воды (5 мл) перемешивали в течение 7 ч при 100 °C в пробирке для микроволновой печи. Смесь концентрировали досуха, промывали водой (10 мл × 3), фильтровали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 74% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{37}H_{32}BrN_5O_3S$, 705,14; полученное m/z, 707,9 $[M+H]^+$.

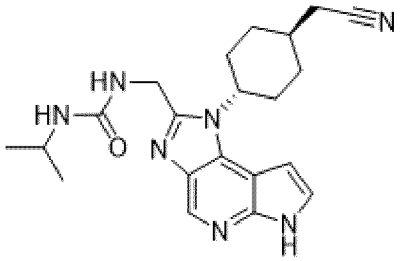
Стадия E: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(4-(4-((триметилсилил)этинил)бензоил)фенэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Триметилсилилацетилен (348 мг, 3,54 ммоль) добавляли к раствору 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-бромбензоил)фенэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (250 мг, 0,35 ммоль), CuI (8,1 мг, 0,042 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (82 мг, 0,071 ммоль), триэтиламина (430 мг, 4,25 ммоль) и DMF (6 мл) в атмосфере Ar в сосуде для микроволновой печи. Сосуд закрывали крышкой и облучали при 110 °C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-42 : 58) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{42}H_{41}N_5O_3SSi$, 723,27; полученное m/z, 724,3 $[M+H]^+$.

Стадия F: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (50 мг, 43% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, применяя 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(4-(4-

((триметилсилил)этинил)бензоил)фенэтил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (220 мг, 0,220 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Соединение сначала очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-0 : 100). Соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку Boston Green ODS 150 мм × 30 мм, 5 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{33}H_{29}N_5O$, 511,2; полученное m/z, 512,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,59 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 4H), 7,59 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,47-7,35 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 4,46-4,17 (м, 1H), 3,49-3,36 (м, 2H), 3,35-3,27 (м, 2H), 3,25 (с, 1H), 2,69-2,47 (м, 2H), 2,44 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,23-2,12 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,54-1,37 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 171:

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина



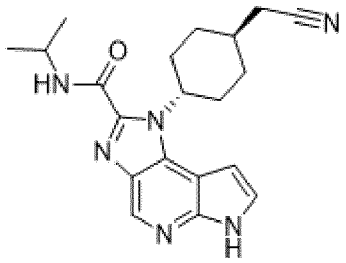
Стадия A: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 5, 136 мг, 0,242 ммоль), 2-изоцианатопропана (110 мг, 1,29 ммоль) и триэтиламина (0,168 мл, 1,21 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали

колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (200 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{31}N_7O_3S$, 533,2; полученное m/z, 534,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина. Смесь 1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевины (200 мг, 0,370 ммоль), 3М NaOH (водн.) (0,25 мл, 0,75 ммоль), ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч и концентрировали in vacuo. Остаток разделяли между CH_2Cl_2 и водой. Органический слой сушили Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (2-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (54 мг, 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_7O$, 393,2; полученное m/z, 394,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,19 (уш. с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,44 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,67 (уш. с, 2H), 5,29 (уш. с, 1H), 4,82 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,66 (уш. с, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,74 (уш. с, 1H), 2,46 (уш. с, 2H), 2,40-2,25 (м, 2H), 2,08 (уш. д, *J*=11,6 Гц, 2H), 1,97 (уш. с, 2H), 1,43-1,25 (м, 2H), 1,07 (д, *J*=6,6 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 172:

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

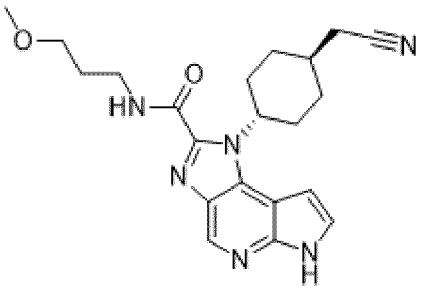


Указанное в заголовке соединение (28 мг, 38% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя изопропиламин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{24}N_6O$, 364,2; полученное m/z, 365,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,22 (с, 1H), 8,82 (с,

1H), 7,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=3,5, 2,6 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=3,6, 2,0 Гц, 1H), 6,29-5,84 (м, 1H), 4,41-4,17 (м, 1H), 2,77-2,52 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,23-2,00 (м, 5H), 1,58-1,43 (м, 2H), 1,34 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Синтез и описание свойств примера 173:

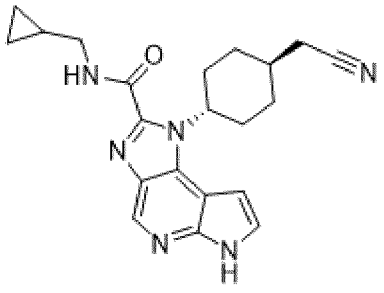
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (30 мг, 37% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя 3-метоксипропан-1-амин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,2; полученное m/z, 395,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 11,38 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,31-8,10 (м, 1H), 7,59-7,35 (м, 1H), 6,90-6,71 (м, 1H), 6,31-5,63 (м, 1H), 3,77-3,47 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 2,78-2,51 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,26-2,01 (м, 5H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,61-1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 174:

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(циклопропилметил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

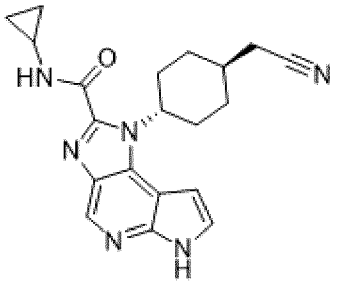


Указанное в заголовке соединение (17 мг, 55% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя циклопропилметиламин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,2; полученное m/z, 377,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ

10,52 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,93 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,66-7,40 (м, 1H), 6,82 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,33-5,84 (м, 1H), 3,35 (дд, J=7,2, 5,7 Гц, 2H), 2,73-2,55 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,25-2,00 (м, 5H), 1,57-1,41 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 1H), 0,69-0,56 (м, 2H), 0,39-0,25 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 175:

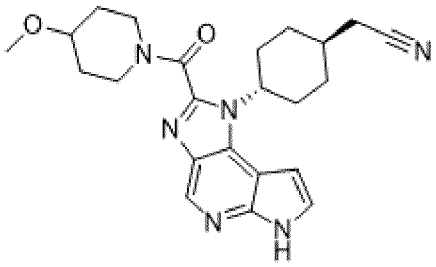
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (34 мг, 47% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя циклопропиламин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{22}N_6O$, 362,19; полученное m/z, 363,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,77 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,90 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,59-7,39 (м, 1H), 6,96-6,71 (м, 1H), 6,43-5,80 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 1H), 2,74-2,46 (м, 2H), 2,40 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,25-2,00 (м, 5H), 1,61-1,38 (м, 2H), 1,05-0,86 (м, 2H), 0,81-0,62 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 176:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

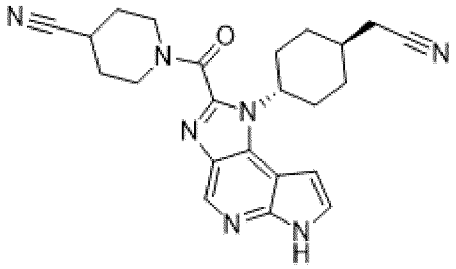


Указанное в заголовке соединение (30 мг, 35% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя 4-метоксипиперидин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,2; полученное m/z, 421,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,76-

12,12 (м, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,79-4,59 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 1H), 3,89-3,68 (м, 2H), 3,50 (с, 4H), 2,55-2,36 (м, 4H), 2,23-2,09 (м, 5H), 2,11-1,91 (м, 2H), 1,91-1,69 (м, 2H), 1,59-1,38 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 177:

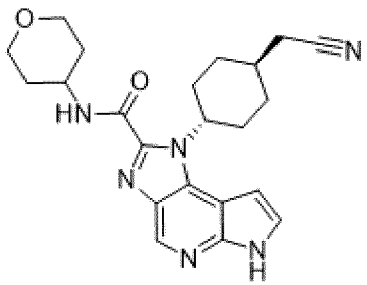
1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение (25 мг, 30% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя пиперидин-4-карбонитрил вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}N_7O$, 415,2; полученное m/z, 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,22 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,46-7,31 (м, 1H), 6,78-6,60 (м, 1H), 4,84-4,51 (м, 1H), 4,01-3,63 (м, 4H), 3,06-2,88 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 4H), 2,16-1,81 (м, 9H), 1,52-1,31 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 178:

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

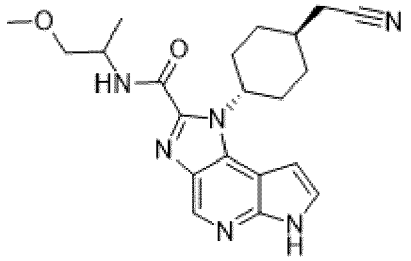


Указанное в заголовке соединение (40 мг, 48% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя тетрагидро-2H-пиран-4-амин__вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$,

406,2; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,72 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,36-5,51 (м, 1H), 4,36-3,79 (м, 3H), 3,56-3,36 (м, 2H), 2,75-2,46 (м, 2H), 2,33 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,23-1,92 (м, 7H), 1,76-1,53 (м, 2H), 1,55-1,24 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 179:

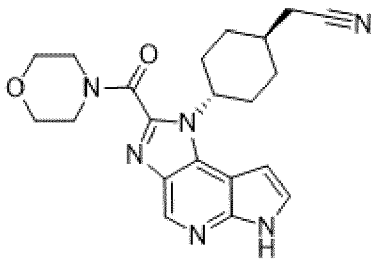
1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-*N*-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение (21 мг, 16% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя 1-метоксипропан-2-амин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{26}N_6O_2$, 394,2; полученное m/z, 395,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 9,75 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,90 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 1H), 6,90-6,76 (м, 1H), 6,25-5,75 (м, 1H), 4,43-4,23 (м, 1H), 3,51 (дд, *J*=4,8, 1,9 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,76-2,54 (м, 2H), 2,40 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,23-2,01 (м, 5H), 1,58-1,42 (м, 2H), 1,36 (д, *J*=6,8 Гц, 3H).

Синтез и описание свойств примера 180:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

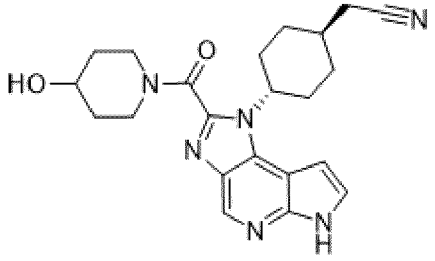


Указанное в заголовке соединение (21 мг, 26% выход) получали в условиях, аналогичных описанным в примере 50, стадия A, используя 4-_морфолин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР):

масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O_2$, 392,2; полученное m/z – 393,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 12,31 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,66 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,01–6,56 (м, 1H), 4,95–4,64 (м, 1H), 3,99–3,67 (м, 8H), 2,61–2,35 (м, 4H), 2,31–1,91 (м, 5H), 1,68–1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 181:

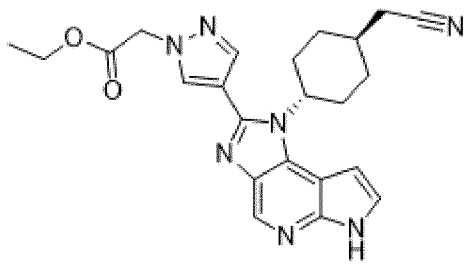
2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение (35 мг, 42% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 50, стадия A, и используя 4-гидроксипиперидин вместо 3-фенилпирролин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{26}N_6O_2$, 406,2; полученное m/z, 407,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11,09 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,46 (дд, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,81–4,59 (м, 1H), 4,36–4,19 (м, 1H), 4,16–4,03 (м, 1H), 4,01–3,86 (м, 1H), 3,64–3,43 (м, 2H), 2,58–1,92 (м, 12H), 1,82–1,61 (м, 2H), 1,57–1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 182:

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат



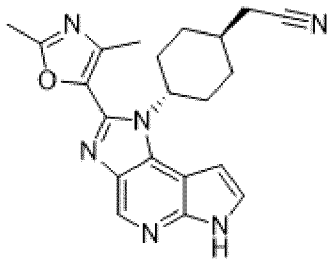
Стадия A: во флакон для микроволновой обработки на 10 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-

ил)циклогексил)ацетонитрил, приготовленный аналогично примеру 123, стадия A, (203 мг, 0,418 ммоль), а затем ACN (1,00 мл), карбонат цезия (440 мг, 1,35 ммоль) и этилбромацетат (0,10 мл, 0,884 ммоль). Флакон запечатывали и нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Содержимое поместили в смесь вода/солевой раствор (1 : 1), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 40 мл). Органические слои сушили Na_2SO_4, после чего концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (40-100% EA/гекс) с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 51%) в виде бесцветного остатка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (с, 1H), 8,29-8,19 (м, 2H), 7,97 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 6,86 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,72-4,57 (м, 1H), 4,29 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,52-2,37 (м, 4H), 2,23-2,13 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,49-1,35 (м, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия B: этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 123, стадия C (16,0 мг, 17% выход). Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-5% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{25}N_7O_2$, 431,2; полученное m/z, 432,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,91 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (т, J=3,1 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68-4,45 (м, 1H), 4,20 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,58 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,14-1,90 (м, 5H), 1,48-1,30 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Синтез и описание свойств примера 183:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



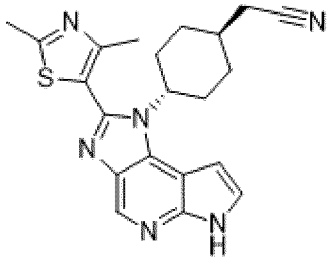
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 192 мг, 0,437 ммоль) и 2,4-диметилоксазол-5-карбальдегид (140 мг, 1,07 ммоль) в виде твердых веществ. Далее добавляли DMSO (2,20 мл), MeOH (2,20 мл) и дистиллированную воду (1,10 мл). Впоследствии добавляли гидросульфит натрия (229 мг, 1,32 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 30 мл воды, что приводило к образованию осадка. Смесь перемешивали в течение 15 мин и впоследствии твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в высоком вакууме в течение 1 ч с получением указанного в заголовке соединения (169 мг, 75,2% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,2; полученное m/z, 515,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (16,3 мг, 13% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 2, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил (169 мг, 0,33 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г SiO_2, 0-8% 2 н. NH_3-MeOH/EA в 12 объемах

колонки) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_6O$, 374,2; полученное m/z, 375,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,01 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,53 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,70-4,54 (м, 1H), 2,55 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 5H), 2,08-1,86 (м, 5H), 1,38 (тт, J=13,6, 7,4 Гц, 2H).

Синтез и описание свойств примера 184:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



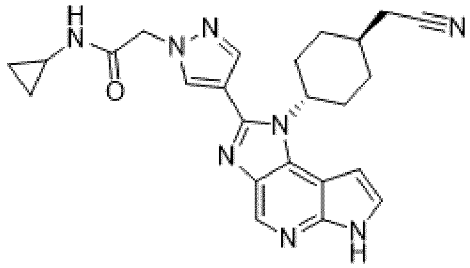
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 20 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 201 мг, 0,457 ммоль) и 2,4-диметил-1,3-тиоксазол-5-карбальдегид (158 мг, 1,09 ммоль) в виде твердых веществ. Далее добавляли DMSO (2,10 мл), MeOH (2,10 мл) и дистиллированную воду (1,10 мл). Впоследствии добавляли гидросульфит натрия (250 мг, 1,44 ммоль) в виде твердого вещества и герметизировали флакон. Флакон помещали в предварительно нагретый до 100 °C нагревательный блок на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 60 мл воды, что приводило к образованию осадка. Смесь перемешивали в течение 15 мин и впоследствии твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в высоком вакууме в течение 1 ч с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 84% выход) в виде желтоватого порошка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{26}N_6O_2S_2$, 530,2; полученное m/z, 531,1 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (33,0 мг, 21% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил (205 мг, 0,39 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-10% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{22}N_6S$, 390,2; полученное m/z, 391,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,00 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,53 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,50-4,10 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,53 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,45-2,34 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09-1,85 (м, 5H), 1,40-1,23 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 185:

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-циклопропилацетамид



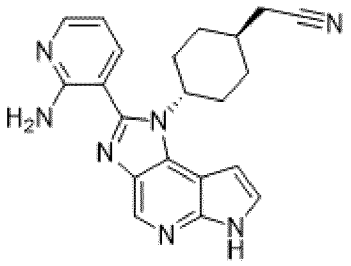
Стадия A: 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-циклопропилацетамид. Во флакон для микроволновой обработки на 10 мл добавляли 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил, приготовленный аналогично примеру 123, стадия A (197 мг, 0,406 ммоль), в виде твердого вещества, а затем добавляли CH_3CN (1 мл), Cs_2CO_3 (423 мг, 1,81 ммоль) и 2-бром-*N*-циклопропилацетамид (141 мг, 0,792 ммоль). Флакон запечатывали и содержимое нагревали при 80 °C, используя нагревательный блок, в течение 1 ч и затем охлаждали

реакционную смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (30 мл) и выливали в воду (25 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-10% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, 43% выход) в виде твердого вещества темно-коричневого цвета. Масса, определяемая МС (ИЭР), отсутствовала.

Стадия B: 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-циклопропилацетамид. Указанное в заголовке соединение (6,4 мг, 8% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-*N*-циклопропилацетамид (103 мг, 0,18 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (12 г SiO_2, 0-10% 2 н. NH_3-MeOH/EA в 12 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{26}N_8O$, 442,2; полученное m/z, 443,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,35 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 8,26 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,50 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,80-6,72 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,68-4,49 (м, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,57 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,18-1,92 (м, 5H), 1,50-1,33 (м, 2H), 0,74-0,62 (м, 2H), 0,56-0,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 186:

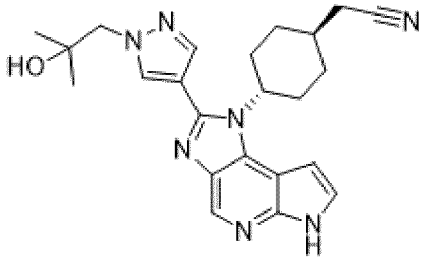
2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение (27 мг, 15% выход) получали, используя условия, аналогичные указанным в примере 51, и используя 2-аминоникотинальдегид вместо аминопиримидин-5-карбальдегида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{21}N_7$, 371,2; полученное m/z, 372,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 8,65 (с, 1H), 8,27-8,10 (м, 1H), 7,80-7,62 (м, 1H), 7,59-7,41 (м, 1H), 7,00-6,80 (м, 2H), 4,39-4,22 (м, 1H), 2,74-2,40 (м, 4H), 2,20-1,92 (м, 5H), 1,44-1,21 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 187:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



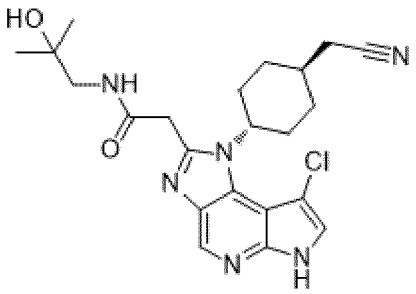
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Во флакон для микроволновой обработки на 10 мл помещали 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил, приготовленный аналогично примеру 123, стадия A, (227 мг, 0,467 ммоль), в виде твердого вещества, а затем DMF (1 мл), Cs_2CO_3 (457 мг, 1,40 ммоль) и изобутиленоксид (0,13 мл, 1,5 ммоль). Флакон запечатывали и содержимое нагревали при 110 °C в течение 30 мин, используя микроволновой реактор. Реакционную смесь выливали в 30 мл воды при интенсивном перемешивании, что приводило к образованию осадка. Раствор перемешивали в течение 30 мин, после

чего твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества сушили на открытом воздухе в течение 30 мин, затем дополнительно в высоком вакууме в течение ночи. Твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (40 г SiO_2, 0-6% 2 н. NH_3-MeOH/EA) с получением указанного в заголовке соединения (99 мг, 38% выход) в виде твердого вещества беловатого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{31}N_7O_3S$, 557,2; полученное m/z, 558,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение (52 мг, 68% выход) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 1, стадия B, используя 2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил (99 мг, 0,18 ммоль) вместо 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (24 г SiO_2, 0-10% 2 н. NH_3-MeOH/EA в 12 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{27}N_7O$, 417,2; полученное m/z, 418,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 11,90 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,50 (т, *J*=3,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, *J*=3,5, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,69-4,49 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 2,57 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 1,99 (м, *J*=12,1, 7,5 Гц, 5H), 1,45-1,25 (м, 2H), 1,14 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 188:

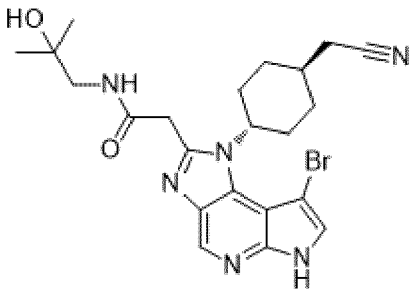
2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



Во флакон, содержащий 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид, приготовленный аналогично примеру 1, (52 мг, 0,13 ммоль), добавляли CH_3CN (2,0 мл) и $NaHCO_3$ (62 мг, 0,74 ммоль). Добавляли 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин (54 мг, 0,26 ммоль) в виде раствора в CH_3CN (2,0 мл) медленно в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере N_2 в течение 25 мин, затем выливали в интенсивно перемешиваемую смесь 0,1 н. натрия тиосульфата (25 мл), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (25 мл) и CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (2-10% MeOH/CH_2Cl_2). Полученный остаток растворяли в 3 CH_2Cl_2 (3 мл), продукт осаждали добавлением гексанов (10 мл) и полученное белое твердое вещество выделяли фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 62%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}ClN_6O_2$, 442,19; полученное m/z, 443,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,23 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,04-7,97 (м, 1H), 7,65 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,69-5,58 (м, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,57 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 2,06-1,82 (м, 5H), 1,46-1,32 (м, 2H), 1,10 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 189:

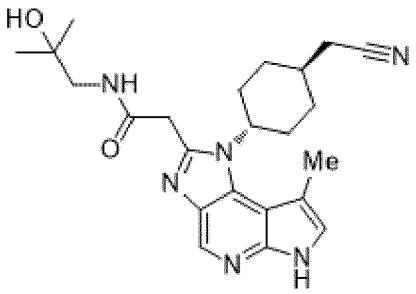
2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



Во флакон, содержащий 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид, приготовленный аналогично примеру 1, (52 мг, 0,13 ммоль), добавляли ТГФ (20 мл), а затем N-бромсукцинимид (246 мг, 1,48 ммоль) в один прием. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при комн. темп. в течение 5 мин, после чего выливали в интенсивно перемешиваемую смесь 0,1 н. тиосульфата натрия (25 мл), насыщенного водного бикарбоната натрия (25 мл) и CH_2Cl_2 (100 мл). Органический слой разделяли и водный слой повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали (КФХ, 2-10% MeOH/CH_2Cl_2) и содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в 3 CH_2Cl_2 (3 мл), продукт осаждали добавлением гексанов (10 мл) и полученное белое твердое вещество выделяли фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (34,5 мг, 9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{27}BrN_6O_2$, 486,14; полученное m/z, 487,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 12,33 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,90-5,82 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,10 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,57 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,03-1,87 (м, 5H), 1,54-1,43 (м, 2H), 1,10 (с, 6H).

Синтез и описание свойств примера 190:

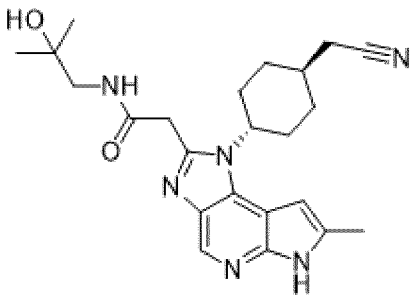
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



Во флакон для микроволновой обработки, содержащий 2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид, приготовленный аналогично примеру 190, (52 мг, 0,13 ммоль), добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (5,6 мг, 0,0066 ммоль) и **2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил** (3,1 мг, 0,0066 ммоль). Флакон вакуумировали, обрабатывали ТГФ (4,0 мл) через шприц, после чего продували N_2. Добавляли диметилцинк (68 мкл, 0,66 ммоль) через шприц, после чего реакционную смесь нагревали при 75 °C в течение 30 мин, затем при 85 °C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (10 мл), затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали (КФХ 6-10% MeOH/CH_2Cl_2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета. (29,5 мг, 53%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,24; полученное m/z, 423,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 11,51 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 8,00 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 7,27-7,19 (м, 1Н), 5,09-4,98 (м, 1Н), 4,52 (с, 1Н), 4,03 (с, 2Н), 3,10 (д, J=5,9 Гц, 2Н), 2,60-2,55 (м, 5Н), 2,21-2,10 (м, 2Н), 2,05-1,85 (м, 5Н), 1,40-1,29 (м, 2Н), 1,09 (с, 6Н).

Синтез и описание свойств примера 191:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид



Стадия A: 4-хлор-2-метил-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин. В круглодонную колбу на 250 мл добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 1,39 г, 34,8 ммоль) в виде твердого вещества. Колбу вакуумировали и снова заполняли N_2. Добавляли DMF (25 мл), круглодонную колбу помещали на баню лед/вода и охлаждали до 3 °C. Затем медленно добавляли раствор 4-хлор-2-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (4,07 г, 24,4 ммоль) в DMF (34 мл) (в течение 45 мин) через капельную воронку и перемешивали в течение 45 мин. *П*-толуолсульфонил хлорид (5,75 г, 29,9 ммоль) растворяли в DMF (33 мл) и полученный раствор добавляли по каплям в течение 20 мин. Протекание отслеживали с помощью ЖХМС. ПРИМЕЧАНИЕ. Попытки добавить дополнительное количество TsCl не приводили к увеличению полноты превращения в реакционной смеси. Реакционную смесь медленно выливали в 500 мл смеси лед/вода при интенсивном перемешивании, что привело к образованию осадка. Далее добавляли 1 М NaOH (35 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией с отсасыванием. Твердые вещества измельчали в мелкий порошок и сушили под вакуумом в течение 1 дня, используя высокий вакуум (100 мторр), с получением указанного в заголовке соединения (7,82 г, 95%) в виде порошка каштанового цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{13}N_2O_2S$, 320,0; полученное m/z, 321,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 8,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,06-7,96 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,13 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Стадия B: 4-хлор-2-метил-5-нитро-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин. К раствору 4-хлор-2-метил-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (3,2 г, 10 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (300 мл) медленно добавляли *n*-Bu_4NNO_3 (4,556 г, 14,96 ммоль)) при -10 °C. По каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (2,812 мл, 19,95 ммоль) в

течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и впоследствии разбавляли CH_2Cl_2, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл × 2) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу разделяли, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 85% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{12}ClN_3O_4S$, 365,80; полученное m/z, 366,0 $[M+H]^+$.

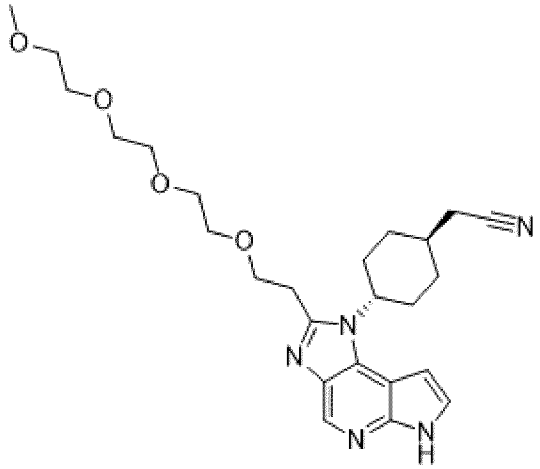
Стадия C: этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-6-тозил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат. Раствор 4-хлор-2-метил-5-нитро-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (818 мг, 2,24 ммоль) и 2-((*1r,4r*)-4-аминоциклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 1, стадия D, 437 мг, 2,50 ммоль) и DIPEA (5 ммоль) в DMSO (3 мл) перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл), органический слой промывали водой (50 мл) и концентрировали досуха. К остатку добавляли этил 3-этокси-3-иминопропаноат (1,313 г, 6,711 ммоль), дитионат натрия (1,168 г, 6,711 ммоль) и DMSO (5 мл) и нагревали при 100 °C в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл) и образовавшийся осадок собирали фильтрацией. Осадок промывали MeOH и органический слой концентрировали досуха с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (1,0 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,2; полученное m/z, 534,3 $[M+H]^+$.

Стадия D: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид. Указанное в заголовке соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 30, стадия B, и используя этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-6-тозил-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетат вместо этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата на стадии D (10 мг, 11% выход), с очисткой колоночной флэш-

хроматографией (10% MeOH в CH_2Cl_2). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{30}N_6O_2$, 422,2; полученное m/z, 423,3 $[M+H]+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 10,50 (с, 1H), 8,67-8,30 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,31-7,06 (уш., 1H), 6,34-6,16 (м, 1H), 4,81-4,47 (уш., 1H), 3,93 (с, 2H), 3,23 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,59-2,27 (м, 7H), 2,20-1,91 (м, 5H), 1,53-1,05 (м, 8H).

Синтез и описание свойств примера 192:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил



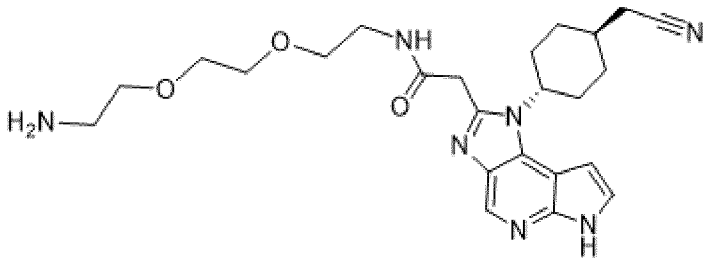
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(6-(фенилсульфонил)-2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 97 мг, 0,22 ммоль), 2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-аля (79 мг, 0,36 ммоль) и гидросульфита натрия (108 мг, 0,527 ммоль) в DMSO (1 мл), MeOH (1 мл) и дистиллированной воде (0,5 мл) в герметичной пробирке нагревали при 100 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевый фильтр и фильтрат очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 59% выход) в виде масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{31}H_{39}N_5O_6S$, 609,3; полученное m/z, 610,2 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-1(6*H*)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке соединение

получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B (39 мг, 63% выход). Соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (16 г силикагелевая колонка, 2-10% MeOH в ДХМ). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{35}N_5O_4$, 469,3; полученное m/z, 470,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,47 (уш. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,41 (уш. с, 1H), 6,71 (уш. с, 1H), 4,54 (уш. с, 1H), 3,99 (уш. с, 2H), 3,68-3,55 (м, 10H), 3,55-3,46 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 2H), 2,56 (уш. с, 2H), 2,44 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,18 (д, *J*=13,0 Гц, 2H), 2,13-1,99 (м, 3H), 1,57-1,40 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 193:

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид

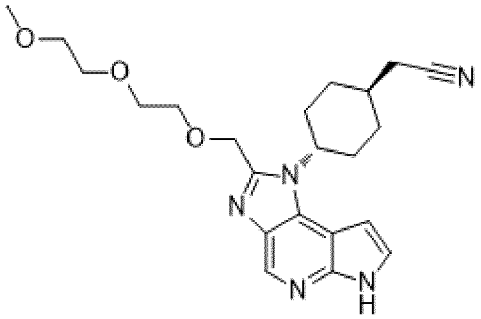


К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 4, 130 мг, 0,360 ммоль) и 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанамина (17 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли PyBOP (288 мг, 0,550 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 42 ч. После удаления DMF in vacuo остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. Материал растворяли в n-BuOH и насыщенном водном растворе $NaHCO_3$. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали n-BuOH (x 3). Органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в 10% MeOH в CH_2Cl_2 и раствор фильтровали через шприцевый фильтр. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 7%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{33}N_7O_3$, 467,3; полученное m/z, 468,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

CD_3OD) δ=8,53 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 6,85 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,63-4,44 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 3,68-3,47 (м, 9H), 3,44 (т, *J*=5,3 Гц, 2H), 2,78 (уш. с, 1H), 2,63-2,44 (м, 4H), 2,19-1,99 (м, 6H), 1,57-1,43 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 194:

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



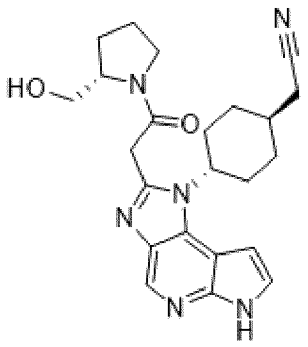
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрил (промежуточное соединение 1, 100 мг, 0,228 ммоль) растворяли в DMSO (1,9 мл) и MeOH(0,4 мл) во флаконе для микроволновой обработки на 10 мл. Добавляли 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)ацетальдегид (197 мг, 1,22 ммоль), а затем гидросульфит натрия (116 мг, 0,57 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100 °C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл) и затем перемешивали в течение 5 мин. Водный слой впоследствии экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали досуха с получением твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{33}N_5O_5S$, 551,2; полученное m/z, 552,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. Указанное в заголовке

соединение получали в условиях, аналогичных описанным в примере 1, стадия B (18,2 мг, 19% выход). Неочищенный материал сначала растирали с гептан/ДХМ и впоследствии очищали методом ВЭЖХ с использованием колонки Phenomonex Gemini 150 мм × 30 мм, 5 мкм, используя градиент 5-95% MeCN в воде (обе фазы содержат 0,1% TFA), с получением указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{22}H_{29}N_5O_3$, 411,2; полученное m/z, 412,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11,78 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,54-7,41 (м, 1H), 6,78-6,69 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,79-4,66 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,65-2,48 (м, 2H), 2,43 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,24-2,04 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 195:

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

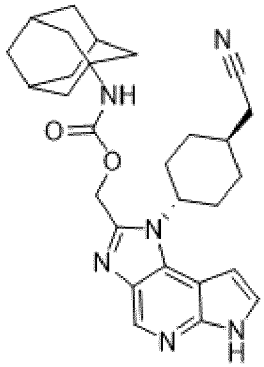


N,N-диизопропилэтиламин (144 мг, 1,11 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0 °C раствору, состоящему из 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата натрия (промежуточное соединение 4, 200 мг, 0,557 ммоль), (*S*)-пирролидин-2-илметанола (56,3 мг, 0,557 ммоль) и диметилформамида (5 мл). После перемешивания при 0 °C в течение 1 часа добавляли PyBOP (311 мг, 0,668 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч с постепенным подогреванием до комнатной температуры, а затем гасили H_2O (10 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку DuraShell 150 × 25 мм × 5 мкм (элюент: от 18% до 48% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3) и лиофилизировали досуха с получением содержащего примеси продукта, который

дополнительно очищали препаративной ТСХ (элюент: метилен хлорид : MeOH=10 : 1), с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 2%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР): R_T=3,56 мин, масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,23, полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$. Выполнили аналитическую обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку X-Bridge Shield RP18, 50 × 2,1 мм × 5 мкм при скорости потока 0,8 мл/мин, элюируя градиентом из 0-95% ацетонитрила (растворитель B) и воды с 0,05% $NH_{3(водн.)}$ (растворитель A). Состав элюента выдерживали на 100% A в течение 1 минуты, после чего увеличивали до 60% B в течение 4 минут. Элюент доводили до содержания 95% B в течение 2 мин, а затем возвращали к 100% A в течение 2 мин. Общее время анализа составляло 9,5 минуты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{23}H_{28}N_6O_2$, 420,2; полученное m/z, 421,2 $[M+H]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (уш. с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 5,17-5,12 (м, 0,3H), 4,82-4,76 (м, 0,7H), 4,49-4,28 (м, 1H), 4,27-4,20 (м, 0,3H), 4,00-3,91 (м, 0,7H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,33-3,31 (м, 2H), 2,60-2,57 (м, 2H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,10-1,79 (м, 11H), 1,43-1,27 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 196:

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат



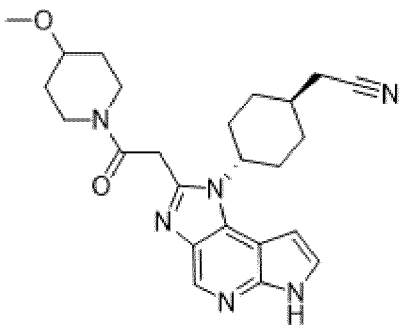
Стадия A: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат. Смесь 2-((*1r,4r*)-4-(2-(гидроксиметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила

(промежуточное соединение 7, 35 мг, 0,078 ммоль), (3S,5S,7S)-1-изоцианатоадамантана (25 мг, 0,14 ммоль) и Et_3N (0,030 мл, 0,22 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и DMF (0,5 мл) нагревали при 80 °C в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество (3S,5S,7S)-1-изоцианатоадамантана (15 мг, 0,085 ммоль) и Et_3N (0,030 мл, 0,22 ммоль) и смесь нагревали при 90 °C в течение 17 ч. После концентрирования in vacuo остаток очищали флэш-хроматографией (20-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 90%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{34}H_{38}N_6O_4S$, 626,3; полученное m/z, 627,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: (1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3s,5s,7s)-адамантан-1-илкарбамат. Указанное в заголовке соединение (25 мг, 73%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 152, стадия D. Соединение очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя колонку Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl 100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Концентрированные фракции растворяли в ДХМ и водном растворе $NaHCO_3$. Водную часть отделяли и экстрагировали ДХМ (x3) и EtOAc (x2). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали, концентрировали и повторно очищали колоночной флэш-хроматографией (2-5% MeOH в ДХМ). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{28}H_{34}N_6O_2$, 486,3; полученное m/z, 487,4 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ=10,97 (уш. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,44 (уш. с, 1H), 6,72 (уш. с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,84 (уш. с, 1H), 4,59 (уш. с, 1H), 2,67-2,45 (м, 1H), 2,43 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 3H), 1,95 (уш. с, 6H), 1,68 (уш. с, 6H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,35-1,19 (м, 2H), 0,92-0,84 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 197:

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил и его соль с трифторуксусной кислотой



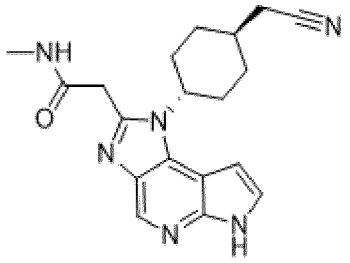
Стадия A: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. TFA. Раствор этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 55 мг, 0,11 ммоль, 4-метоксипиперидина (355 мг, 3,08 ммоль) и NH_4NO_3 (20 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере Ar нагревали при 65 °C в течение 88 ч. После концентрирования остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-100% CH_3CN in H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 67%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{30}H_{34}N_6O_4S$, 574,2; полученное m/z, 575,3 $[M+H]^+$.

Стадия B: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил в виде его соли с трифторуксусной кислотой. Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила (50 мг, 0,087 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали 3 н. NaOH (0,087 мл, 0,26 ммоль) в течение 16 ч при комнатной температуре. После концентрирования in vacuo свободное основание, 2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (24 мг, 50%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{30}N_6O_2$, 434,2; полученное m/z, 435,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,81 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 7,09 (уш. с, 1H), 4,74-4,49 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 2H), 3,60-3,48 (м,

2H), 3,47-3,37 (М, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,56 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,25-2,07 (м, 5H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,85-1,66 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 4H).

Синтез и описание свойств примера 198:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид в виде его соли с трифторуксусной кислотой



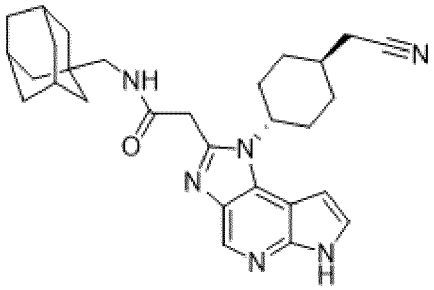
Стадия А: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид, соль с трифторуксусной кислотой. Раствор этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3, 70 мг, 0,14 ммоль), 40% метиламина в воде (0,30 мл, 3,1 ммоль) и EtOH (1 мл) в атмосфере Ar нагревали при 65 °C в течение 15 мин и впоследствии перемешивали при комнатной температуре в течение 62 ч. Добавляли несколько капель TFA и растворители удаляли in vacuo. Остаток очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-100% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,2; полученное m/z, 491,2 $[M+H]^+$.

Стадия В: 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид, соль с трифторуксусной кислотой. Указанное в заголовке соединение (15 мг, 31%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 198, стадия В, причем соединение, свободное основание, 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид, после чего очищали обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием колонки Varian Pursuit XR_s5 Diphenyl

100 × 30 мм (элюент: 10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) и выделяли в виде его соли с трифторуксусной кислотой. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{22}N_6O$, 350,2; полученное m/z, 351,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ=8,80 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 4,71 (уш. с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,18-2,07 (м, 5H), 1,61-1,45 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 199:

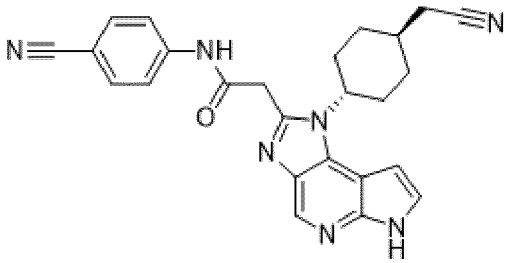
N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид в виде его соли с трифторуксусной кислотой



Указанное в заголовке соединение (25 мг, 86%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 198, и используя (3R,5R,7R)-адамантан-1-илметанамин вместо 4-метоксипиперидина на стадии A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{29}H_{36}N_6O$, 484,3; полученное m/z, 485,4 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,66 (уш. с, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,28-2,06 (м, 6H), 2,03-1,92 (м, 3H), 1,77 (д, *J*=12,1 Гц, 3H), 1,68 (д, *J*=11,6 Гц, 3H), 1,61-1,49 (м, 8H).

Синтез и описание свойств примера 200:

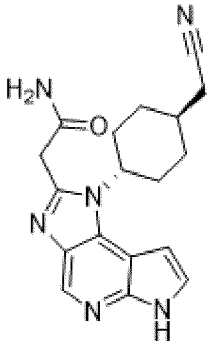
2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид



К раствору натрия 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (50 мг, 0,14 ммоль) и 4-аминобензонитрила (70 мг, 0,59 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (180 мг, 0,47 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После удаления DMF in vacuo к остатку добавляли воду и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA). Собранную соль TFA нейтрализовали, разделяя между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 и снова очищали флэш-хроматографией (4 г колонка, 0-20% MeOH в CH_2Cl_2, насыщенном NH_3) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O$, 437,2; полученное m/z, 438,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (уш. с, 1H), 7,80 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,68 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,61 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,97 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,66 (уш. с, 1H), 2,61-2,47 (м, 4H), 2,23-2,08 (м, 5H), 1,58-1,36 (м, 3H), 1,36-1,23 (м, 1H).

Синтез и описание свойств примера 201:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид трифторуксусная кислота

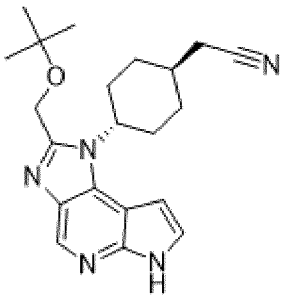


Указанное в заголовке соединение (40 мг, 83%) получали из

этил 2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 3), используя условия, аналогичные описанным в примере 199, и используя 28% NH_4OH в воде вместо 40% NH_2Me в воде в примере 199, стадия A. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{18}H_{20}N_6O$, 336,2; полученное m/z, 337,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (уш. с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,10 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,69 (уш. с, 1H), 2,56 (д, *J*=6,1 Гц, 4H), 2,27-2,09 (м, 6H), 1,66-1,45 (м, 3H).

Синтез и описание свойств примера 202:

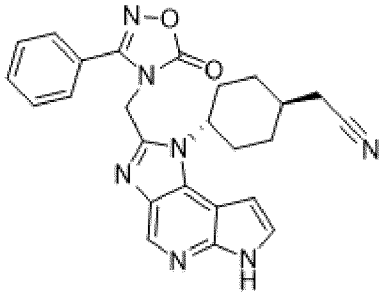
2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил и его соль с трифторуксусной кислотой



Раствор 2-((*1r,4r*)-4-(2-(хлорметил)-6-(фенилсульфонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 8,42 мг, 0,090 ммоль), 1M KO*t*Bu в ТГФ (0,38 мл, 0,38 ммоль) и ТГФ (1,5 мл) нагревали при 50 °C в течение 20 мин, и за это время смесь становилась из мутной прозрачной, а затем снова мутной. После концентрирования остаток, свободное основание, 2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (10-90% CH_3CN в H_2O, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде его соли с трифторуксусной кислотой (15 мг, 35% выход). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{27}N_5O$, 365,2; полученное m/z, 366,3 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (с, 1H), 7,75 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,08 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,80 (уш. С, 1H), 2,58 (д, *J*=6,6 Гц, 4H), 2,25-2,10 (м, 5H), 1,63-1,46 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Синтез и описание свойств примера 203:

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

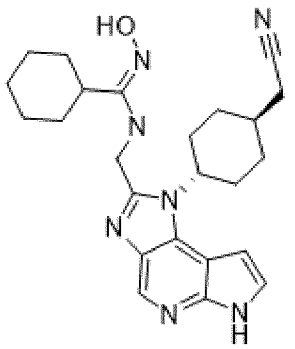


Смесь (E)/(Z)-изомеров N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N′-гидроксибензимидамида (60 мг, 0,13 ммоль, приготовлен аналогично примерам 17A и 17B), CDI (23 мг, 0,14 ммоль) и ТГФ (2 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1,5 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что осталось 20% исходного материала и образовалось 67% желаемого продукта. Добавляли еще одну часть CDI (11 мг). Смесь перемешивали при 70 °C в течение еще 1 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что осталось 27% исходного материала и образовалось 50% желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: метилен хлорид : метанол=100 : 0-85 : 15) и препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм (элюент: от 30% до 40% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA). Чистые фракции объединяли и обрабатывали насыщенным водным $NaHCO_3$ до доведения до pH=7-8. Летучий органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок фильтровали, промывали водой (3 мл × 2), лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 17%). Выполнили обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм при скорости потока 0,8 мл/мин, элюируя градиентом 10-85% ацетонитрила, содержащего 0,05% TFA (растворитель B), и воды, содержащей 0,1% TFA (растворитель A). Элюент поддерживали на уровне содержания 90% A в течение 0,8 мин, а затем увеличивали содержание B до 80% за время 3,7 мин. Впоследствии элюент поддерживали на уровне содержания B 80% в течение 3 мин, а затем

возвращались к 10% B за время 2 мин. Общее время анализа составляло 10 минут. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{23}N_7O_2$, 453,19; полученное m/z, 454,0 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,53-7,38 (м, 3H), 6,71 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,61-4,38 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,37-2,16 (м, 2H), 2,08-1,79 (м, 5H), 1,53-1,34 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 204:

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид



Стадия A: циклогексанкарбальдегидоксим. Раствор, состоящий из циклогексанкарбальдегида (5,00 г, 44,6 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (9,29 г, 134 ммоль), натрия ацетата (10,97 г, 133,7 ммоль), этанола (150 мл) и воды (30 мл) перемешивали при 70 °C в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 9,10 (уш. с, 1H), 7,33 (д, J=6,0 Гц, 0,6H), 6,54 (д, J=7,2 Гц, 0,3H), 3,04-2,91 (м, 0,3H), 2,29-2,16 (м, 0,7H), 1,88-1,59 (м, 5H), 1,42-1,11 (м, 5H).

Стадия B: N-гидроксициклогексанкарбимидоил хлорид. 1-хлорпирролидин-2,5-дион (6,30 г, 47,2 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из циклогексанкарбальдегидоксима (3,0 г, 24 ммоль) и N,N-диметилформамида (20 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в азотной атмосфере. Смесь

разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (50 мл × 3). Органический слой сушили безводным Na2SO4, фильтровали и выпаривали досуха под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир: этилацетат=100 : 0-100 : 20) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 55%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,56-8,35 (м, 1H), 2,52-2,38 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,50-1,38 (м, 2H), 1,35-1,15 (м, 3H).

Стадия C: трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Раствор, состоящий из 2-((*1r,4r*)-4-((5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклогексил)ацетонитрила (промежуточное соединение 1, 5,0 г, 11 ммоль), трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата (4,2 г, 26 ммоль), гидросульфита натрия (9,9 г, 57 ммоль), DMSO (25 мл), метанола (75 мл) и воды (50 мл), перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (элюент: петролейный эфир : этилацетат=100 : 0-40 : 60) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,6 г, 52%). ЖХМС (ИЭР): $R_{T=}$0,75 мин, масса, рассчитанная для $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,22; полученное m/z, 549,1 [M+H]+. Выполнили обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, при скорости потока 1,5 мл/мин. Система растворителей для ВЭЖХ представляла собой градиент, начинающийся с 95% воды, содержащей 0,038% TFA (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% TFA (растворитель B), а затем градиент до 5% растворителя A и 95% растворителя B в течение следующих 0,7 мин. Такой состав элюента поддерживали в течение 0,4 мин, а затем вернулись к 95% растворителя A и 5% растворителя B в течение следующих 0,4 мин. Общее время анализа составляло 1,5 минуты. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,83 (с, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,84 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,83 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 5,41 (уш. с, 1H), 4,67 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 4,65-4,57 (м, 1H), 2,40 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,19-2,11 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 3H), 1,49-1,42 (м, 11H).

Стадия D: трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат. Водный раствор KOH (3,6 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамата (2,0 г, 3,6 ммоль) и 1,4-диоксана (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь доводили до pH=7-8 с помощью 1 н. HCl. Летучие соединения удаляли при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (неочищенное, 1,6 г), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): $R_{T=}$0,63 мин, масса, рассчитанная для $C_{22}H_{28}N_6O_2$, 408,23; полученное m/z; 409,0 $[M+H]^+$. Выполнили обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, при скорости потока 1,5 мл/мин. Система растворителей для ВЭЖХ представляла собой градиент, начинающийся с 95% воды, содержащей 0,038% TFA (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% TFA (растворитель B), а затем градиент до 5% растворителя A и 95% растворителя B в течение следующих 0,7 мин. Такой состав элюента поддерживали в течение 0,4 мин, а затем вернулись к 95% растворителя A и 5% растворителя B в течение следующих 0,4 мин. Общее время анализа составляло 1,5 минуты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,47 (т, J=3,2 Гц, 1H), 6,73-6,69 (м, 1H), 4,68-4,58 (м, 1H), 4,54 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,59 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 3H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,46-1,35 (м, 11H).

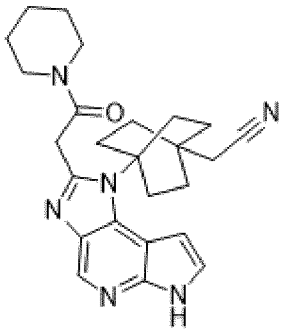
Стадия E: 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил. HCl Раствор трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамата (1,6 г, 3,9 ммоль) и метилена хлорида (15 мл) обрабатывали 4M HCl в 1,4-диоксане (8,0 мл, 32 ммоль) при 15 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке в виде твердого вещества коричневого цвета, которое использовали на следующей стадии без очистки (неочищенное, 1,5 г). ЖХМС (ИЭР): $R_{T=}$0,16 мин, масса, рассчитанная для $C_{17}H_{20}N_6$, 308,17; полученное m/z, 308,9 $[M+H]^+$. Выполнили обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку Merck RP-18e, 3 мкм × 25 × 2 мм, при скорости потока 1,5 мл/мин. Система растворителей для ВЭЖХ представляла собой градиент, начинающийся с 95% воды, содержащей 0,038% TFA (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,02% TFA (растворитель B), а затем градиент до 5% растворителя A и 95% растворителя B в течение следующих 0,7 мин. Такой состав элюента поддерживали в течение 0,4 мин, а затем вернулись к 95% растворителя A и 5% растворителя B в течение следующих 0,4 мин. Общее время анализа составляло 1,5 минуты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (уш. с, 3H), 7,67 (т, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,60-4,42 (м, 1H), 2,60 (д, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,36-2,21 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 2H).

Стадия F: N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид. Раствор, состоящий из 2-((*1r,4r*)-4-(2-(аминометил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 5, 150 мг, 0,440 ммоль), *N*-гидроксициклогексанкарбимидоила хлорида (70,3 мг, 0,440 ммоль, пример 205, стадия B), триэтиламина (132 мг, 1,31 ммоль) и *N*,*N*-диметилформамида (7,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, используя колонку

Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм (элюент: от 26% до 56% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_3). Чистые фракции собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР): R_T=2,39 мин, масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,26; полученное m/z, 434,1 $[M+H]^+$. Выполнили обращенно-фазную ЖХ-МС, используя колонку Phenomenex Luna-C18, 50 × 2 мм × 5 мкм, при скорости потока 0,8 мл/мин, элюируя градиентом из 10-80% ацетонитрила, содержащего 0,05% TFA (растворитель B), и воды, содержащей 0,1% TFA (растворитель A). Элюент поддерживали на уровне содержания B 10% в течение 0,8 мин, а затем увеличивали содержание B до 80% за время 3,7 мин. Элюент поддерживали на уровне содержания B 80% в течение 3 мин, а затем возвращались к 10% B за время 2 мин. Общее время анализа составляло 9,5 минуты. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{24}H_{31}N_7O$, 433,3; полученное m/z, 434,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,91-11,83 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,57-8,50 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 1H), 4,74-4,57 (м, 3H), 2,60 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 1H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,06-1,89 (м, 5H), 1,68-1,40 (м, 7H), 1,30-1,07 (м, 5H).

Синтез и описание свойств примера 205:

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил

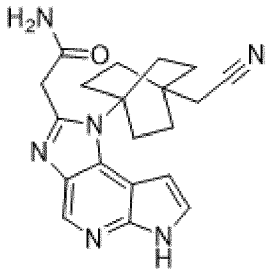


Смесь натрия 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 11, 200 мг, 0,518 ммоль, неочищ.), пиперидина (49 мг, 0,57 ммоль), PyBrOP (265 мг, 0,569 ммоль),

N,*N*-диизопропилэтиламина (0,67 мл, 1,6 ммоль) и безводного DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и разбавляли H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюент: от 25% до 55% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,05% NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 26%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{25}H_{30}N_6O$, 430,3; полученное m/z, 431,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (уш. с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,52 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,53 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,51-3,47 (м, 4H), 2,48-2,35 (м, 6H), 1,82- 1,73 (м, 6H), 1,68-1,41 (м, 8H).

Синтез и описание свойств примера 206:

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид



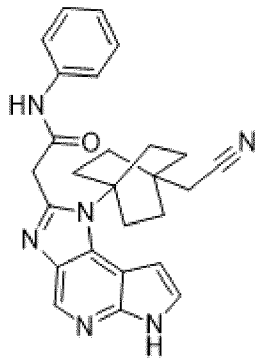
Стадия A: 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид. Смесь этил 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)ацетата (промежуточное соединение 10, 150 мг, 0,282 ммоль), 28% водного раствора гидроксида аммония (2 мл) и EtOH (10 мл) в круглодонной колбе на 50 мл перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 28% водного раствора гидроксида аммония (18 мл) и ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 24 ч и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюент: CH_2Cl_2 : MeOH=20 : 1) с получением указанного в заголовке

соединения (80 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета. R_f (CH_2Cl_2 : MeOH=20 : 1), 0,3.

Стадия B: 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид,2.2.2-трифторацетат. Раствор 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(фенилсульфонил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамида (80 мг, 0,16 ммоль), 1 н. NaOH (водн.) (0,5 мл, 0,5 ммоль), ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой (5 мл) и этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали H_2O (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (элюент: от 10% до 30% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{22}N_6O$, 362,2; полученное m/z, 363,1 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77 (с, 1H), 7,77 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,91 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,46-4,44 (м, 2H), 2,69-2,65 (м, 6H), 2,51 (с, 2H), 2,03-2,00 (м, 6H).

Синтез и описание свойств примера 207:

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид

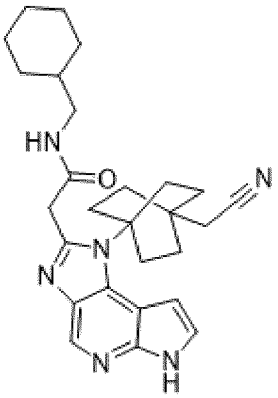


Указанное в заголовке соединение (7 мг, 99%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 205, и используя натрия 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 11, 200 мг, 0,52 ммоль) и анилин (53 мг, 0,57 ммоль) вместо пиперидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная

для $C_{26}H_{26}N_6O$, 438,2; полученное m/z, 439,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 7,59–7,55 (м, 2H), 7,53 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 7,36–7,30 (м, 2H), 7,15–7,09 (м, 1H), 6,73 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,70–2,60 (м, 6H), 2,45 (с, 2H), 2,00–1,92 (м, 6H).

Синтез и описание свойств примера 208:

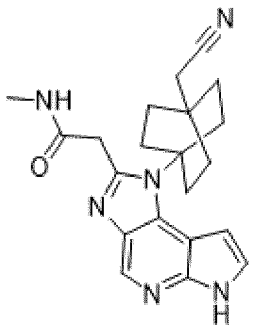
2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид



Указанное в заголовке соединение (70 мг, 29%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 205, и используя натрия 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 11, 200 мг, 0,52 ммоль) и циклогексилметанамин (64 мг, 0,57 ммоль) вместо пиперидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{27}H_{34}N_6O$, 458,3; полученное m/z, 459,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,51 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,71 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,22–4,18 (м, 2H), 3,08 (д, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,63–2,56 (м, 6H), 2,46 (с, 2H), 1,97–1,91 (м, 6H), 1,80–1,73 (м, 4H), 1,72–1,65 (м, 1H), 1,57–1,46 (м, 1H), 1,34–1,17 (м, 3H), 1,03–0,91 (м, 2H).

Синтез и описание свойств примера 209:

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид



Указанное в заголовке соединение (24 мг, 12%) получали, используя условия, аналогичные описанным в примере 205, и используя натрия 2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетат (промежуточное соединение 11, 200 мг, 0,52 ммоль) и метанамин (0,78 мл, 0,57 ммоль) вместо пиперидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{21}H_{24}N_6O$, 376,2; полученное m/z, 377,2 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 7,50 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,71 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,62-2,55 (м, 6H), 2,45 (с, 2H), 1,97-1,91 (м, 6H).

Пример полиморфного скрининга

Некоторые варианты осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением в виде свободных оснований включают в себя множество конфигураций кристаллической структуры, которые имеют сложные твердотельные характеристики, некоторые из которых в свою очередь могут иметь различающиеся между собой признаки из-за различных количеств включенного растворителя. Некоторые варианты осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением находятся в форме псевдополимеров, которые представляют собой варианты осуществления того же соединения, которые имеют различия в структуре кристаллической решетки из-за различных количеств растворителя в самой кристаллической решетке. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления кристаллической структуры соединений в соответствии с настоящим изобретением также может иметь место сольватация каналов, при которой растворитель включен в каналы или пустоты, присутствующие в кристаллической решетке. Например, в таблице 2 приведены различные конфигурации кристаллической структуры для соединения пр. 1. Из-за этих особенностей часто наблюдались

нестехиометрические сольваты, как показано в таблице 2. Более того, наличие таких каналов или пустот в кристаллической структуре некоторых вариантов осуществления в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает наличие молекул воды и/или растворителя, которые удерживаются внутри кристаллической структуры с различными степенями прочности связывания. Следовательно, изменения в конкретных условиях окружающей среды могут легко привести к некоторому уменьшению или увеличению числа молекул воды и/или молекул растворителя в некоторых вариантах осуществления в соответствии с настоящим изобретением. Следует понимать, что «сольватация» (третий столбец в таблице 2) для каждого из вариантов осуществления, перечисленных в таблице 2, является сольватацией по формуле и что фактическое определение ее в виде стехиометрического числа (четвертый столбец в таблице 2) может немного отличаться от сольватации по формуле в зависимости от фактических условий окружающей среды при экспериментальном определении. Например, если приблизительно половина молекул воды в одном варианте осуществления может присутствовать в кристаллической решетке в связанном водородными связями с активным соединением состоянии, а приблизительно другая половина молекул воды может находиться в каналах или пустотах в кристаллической решетке, то изменения в условиях окружающей среды могут изменять количество таких несвязанных молекул воды в пустотах или каналах и, следовательно, могут приводить к небольшому различию между сольватацией по формуле, которая устанавливается в соответствии, например, с монокристаллической дифракцией, и стехиометрией, которая определяется, например, посредством термогравиметрического анализа, выполняемого совместно с масс-спектроскопией.

Таблица 2. Варианты осуществления кристаллических форм соединения пр. 1

Вариант осуществления	Растворитель для кристаллизации	Сольватация	Стехиометрия
1s	–	моногидрат	0,8 H_2O
1a	Вода	моногидрат	1,3 H_2O

1b	Толуол	Толуол сольват	0,4 толуол
1c	Этилацетат/1,4-диоксан	моногидрат	1,1 H_2O
1d	Ацетонитрил/хлороформ	1,7 гидрат	1,7 H_2O
1e	Этилацетат/1,4-диоксан	моногидрат	1 H_2O
1f	п-ксилол	п-ксилол сольват	0,3 п-ксилол
1f	Кумен	Кумен сольват	0,3 кумен
1g	Анизол	Анизол сольват	0,3 анизол
1h	п-ксилол	п-ксилол сольват	0,2 п-ксилол
2	1,4-Диоксан	1,4-Диоксан сольват	1,2 1,4-диоксан
3b	Циклогексанон	Циклогексанон сольват	0,3 циклогексанон
3c	1,4-Диоксан	1,4-Диоксан сольват	0,5 1,4-диоксан
3d	ТГФ	ТГФ сольват	0,4 ТГФ
3e	Изобутанол	Изобутанол сольват	0,7 изобутанол
1b+4	Вода/метанол	Смесь гидрат/метанол сольват	–
5	Хлороформ	Хлороформ сольват	0,5 хлороформ
6	Ацетонитрил	Безводный	0,2 ацетонитрил
1s+7	Гептан	Гептан сольват	0,1 гептан
7	–	Не сольватирован	–
8	–	Не сольватирован	–
9	–	Не сольватирован	–
10		дигидрат	1,8 H_2O

Соединение, полученное, как описано в примере 1, дополнительно кристаллизовали путем приготовления суспензии в ДХМ (1 : 3, например, 10 г соединения в 30 мл ДХМ), которую перемешивали при 40 °C в течение 4 часов и дополнительно

перемешивали в течение 14 часов при 25 °C, впоследствии медленно добавляли гептан (1 : 2, например, 20 мл гептана в смесь соединение/суспензия ДХМ/раствор) при 25 °C, перемешивали при 40 °C в течение 4 часов, охлаждали до 25 °C и перемешивали в течение еще 14 часов при 25 °C. Последующее фильтрование приводило к получению соединения пр. 1 в форме беловатого твердого вещества, которое при определении подлинности представляло собой моногидрат (вариант осуществления 1s).

Варианты осуществления 1–10 в таблице 2 и на Фиг. 2 являются кристаллическими. Варианты осуществления 1s и 1a–1h являются изоструктурными. Вариант осуществления 1s кристаллизуется в центрально симметричную триклинную пространственную группу P–1. Термин «вариант осуществления 1» в совокупности относится к изоструктурным вариантам осуществления 1s и 1a–1h. Любой из таких вариантов осуществления 1s и 1a–1h иногда называется изоструктурным элементом варианта осуществления 1 или просто элементом варианта осуществления 1. Варианты осуществления 3b, 3c, 3d и 3e являются изоструктурными и кристаллизуются в моноклинную систему (пространственная группа C 2/c). Термин «вариант осуществления 3» в совокупности относится к изоструктурным вариантам осуществления 3b, 3c, 3d и 3e. Любой из таких вариантов осуществления 3b, 3c, 3d и 3e иногда называется изоструктурным элементом варианта осуществления 3 или просто элементом варианта осуществления 3. Изоструктурные варианты осуществления таковы, что они обладают сходными свойствами кристаллической структуры (такая же симметрия и аналогичные параметры элементарной ячейки и упаковка кристалла) и при этом имеют различные химические составы (т. е. различное число молекул растворителя и/или воды, встроенных в кристаллическую решетку). Параметры элементарной ячейки в изоструктурных вариантах осуществления могут несколько отличаться в зависимости от состава (растворитель или вода, встроенные в кристаллическую структуру). Варианты осуществления, упомянутые в таблице 2, были получены и/или взаимно преобразованы, как схематически показано на Фиг. 2 и более подробно описано в следующих методиках скрининга.

Скрининг включал в себя протоколы кристаллизации, такие как уравновешивание растворителя в чистых растворителях, испарительная кристаллизация, охладительная кристаллизация с горячей фильтрацией, кристаллизация при резком охлаждении с использованием антирастворителя и кристаллизация путем термоциклирования. Твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Если применимо, маточные растворы полностью выпаривали, а оставшиеся твердые частицы также анализировали с помощью HT-XRPD. Определенная преобладающая твердая форма представляла собой вариант осуществления исходного материала 1s в виде моногидрата.

Уравновешивание растворителя при 25 °C и 50 °C

Долгосрочные эксперименты с суспензией проводили путем суспендирования варианта осуществления 1s в двадцати чистых растворителях и перемешивания при комнатной температуре в течение двух недель и при 50 °C в течение одной недели. По окончании времени уравновешивания остаточные твердые вещества отделяли от маточных растворов. Твердые вещества сушили в условиях окружающей среды и сушили в вакууме (5 мбар), а затем анализировали посредством HT-XRPD. Затем твердые вещества подвергали воздействию условий ускоренного старения (40°C/относительная влажность 70%) в течение двух дней и снова анализировали с помощью HT-XRPD.

Из большинства растворителей для кристаллизации получали исходный материал в виде варианта осуществления 1s. Из нескольких растворителей для кристаллизации были получены кристаллы, HT-XRPD-дифрактограммы которых были схожими с таковыми исходного варианта осуществления 1s. В большинстве данных дифрактограмм были обнаружены смещения пика и/или дополнительные пики. Каждая из этих дифрактограмм соответствовала варианту осуществления, который был обозначен как один из вариантов осуществления 1a-1h, и на основании сходства HT-XRPD-дифрактограмм для таких вариантов осуществления они представлены в виде вариантов осуществления, являющихся изоструктурными элементами варианта осуществления 1. Все изоструктурные элементы варианта осуществления 1 были

преобразованы в вариант осуществления 1a после воздействия 40 °C и 75% ОВ в течение двух дней.

Вариант осуществления 1s превращался в гидратированный вариант осуществления 10 после воздействия 100% ОВ при 25 °C. При этом вариант осуществления 10 был физически нестабилен при условиях окружающей среды. Хотя вариант осуществления 1s кристаллизовался в триклинную систему (пространственная группа P-1), было обнаружено, что вариант осуществления 10 кристаллизуется в моноклинную систему (пространственная группа C 2/c). Вариант осуществления 10 имел ограниченную физическую стабильность в условиях окружающей среды и был преобразован в другой вариант осуществления, такой как 1s или 1a. Это поведение объясняется неравномерно сильным связыванием всех молекул, обеспечивающих гидратацию/сольватацию. В этом случае вариант осуществления 10 будет иметь менее прочно связанную вторую молекулу воды, которая будет потеряна в условиях окружающей среды. Точнее физическая стабильность варианта осуществления 1s была исследована в климатических камерах путем воздействия на пробу массой 20 мг такого варианта осуществления температуры 40 °C и относительной влажности 70% в течение четырех дней, а на другую пробу массой 20 мг того же варианта осуществления также в течение четырех дней воздействовали температурой 25 °C и относительной влажностью 100%. Через четыре дня различные пробы твердого вещества анализировали с помощью HR-XRPD, определяли параметры кристаллической ячейки и расшифровывали дифрактограммы. Дифрактограммы показаны на Фиг. 6. Снизу вверх: первая дифрактограмма на Фиг. 6 соответствует варианту осуществления 1s в качестве исходного материала, а вторая соответствует той же форме после 4-дневного воздействия температуры 40 °C и относительной влажности 70%, отмечено на этой фигуре как «1s 70 ОВ». Этот анализ показал, что исходный вариант осуществления 1s был восстановлен, хотя с небольшим количеством второй кристаллической формы, которая, возможно, представляла собой еще один гидратированный вариант осуществления с более высоким содержанием воды. Классификация такой формы оказалась невозможной из-за небольшого количества, в

котором она присутствовала. Третья дифрактограмма соответствовала варианту осуществления 1s после 4-дневного воздействия температуры 25 °C и относительной влажности 100% и отмечена на той же фигуре числом 10. Эти условия привели к превращению варианта осуществления 1s в вариант осуществления 10 с небольшим содержанием исходного варианта осуществления 1s и сольватацией, как показано в таблице 2. После дегидратации оба варианта осуществления 1s и 10 повторно кристаллизовали в безводную форму с температурой плавления 148 °C.

Уравновешивание растворителя при комнатной температуре приводило к получению варианта осуществления 1b из толуола в качестве растворителя для кристаллизации и варианта осуществления 1f из п-ксилола в качестве растворителя для кристаллизации.

Определили три дополнительных варианта осуществления твердого вещества, которые обозначили как варианты осуществления 2, 3 и 7. Вариант осуществления 2 определили в эксперименте по уравновешиванию растворителя, проводившемся при комнатной температуре в 1,4-диоксане, тогда как вариант осуществления 7 обнаружили в виде смеси с вариантом осуществления 1s в одном эксперименте по уравновешиванию растворителя при 50 °C из гептана. Обнаружили несколько схожих, но не идентичных дифрактограмм, которые сгруппировали в качестве вариантов осуществления 3b, 3c, 3d и 3e, являющихся изоструктурными элементами варианта осуществления 3. Изоструктурные элементы варианта осуществления 3 обнаружили в смешанном виде с элементами варианта осуществления 1. Смеси, содержащие элементы варианта осуществления 3, в некоторых случаях преобразовывали в вариант осуществления 1a или в смеси вариантов осуществления 1a и 3e. Вариант осуществления 7 оказался физически стабильным, но вариант осуществления 2 превращался в вариант осуществления 3e после воздействия ААС в течение двух дней.

Испарительная кристаллизация

Маточные растворы, оставшиеся от экспериментов по уравновешиванию растворителя, проводимых при комн. темп., использовали для проведения экспериментов по медленной

испарительной кристаллизации. Маточные растворы фильтровали для удаления любых твердых частиц и позволяли им медленно испаряться в условиях окружающей среды. Полученные твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD и повторно после воздействия ААС в течение двух дней.

Из-за низкой растворимости соединения пр. 1 в некоторых растворителях при их применении не было восстановлено никаких твердых частиц. В экспериментах, в которых происходило осаждение твердых веществ, был восстановлен аморфный остаток или изоструктурные элементы вариантов осуществления 1 или 3. В ходе исследования стабильности различные элементы варианта осуществления 1 преобразовывались в вариант осуществления 1a, в то время как проба варианта осуществления 3 выглядела физически стабильной. Аморфные твердые вещества в некоторых случаях оставались аморфными после исследования стабильности, становились растворимыми или демонстрировали некоторые признаки кристаллизации.

Охладительная кристаллизация

Маточные растворы из экспериментов по уравновешиванию растворителя, выполнены при 50 °C, фильтровали при 50 °C для удаления любых твердых частиц. Суспензии при 50 °C фильтровали с использованием ПТФЭ-фильтров с размером пор 0,2 мкм и растворы помещали под воздействие температуры 5 °C и выдерживали в течение 72 часов. После осаждения в результате старения твердых веществ их отделяли от жидкости, сушили в условиях окружающей среды и в вакууме и анализировали с помощью HT-XRPD. Оставшиеся маточные растворы оставляли для медленного выпаривания, а оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Пробы, в которых не происходило осаждения, помещали в вакуум, а высушенные твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Все твердые вещества затем подвергали воздействию ААС (2 дня при 40°C/70% ОВ) и повторно анализировали с помощью HT-XRPD.

В некоторых растворах твердые вещества не осаждались при охлаждении, и в этом случае растворы выпаривали в условиях окружающей среды. Из-за плохой растворимости соединения пр. 1 в некоторых растворителях из некоторых растворов не было получено

никаких твердых веществ.

Из четырех растворителей (2-пропанол, 2-бутанон, ацетонитрил и метанол) образовывался осадок. Вариант осуществления 6 обнаруживали после выпаривания раствора из одного эксперимента по охладительной кристаллизации в миллилитровом диапазоне в 800 мкл ацетонитрила (концентрация 25 мг/мл). Вариант осуществления 6 выглядел как стабильная твердая форма после 2 дней ААС и представлял собой несольватированный вариант осуществления.

Охладительная/испарительная кристаллизация в микролитровом диапазоне

Эксперименты по охладительной/испарительной кристаллизации в микролитровом диапазоне выполняли на 96-луночном планшете с использованием 12 чистых растворителей и 12 смесей растворителей и с применением четырех температурных профилей. В каждую лунку дозировали приблизительно 4 мг варианта осуществления 1s в виде твердого вещества. После этого добавляли растворители для кристаллизации (80 мкл) и смеси растворителей до достижения концентрации 50 мг/мл, а планшет с герметизированной индивидуально каждой лункой впоследствии подвергали воздействию одного из четырех температурных профилей. После завершения температурной обработки растворители оставляли для испарения при низком давлении окружающей среды (24 часа), а оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD до и после воздействия ААС в течение 2 дней (40°C/70% ОВ).

Элементы вариантов осуществления 1 и 3 были обнаружены в большинстве систем растворителей и температурных профилей. При этом наблюдалась определенная зависимость твердой формы от температурного профиля. Вариант осуществления 1b главным образом обнаруживали при воздействии коротких температурных профилей (3 часа старения). При этом при длительном времени старения те же системы растворителей приводили к обнаружению варианта осуществления 1f, элементов варианта осуществления 3 или смесей элементов вариантов осуществления 1 и 3. Вариант осуществления 3c получали с использованием 1,4-диоксана в качестве растворителя для кристаллизации и следующего температурного

профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 1 °C/ч до конечной температуры 20 °C, которую поддерживали в течение 48 ч; вариант осуществления 3d получали с использованием тетрагидрофурана в качестве растворителя для кристаллизации и того же температурного профиля, что и для варианта осуществления 3c.

Вариант осуществления 4 определяли в экспериментах, проведенных в смеси метанол/вода (50/50, об./об.), ТГФ и ДХМ/IPA (50/50, об./об.) при применении условий быстрого старения. Вариант осуществления 4 получали путем обработки варианта осуществления 1s смесью (50/50) воды и метанола и использования следующего температурного профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 20 °C/ч до конечной температуры 5 °C, которую поддерживали в течение 3 ч, что приводило к получению варианта осуществления 4 вместе с вариантом осуществления 1b. Вариант осуществления 4 вместе с вариантом осуществления 1b также получали путем обработки 1s смесью (50/50) воды и метанола и использования следующего температурного профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 20 °C/ч до конечной температуры 20 °C, которую поддерживали в течение 3 ч. Вариант осуществления 4 не был физически стабильным в условиях окружающей среды. В экспериментах по охладительной кристаллизации получали вариант осуществления 1c из этилацетата/1,4-диоксана (50/50, об./об.) в качестве растворителя для кристаллизации с использованием следующего температурного профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 1 °C/ч до конечной температуры 5 °C, которую поддерживали в течение 48 ч; вариант осуществления 1d из ацетонитрила/хлороформа (50/50, об./об.) в качестве растворителя для кристаллизации с использованием следующего температурного профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 1 °C/ч до конечной температуры 5 °C, которую поддерживали в течение 48 ч; и вариант осуществления 1e из этилацетата/1,4-диоксана (50/50, об./об.) в

качестве растворителя для кристаллизации с использованием следующего температурного профиля: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 1 °C/ч до конечной температуры 20 °C, которую поддерживали в течение 48 ч.

Вариант осуществления 5 определяли в экспериментах, выполненных в хлороформе в качестве растворителя для кристаллизации и со следующим температурным профилем: начальная температура 50 °C, поддерживаемая в течение 60 мин, а затем охлаждение со скоростью от 1 °C/ч до конечной температуры 20 °C, которую поддерживали в течение 48 ч.

Аналогичные преобразования наблюдали в ходе исследования стабильности, как было отмечено ранее при использовании других способов кристаллизации. В большинстве случаев все твердые формы преобразуются в вариант осуществления 1a или в смеси, содержащие вариант осуществления 1a.

Испарительная кристаллизация из твердых смесей

При испарительной кристаллизации с использованием смесей растворителя/антирастворителя получают прозрачные растворы соединения, из которых сначала испаряется растворитель (высокое давление пара), что приводит к осаждению соединения в некоторой степени в форме кристаллов. Впоследствии эти кристаллы выступают в качестве затравки при испарении антирастворителя (более низкое давление паров).

Соединение пр. 1 не полностью растворялось в каждой из систем растворителей. По этой причине все эксперименты включали фильтрацию перед выпариванием.

Результаты анализа с помощью HT-XRPD показали, что соединение пр. 1 кристаллизовалось преимущественно в виде варианта осуществления 1s после выпаривания смесей растворителей. Это наблюдали для следующих систем растворитель/антирастворитель: тетрагидрофуран/вода, ацетонитрил/вода, хлороформ/этанол, метанол/этилацетат, 2-бутанон/изопропанол и гептан/ацетон. Из двух систем (ацетон/кумен и 1,4-диоксан/этилформат) получали изоструктурные варианты осуществления 3b и 3e, которые после воздействия ААС

превращались в различные смеси вариантов осуществления 1a и 3d, и 1s и 3e соответственно.

Кристаллизация с использованием антирастворителя

Насыщенные растворы соединения пр. 1 получали в чистых растворителях. Добавление антирастворителя проводили путем прямого и обратного добавления. При прямом добавлении к раствору соединения добавляли антирастворитель в трех аликвотах. Обратное добавление выполняли путем добавления объема раствора соединения к большому избытку антирастворителя (20 мл).

После осаждения твердые вещества отделяли от жидкости, сушили в условиях окружающей среды и сушили в вакууме (5 мбар), а затем анализировали посредством HT-XRPD. Растворы из экспериментов, в которых не происходило осаждения после добавления растворителя, хранили при 5 °C в течение 48 часов для индуцирования осаждения. После этого осажденные твердые вещества разделяли и анализировали с помощью HT-XRPD. При отсутствии твердого вещества растворы выпаривали в мягких условиях, а оставшиеся твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Все твердые вещества подвергали воздействию ААС (2 дня при 40°C/70% ОВ) и повторно анализировали с помощью HT-XRPD.

Во всех случаях при прямой кристаллизации с использованием антирастворителя наблюдали образование осадка. Все твердые вещества могут быть классифицированы как изоструктурные элементы (1s, 1b, 1j, 1f) варианта осуществления 1 или варианта осуществления 3 (3b, 3d, 3f). После воздействия ААС все пробы твердого вещества преобразовывались в вариант осуществления 1a, за исключением одной, которая преобразовалась в смесь вариантов осуществления 1a и 3e.

Эксперименты по обратной кристаллизации с использованием антирастворителя, выполненные в DMSO в качестве растворителя, приводили к получению различных твердых форм в зависимости от используемого антирастворителя. При использовании дихлорметана или п-ксилола определили изоструктурные элементы (1s и 1b) варианта осуществления 1, тогда как при использовании MTBE получили аморфный остаток. Выпаривание двух растворов с гептаном и водой в качестве антирастворителей, в которых не наблюдали

осаждения при добавлении антирастворителя, приводило к получению масла. Преобразования в соответствии с вариантом осуществления 1a наблюдали после воздействия ААС, а аморфные остатки становились растворимыми.

Эксперименты с горячей фильтрацией

Эксперименты по охладительной кристаллизации с горячей фильтрацией выполняли из пересыщенных растворов соединения пр. 1, полученных при 50 °C в различных смесях растворителей. Профильтрованные в горячем состоянии растворы подвергали 48-часовому охлаждению. Флаконы, в которых твердые вещества осаждались после температурной обработки, центрифугировали и твердые вещества отделяли от жидкости и анализировали с помощью HT-XRPD (после сушки в вакууме). Если твердые вещества не осаждались, растворы выпаривали в вакууме и твердые вещества анализировали с помощью HT-XRPD. Все твердые вещества подвергали воздействию ААС (2 дня при 40°C/70% ОВ) и повторно анализировали с помощью HT-XRPD. В половине экспериментов с горячей фильтрацией осаждения не наблюдали и после выпаривания растворителей не обнаруживали достаточного количества твердых веществ из-за низкой растворимости соединения пр. 1 в этих системах растворителей. В трех экспериментах восстанавливался аморфный остаток, который после воздействия ААС кристаллизовался в смесь элементов варианта осуществления 1 (1s или 1a) и 3 (3e) или становился растворимым. Вариант осуществления 5 определяли в эксперименте в ацетоне/хлороформе (50/50, об./об.). Этот вариант осуществления оказался физически нестабильным, так как после воздействия ААС происходило преобразование в вариант осуществления 1a.

Эксперименты с термоциклированием

Суспензии около 6 мг варианта осуществления 1s получали в 10 растворителях при комнатной температуре. Суспензии подвергали циклированию в диапазоне от 5 °C до 50 °C. После завершения термоциклирования твердые вещества отделяли центрифугированием и сушили в условиях окружающей среды и в вакууме (5 мбар), а затем анализировали с помощью HT-XRPD. Впоследствии все твердые вещества подвергали воздействию ААС в течение двух дней и снова

анализировали с помощью HT-XRPD. Эксперименты с термоциклированием, как правило, способствуют образованию более стабильной полиморфной формы. За исключением эксперимента, выполненного в циклогексаноне, все флаконы после температурной обработки содержали твердые вещества. Раствор циклогексанона медленно выпаривали в легком вакууме. Элементы вариантов осуществления 1, 3 или их смеси выявляли преимущественно во влажных твердых веществах. После сушки этих твердых веществ происходило преобразование в вариант осуществления 1s. Варианты осуществления 3b и 3e получали путем термоциклирования в 300 мкл циклогексанона в концентрации 51 мг/мл (3b) и в 400 мкл изобутанола в концентрации 37,3 мг/мл (3e). Вариант осуществления 5 получали путем термоциклирования в 800 мкл хлороформа в концентрации 18,6 мг/мл.

На Фиг. 3, 4 и 5 показано наложение дифрактограмм HT-XRPD вариантов осуществления, перечисленных в таблице 2, а также упомянутых в описанном выше скрининге.

Вариант осуществления 1s восстанавливался в большинстве экспериментов по кристаллизации. Он представляет собой канальный гидрат, имеющий вариабельное число встроенных молекул воды и/или других растворителей в зависимости от условий окружающей среды. Наблюдали преобразование в вариант осуществления 1a. Данная форма содержала немного больше воды (1,3 молекулы воды). Все изоструктурные элементы варианта осуществления 1 были преобразованы в вариант осуществления 1a после воздействия 40 °C и 75% ОВ в течение двух дней. Смещение некоторых дифракционных пиков на дифрактограммах XRPD элементов варианта осуществления 1 может быть связано с тем, что в кристаллическую решетку было включено различное число молекул растворителя или воды. На Фиг. 4 показано наложение дифрактограмм HT-XRPD элементов варианта осуществления 1. Дифрактограмма 1s соответствует соединению пр. 1 в качестве исходного материала в форме варианта осуществления 1s. Дифрактограмма 1a соответствует варианту осуществления 1a, полученному после воздействия ААС на несколько проб варианта осуществления 1s. Дифрактограмма 1b соответствует варианту осуществления 1b, полученному в эксперименте по уравновешиванию

растворителя при комн. темп. в толуоле. Дифрактограмма 1c соответствует варианту осуществления 1c, полученному в эксперименте по охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси этилацетат/1,4-диоксан (50/50 об./об.). Дифрактограмма 1c соответствует варианту осуществления 1d, полученному в эксперименте по охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси ацетонитрил/хлороформ (50/50 об./об.). Дифрактограмма 1e соответствует варианту осуществления 1e, полученному в эксперименте по охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в смеси этилацетат/1,4-диоксан (50/50 об./об.). Дифрактограмма 1f соответствует варианту осуществления 1f, полученному в эксперименте по уравновешиванию растворителя при комн. темп. в п-ксилоле. Дифрактограмма 1g соответствует варианту осуществления 1g, полученному в эксперименте по уравновешиванию растворителя при 50 °C в анизоле. Дифрактограмма 1h соответствует варианту осуществления 1h, полученному в эксперименте по охладительной кристаллизации в микролитровом диапазоне в п-ксилоле.

Дифрактограммы для элементов варианта осуществления 3 показаны на Фиг. 5. Смещения, наблюдаемые в различных дифрактограммах HT-XRPD, вероятнее всего связаны с различным числом молекул растворителя, включенных в кристаллическую решетку. Вариант осуществления 3 получали нагреванием варианта осуществления 2 до 40 °C при ОВ 70% в течение 4 дней. Варианты осуществления с 3b-3e представляли собой сольватированные формы, содержащие нестехиометрическое количество растворителя, которое изменялось в зависимости от растворителя, включенного в кристаллическую структуру (0,3-0,7 молекулы). Смеси, содержащие элементы варианта осуществления 3, были нестабильными при воздействии ААС и, в некоторых случаях, преобразовывались в вариант осуществления 1a или в смеси вариантов осуществления 1a и 3e. Превращение в вариант осуществления 1a обусловлено заменой молекул растворителя молекулами воды при воздействии высокой относительной влажности и повторной кристаллизацией до гидратированного варианта осуществления 1a.

Вариант осуществления 9 получали нагреванием варианта

осуществления 2 до температуры около 200 °C с последующим охлаждением до 25 °C, а также посредством циклической дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) 25-200-25-300 °C.

Вариант осуществления 8 получали нагреванием варианта осуществления 5 до температуры около 175 °C.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение пр. 1 в форме по меньшей мере одной из форм 1s, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 2, 3b, 3c, 3d, 3e, 5, 6, 7, 8, 9 и 10. Варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя соединения в соответствии с настоящим изобретением в форме фармацевтически приемлемых сокристаллов.

Анализ ингибирования ферментов

Материалы

Субстрат (NH2-KGGEEEEYFELVKK-CO2), внутренний стандартный пептид (NH2-SWGAIETDKEYYTVKD-CO2) и конечный пептид (только для стандартной кривой) (NH2-KGGEEEEY-Pi-FELVKK-CO2) приобретали в компании AnaSpec (г. Фремонт, штат Калифорния, США). JAK1-JH1JH2 (574-1154 с меткой His-GST и C-концевым сайтом расщепления TEV (ENLYFQ-G)), JAK3-JH1JH2 (512-1124 с меткой GST и C-концевым сайтом расщепления TEV (ENLYFQ-G)) и Tyk2-JH2JH1 (8H_tev_580-1182-C936A-C1142A с C-концевым сайтом расщепления TEV (ENLYFQ-G)) очищали собственными силами. JAK2-JH1JH2 (532-1132 с меткой GST и C-концевым сайтом расщепления TEV (ENLYFQ-G)) приобретали в компании Invitrogen. Воду класса ЖХ/МС и ацетонитрил (ACN) приобретали в компании HoneyWell, Burdick & Jackson (г. Маскигон, штат Мичиган, США). Диметилсульфоксид 99,8% (DMSO) и трифторуксусную кислоту 99,5% (TFA) приобретали в компании EMD Chemical (г. Гибстаун, штат Нью-Джерси, США). Аденозинтрифосфат (АТФ), 4-морфолинпропансульфоновую кислоту (MOPS), хлорид магния ($MgCl_2$), этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), дитиотреитол (DTT), муравьиную кислоту > 95% (FA) и Tween-20 приобретали в компании Sigma (г. Сент-Луис, штат Миссури, США). 384-луночные полипропиленовые планшеты (кат. № 781280) приобретали в компании Greiner (г. Монро, штат Северная Каролина), кассета RapidFireTM, колонка C4 (Agilent Technologies, г. Санта-Клара, штат

Калифорния).

Эксперименты с использованием HTMS проводили в режиме положительной ионизации на приборе Rapidfire 300 (Agilent Technologies, г. Санта-Клара, штат Калифорния) в сочетании с системой ABSiex QTrap 4000 с источником электрораспылительной ионизации (RF-MS) (Конкорд, Онтарио, Канада). Систему RapidFire проводили с использованием 3 изократических насосов Agilent серии 1200 компании Agilent Technologies (г. Санта-Клара, штат Калифорния) и одного перистальтического насоса модели ISM832C от компании Ismatec (г. Вертхайм, Германия). Управление всей системой осуществляли с помощью программного обеспечения Rapidfire, взаимодействующего с программным обеспечением Analyst для масс-спектрометра.

Протокол анализа

Для каждого соединения получали серию из 11 проб путем серийного разведения 1 : 3 или 1 : 4 в DMSO, причем проба 12 представляла собой контроль (DMSO). Из планшетов с последовательным разведением пробу переносили в 384-луночный аналитический планшет (№ 781280, Greiner, г. Монро, штат Северная Каролина), используя Labcyte Echo (г. Саннивейл, штат Калифорния) или Biosero ATS (г. Сан-Диего, штат Калифорния). Соединения тестировали в двух повторах. Столбец 12 использовали для положительного контроля, а столбец 24 содержал отрицательные контроли без добавления фермента. В качестве эталонного соединения использовали соединение из нашей внутренней коллекции с ингибирующей активностью в отношении изоформ JAK. Конечная концентрация DMSO составляла ≤ 0,25% в реакционной смеси объемом 20 мкл. Условия анализа для каждого из белков приведены в таблице 3. Ферментную реакцию инициировали добавлением 10 мкл 2x фермента и смеси АТФ к 10 мкл 2x раствора субстрата в реакционном буфере (50 мМ MOPS, pH 7,5, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ DTT, 0,002% Tween-20). Фермент Tyk2 предварительно инкубировали с 2 мМ АТФ в течение 30 мин, после чего инициировали реакцию. Сразу же после добавления фермента в реакционную смесь планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 минуты и инкубировали при 25 °C в течение 45 минут в

случае JAK 3 и в течение 90 минут в случае JAK1, JAK2 и Tyk2. Реакцию гасили добавлением 20 мкл 0,5% TFA с содержанием 0,15 мкМ внутреннего стандартного пептида с применением дозатора реагентов Multidrop Combi (Thermo Scientific, г. Уолтем, штат Массачусетс). Для стандартной кривой продукта, как правило, использовали несколько лунок из столбца 24. После гашения аналитический планшет центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 минут и герметизировали прокалываемой алюминиевой фольгой (кат. № 06644-001, Agilent) с использованием PlateLoc (Agilent Technologies, г. Санта-Клара, штат Калифорния). Впоследствии планшеты переносили на RapidFire для МС-анализа. Ингибирование соединения оценивали по уменьшению концентраций фосфорилированного продукта в опытных лунках по сравнению с неингибированной ферментативной реакцией. Условия описанных выше анализов приведены в таблице 3, а результаты исследования пр. 1-209 в этих анализах показаны в таблице 4.

Таблица 3 Условия анализа фермента семейства JAK*

Фермент	[p], нМ	[АТФ], мкМ	[Субстрат], мкМ	[IS], нМ
JAK1-JH1JH2	8,0	12,5	200	100
JAK2-JH1JH2	7,0 или 3,6	30	40	100
JAK3-JH1JH2	2,0	150	40	100
Tyk2-JH1JH2	25 или 14,7	50	200	100

* Реакционный буфер: 50 мМ MOPS, pH 7,5 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ DTT, 0,002% Tween-20; IS означает пептид, внутренний стандарт; p означает фосфо-пептид (продукт); «субстрат» означает пептид.

Способ высокоэффективной масс-спектрометрии (HTMS)

Анализ проб на приборе RapidFire проводили с использованием подвижной фазы A, состоящей из воды/TFA/FA (100 : 0,01 : 0,1, об./об./об.), подвижной фазы B, состоящей из ACN/воды/TFA/FA (80 : 20 : 0,01 : 0,1, об./об./об.). Применяли следующие параметры

теста: состояние 1 (аспирация), 250 мс; состояние 2 (загрузка/промывка), 3000 мс; состояние 3 (элюирование), 4000 мс; состояние 4 (повторная калибровка), 1000 мс со скоростью потока 1,25 мл/мин. Пробы аспирировали непосредственно из 384-луночного аналитического планшета и помещали на кассету для твердофазной экстракции C4 в микролитровом диапазоне (тип A) для RF-MS. Нежелательный компонент, такой как соль, кофактор, детергент и крупные белки, вымывали, а оставшиеся аналиты (субстрат, продукт и IS) совместно элюировали непосредственно на систему ABSiex Qtrap 4000. Количественное определение пептида (субстрат), фосфопептида (продукт) и внутреннего стандартного пептида (IS) проводили с помощью MRM с использованием переходов 562→136,0, 589,2→215,7 и 953,2→158,8 (или 974,2→158,8) соответственно.

Таблица 4. Результаты анализов ферментативного ингибирования

№ примера	JAK1-JH2JH1 IC_{50} (нМ)	JAK2-JH1JH2 IC_{50} (нМ)	JAK3-JH1JH2 IC_{50} (нМ)	Tyk2-JH1JH2 IC_{50} (нМ)
Пр. 1	0,3	8,2	87,8	6,9
Пр. 2	0,2	1,0	33,9	1,5
Пр. 3	0,2	6,2	82,8	11,6
Пр. 4	0,1	6,6	96,2	2,2
Пр. 5	0,3	2,1	23,1	4,1
Пр. 6	0,0	4,3	49,4	0,4
Пр. 7	0,1	0,6	13,3	0,9
Пр. 8	0,1	0,5	12,9	0,7
Пр. 9	0,1	0,3	48,9	1,6
Пр. 10	0,1	1,4	28,2	1,1
Пр. 11	0,1	0,8	33,5	1,2
Пр. 12	0,1	9,2	99,4	1,4
Пр. 13	0,1	7,1	651,2	3,3
Пр. 14	0,1	1,8	43,7	2,8
Пр. 15	0,1	3,9	54,5	4,1
Пр. 16	0,1	1,2	37,7	3,7

Пр. 17A	0,1	1,2	65,8	1,4
Пр. 17B	0,5	4,5	102,0	2,9
Пр. 18	0,1	35,3	539,9	6,4
Пр. 19	0,1	2,4	31,8	4,4
Пр. 20	0,1	1,2	20,5	1,9
Пр. 21	0,1	1,3	55,1	3,5
Пр. 22	0,1	5,4	93,6	4,1
Пр. 23	0,1	1,4	38,1	3,5
Пр. 24	0,1	4,9	57,5	3,3
Пр. 25	0,1	4,7	77,9	5,3
Пр. 26	0,1	6,1	106,0	2,7
Пр. 27	0,1	2,9	36,9	7,2
Пр. 28	0,1	2,4	32,7	3,5
Пр. 29	0,1	7,3	67,2	3,8
Пр. 30	0,2	6,6	996,3	1,6
Пр. 31	0,2	5,5	120,9	3,7
Пр. 32	0,2	1,3	59,3	2,8
Пр. 33	0,2	2,3	38,0	3,8
Пр. 34	0,2	3,1	42,5	3,1
Пр. 35	0,2	3,6	106,6	4,5
Пр. 36	0,2	0,8	12,0	2,2
Пр. 37	0,2	4,6	38,8	4,3
Пр. 38	0,2	6,6	79,9	4,7
Пр. 39	0,2	5,3	142,3	10,0
Пр. 40	< 0,2	1,0	47,0	0,3
Пр. 41	< 0,2	0,4	19,9	0,6
Пр. 42	0,2	24,4	438,7	7,8
Пр. 43	0,2	5,1	87,4	5,7
Пр. 44	0,2	5,4	52,3	6,0
Пр. 45	0,2	6,1	182,7	12,2
Пр. 46	0,2	14,5	214,3	5,5
Пр. 47	0,2	2,3	38,9	5,1
Пр. 48	0,2	5,3	193,0	11,2
Пр. 49	0,2	43,5	249,2	4,2

Пр. 50	0,2	4,0	99,9	21,0
Пр. 51	0,2	3,2	126,7	5,8
Пр. 52	0,2	1,7	57,5	4,4
Пр. 53	0,2	3,2	61,8	9,0
Пр. 54	0,2	2,1	42,0	4,2
Пр. 55	0,2	2,9	59,6	4,7
Пр. 56	0,2	1,9	32,9	7,2
Пр. 57	0,2	5,6	69,5	3,4
Пр. 58	0,3	1,4	31,4	3,3
Пр. 59	0,3	6,7	121,9	7,2
Пр. 60	0,3	1,7	72,0	3,4
Пр. 61	0,3	25,7	219,1	6,3
Пр. 62	0,3	2,1	30,6	2,6
Пр. 63	0,3	2,2	57,3	19,1
Пр. 64	0,3	5,6	51,4	5,7
Пр. 65	0,3	7,0	81,5	11,7
Пр. 66	0,3	2,5	18,9	2,8
Пр. 67	0,3	12,3	121,0	3,8
Пр. 68	0,3	8,2	179,6	13,3
Пр. 69	0,3	4,1	111,1	15,6
Пр. 70	0,4	10,1	108,0	9,4
Пр. 71	0,2	3,4	54,2	3,3
Пр. 72	0,4	5,2	181,2	27,2
Пр. 73	0,4	19,9	199,0	6,3
Пр. 74	0,4	1,6	30,3	1,5
Пр. 75	0,4	3,4	62,3	9,2
Пр. 76	0,4	23,6	1213,9	16,8
Пр. 77	0,4	39,4	1914,7	22,3
Пр. 78	0,4	11,2	69,4	13,4
Пр. 79	0,4	10,6	223,4	13,3
Пр. 80	0,4	2,1	89,7	4,1
Пр. 81	0,4	3,7	117,1	6,0
Пр. 82	0,4	13,6	188,9	5,2
Пр. 83	0,4	4,1	30,0	9,4

Пр. 84	0,4	27,1	1117,9	10,4
Пр. 85	0,4	6,2	68,2	5,4
Пр. 86	0,4	14,0	2268,8	2,6
Пр. 87	< 0,4	27,7	274,0	10,3
Пр. 88	0,4	43,4	540,6	49,5
Пр. 89	0,4	3,4	60,6	18,0
Пр. 90	< 4,0	8,1	85,0	~ 2,4
Пр. 91	0,4	30,1	850,7	35,5
Пр. 92	0,4	11,7	874,4	33,6
Пр. 93	0,5	12,0	181,0	4,5
Пр. 94	0,5	20,5	263,5	12,1
Пр. 95	0,5	0,6	18,7	1,4
Пр. 96	0,5	33,8	459,9	49,6
Пр. 97	0,5	45,1	3882,4	26,9
Пр. 98	0,5	9,3	117,0	13,0
Пр. 99	0,5	30,9	275,7	29,2
Пр. 100	72,0	1930,2	> 6250,3	2279,8
Пр. 101	0,5	29,7	182,4	6,7
Пр. 102	0,5	11,5	201,0	7,4
Пр. 103	0,5	25,1	458,9	11,3
Пр. 104	0,5	17,5	298,5	12,6
Пр. 105	0,6	19,4	203,9	6,9
Пр. 106	0,6	14,3	149,0	11,2
Пр. 107	0,6	18,2	142,0	5,1
Пр. 108	0,6	3,8	32,9	7,1
Пр. 109	0,6	7,5	135,4	11,3
Пр. 110	0,6	29,0	416,2	17,4
Пр. 111	0,6	4,0	68,0	6,3
Пр. 112	0,6	3,6	161,0	40,8
Пр. 113	0,6	10,2	322,3	11,2
Пр. 114	0,6	4,8	102,2	12,7
Пр. 115	0,6	73,2	754,1	86,2
Пр. 116	0,6	86,7	1191,2	50,9
Пр. 117	0,6	15,0	272,9	17,3

Пр. 118	0,7	3,5	50,5	5,4
Пр. 119	0,7	8,8	117,1	15,7
Пр. 120	0,7	16,0	227,6	19,1
Пр. 121	0,7	11,4	431,0	44,3
Пр. 122	0,7	20,8	437,0	21,6
Пр. 123	0,7	8,6	145,9	11,6
Пр. 124	0,7	4,4	141,4	18,1
Пр. 125	0,7	27,1	622,3	14,9
Пр. 126	0,7	19,4	317,0	14,2
Пр. 127	0,7	69,4	787,6	12,8
Пр. 128	0,7	109,5	1088,4	64,4
Пр. 129	0,8	150,0	2694,6	10,7
Пр. 130	0,8	15,7	129,7	19,4
Пр. 131	0,8	5,6	100,3	10,5
Пр. 132	0,8	13,8	61,7	16,1
Пр. 133	0,8	9,4	154,0	19,8
Пр. 134	0,8	118,5	1289,7	91,2
Пр. 135	0,8	4,0	54,3	8,7
Пр. 136	0,9	6,0	65,9	19,1
Пр. 137	0,9	25,1	279,5	14,2
Пр. 138	0,9	18,9	195,0	18,7
Пр. 139	0,9	66,9	745,6	53,5
Пр. 140	0,9	4,5	56,8	14,9
Пр. 141	0,9	95,8	4070,1	66,7
Пр. 142	0,9	10,0	383,0	6,9
Пр. 143	0,9	38,5	1271,5	117,2
Пр. 144	1,0	43,1	376,1	16,2
Пр. 145	1,1	9,5	175,2	19,4
Пр. 146	1,1	18,0	319,0	11,3
Пр. 147	1,1	314,6	1974,2	87,9
Пр. 148	1,1	50,4	767,0	36,2
Пр. 149	1,1	54,4	925,6	13,9
Пр. 150	1,2	10,0	110,0	34,0
Пр. 151	1,4	10,6	103,3	37,1

Пр. 152	2,8	21,2	803,3	53,5
Пр. 153	3,7	43,1	512,5	42,7
Пр. 154	1,2	65,4	407,7	16,1
Пр. 155	1,3	48,5	367,5	20,1
Пр. 156	1,3	33,6	1324,6	2,9
Пр. 157	1,4	74,9	1109,9	39,5
Пр. 158	1,4	77,9	630,5	59,5
Пр. 159	1,6	57,0	1230,0	19,0
Пр. 160	1,5	87,1	1078,2	52,4
Пр. 161	1,6	20,0	260,0	20,0
Пр. 162	1,6	113,0	2265,2	81,7
Пр. 163	3,2	21,2	864,0	60,8
Пр. 164	1,6	125,0	2148,8	174,3
Пр. 165	1,7	121,5	2703,3	30,5
Пр. 166	1,8	17,0	143,6	37,3
Пр. 167	1,9	20,8	468,5	25,5
Пр. 168	2,0	34,2	1570,0	30,7
Пр. 169	2,0	30,7	5640,3	104,5
Пр. 170	1,5	80,9	> 12 500,0	26,4
Пр. 171	2,0	33,9	210,9	18,8
Пр. 172	2,1	75,2	3059,9	53,5
Пр. 173	1,3	28,0	731,5	55,9
Пр. 174	2,2	57,2	604,2	55,2
Пр. 175	2,5	27,8	839,1	49,5
Пр. 176	2,6	156,9	3252,4	127,4
Пр. 177	2,7	160,8	2373,6	101,8
Пр. 178	3,1	60,0	1312,8	42,2
Пр. 179	1,4	20,9	640,9	30,0
Пр. 180	3,4	149,3	2294,0	129,4
Пр. 181	5,4	330,8	6300,9	159,1
Пр. 182	2,8	24,3	275,5	52,5
Пр. 183	4,3	52,9	644,6	118,3
Пр. 184	25,5	229,6	1229,7	318,6
Пр. 185	2,1	19,8	149,5	36,4

Пр. 186	3,7	82,2	4647,3	253,7
Пр. 187	1,3	24,6	179,9	60,0
Пр. 188	3,2	36,7	13,1	121,9
Пр. 189	3,4	42,3	16,6	181,8
Пр. 190	12,4	149,5	102,3	457,5
Пр. 191	1,3	57,3	1336,9	20,6
Пр. 192	1,0	69,0	1118,9	25,8
Пр. 193	0,2	10,1	69,5	5,3
Пр. 194	9,4	132,6	1462,2	72,5
Пр. 195	3,3	33,7	293,6	11,0
Пр. 196	3,4	41,4	659,5	41,8
Пр. 197	< 4,0	15,5	132,0	6,2
Пр. 198	< 4,0	2,1	24,4	1,2
Пр. 199	< 4,0	3,6	109,0	7,9
Пр. 200	< 4,0	< 3,5	13,7	12,5
Пр. 201	< 4,0	1,9	47,5	1,1
Пр. 202	5,0	50,9	1039,9	50,9
Пр. 203	8,5	152,0	4675,2	41,5
Пр. 204	6,7	13,1	427,0	10,7
Пр. 205	5,3	487,3	438,8	605,9
Пр. 206	5,6	210,0	881,0	158,0
Пр. 207	6,8	197,8	374,9	523,5
Пр. 208	7,6	442,0	536,0	714,0
Пр. 209	18,9	520,0	603,9	651,0

Клеточные анализы

Клеточный анализ IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3)

Анализ AlphaLISA (основанный на технологии Alpha компании PerkinElmer) проводили путем посева свежеразмороженных PBMC (Biological Specialty Corporation) в 384-луночные планшеты с плотностью 30 000 клеток на 4 мкл на одну лунку в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS), содержащем 0,1%-й бычий сывороточный альбумин (BSA), без содержания иммуноглобулина G (IgG) и протеазы (Jackson ImmunoResearch, кат. № 001-000-161). Впоследствии клетки обрабатывали соединениями в объеме 2 мкл/лунку, разведенными в DMSO в полулогарифмически

титрованных концентрациях (наибольшая опытная концентрация составляла 10 мкМ, а конечная концентрация DMSO 0,5%), в течение тридцати минут при 37 °C. Впоследствии клетки стимулировали 2 мкл/лунку IL-2 (R&D systems, кат. № 202-IL-050) при концентрации 5 нг/мл в течение тридцати минут при 37 °C. Клеточные реакции завершали добавлением 2 мкл/лунку лизирующего буфера (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) с последующей инкубацией в течение пяти минут при комнатной температуре. К клеткам добавляли 5 мкл/лунку акцепторной смеси (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) и инкубировали в темноте в течение одного часа при комнатной температуре. Впоследствии к клеткам добавляли 5 мкл/лунку донорной смеси (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) и инкубировали в темноте в течение ночи при комнатной температуре. В конечном итоге планшеты считывали на приборе PerkinElmer EnVision для обнаружения сигнала флуоресценции с разрешением по времени. Процентное значение IL-2-зависимого ингибирования pSTAT5 определяли при опытных концентрациях соединения и для каждого соединения строили кривую зависимости от дозы и рассчитывали IC_{50}. Соединение IC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии, т. е. путем анализа сигмоидального ответа на дозу на основании кривой полулогарифмического титрования, представляющей собой зависимость Alpha-сигнала от концентрации соединения. Alpha означает гомогенный анализ усиления люминесценции при сближении; Alpha-сигнал представляет собой люминесцентный/флуоресцентный сигнал.

Клеточный анализ IFNα pSTAT4 (JAK1/TYK2)

Анализ AlphaLISA (основанный на технологии Alpha компании PerkinElmer) проводили путем посева свежеразмороженных PBMC (Biological Specialty Corporation) в 384-луночные планшеты с плотностью 100 000 клеток на 6 мкл на одну лунку в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 10%-ю эмбриональную бычью сыворотку (FBS) и 1000 МЕ/мл пенициллина и 1000 мкг/мл стрептомицина. Впоследствии клетки обрабатывали соединениями в объеме 2 мкл/лунку, разведенными в DMSO в полулогарифмически титрованных концентрациях (наибольшая опытная концентрация составляла 10

мкМ, а конечная концентрация DMSO 0,5%), в течение тридцати минут при 37 °C. После этого клетки стимулировали 2 мкл/лунку IFNα (PBL Assay Science, кат. № 11101-2) в концентрации 4 нг/мл в течение тридцати минут при 37 °C. Клеточные реакции завершали добавлением 2 мкл/лунку лизирующего буфера (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST4-A10K) с последующей инкубацией в течение пяти минут при комнатной температуре. К клеткам добавляли 4 мкл/лунку акцепторной смеси (PerkinElmer, кат. №. ALSU-PST4-A10K) и инкубировали в темноте в течение одного часа при комнатной температуре. Впоследствии к клеткам добавляли 4 мкл/лунку донорной смеси (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST4-A10K) и инкубировали в темноте в течение ночи при комнатной температуре. В конечном итоге планшеты считывали на приборе PerkinElmer EnVision для обнаружения сигнала флуоресценции с разрешением по времени. Процентное значение IFNα-зависимого ингибирования pSTAT4 определяли при опытных концентрациях соединения и для каждого соединения строили кривую зависимости от дозы и рассчитывали IC_{50}. Соединение IC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии, т. е. путем анализа сигмоидального ответа на дозу на основании кривой полулогарифмического титрования, представляющей собой зависимость Alpha-сигнала от концентрации соединения. Термин Alpha определен в непосредственно предшествующем описании клеточного анализа.

Клеточный анализ GM-CSF pSTAT5 (JAK2/JAK2)

Анализ AlphaLISA (основанный на технологии Alpha компании PerkinElmer) проводили путем посева свежеразмороженных PBMC (Biological Specialty Corporation) в 384-луночные планшеты с плотностью 30 000 клеток на 4 мкл на одну лунку в HBSS, содержащем 0,1% BSA, без содержания IgG и протеазы (Jackson ImmunoResearch, кат. № 001-000-161). Впоследствии клетки обрабатывали соединениями в объеме 2 мкл/лунку, разведенными в DMSO в полулогарифмически титрованных концентрациях (наибольшая опытная концентрация составляла 10 мкМ, а конечная концентрация DMSO 0,5%), в течение тридцати минут при 37 °C. Затем клетки стимулировали 2 мкл/лунку GM-CSF (R&D systems, кат. № 215-GM-050) при концентрации 11 пг/мл в течение пятнадцати минут при 37

°C. Клеточные реакции завершали добавлением 2 мкл/лунку лизирующего буфера (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) с последующей инкубацией в течение пяти минут при комнатной температуре. К клеткам добавляли 5 мкл/лунку акцепторной смеси (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) и инкубировали в темноте в течение одного часа при комнатной температуре. Впоследствии к клеткам добавляли 5 мкл/лунку донорной смеси (PerkinElmer, кат. № ALSU-PST5-A10K) и инкубировали в темноте в течение ночи при комнатной температуре. В конечном итоге планшеты считывали на приборе PerkinElmer EnVision для обнаружения сигнала флуоресценции с разрешением по времени. Процентное значение GM-CSF-зависимого ингибирования pSTAT5 определяли при опытных концентрациях соединения и для каждого соединения строили кривую зависимости от дозы и рассчитывали IC_{50}. Соединение IC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии, т. е. путем анализа сигмоидального ответа на дозу на основании кривой полулогарифмического титрования, представляющей собой зависимость Alpha-сигнала от концентрации соединения. Термин Alpha определен в описании клеточного анализа IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3). Примеры 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 тестировали в этом анализе на клетках, и результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Данные клеточного анализа

Исследуемое соединение	IL-2 pSTAT5 (JAK1/JAK3) IC_{50} (нМ)	IFNα pSTAT4 (JAK1/TYK2) IC_{50} (нМ)	GM-CSF pSTAT5 (JAK2/JAK2) IC_{50} (нМ)
Пр. 1	21,6	59,5	83,9
Пр. 2	9,0	20,8	61,0
Пр. 3	6,4	10,1	21,9
Пр. 4	35,5	64,7	119,4
Пр. 5	6,4	38,1	28,9
Пр. 10	6,7	39,4	25,1
Пр. 22	9,7	38,5	67,3
Пр. 34	20,6	42,8	33,8
Пр. 38	11,2	35,9	26,9

Пр. 55	16,8	40,4	44,6
Пр. 74	49,1	96,5	201,5
Пр. 85	13,9	81,4	75,4

Примеры 1–5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 исследовали в анализах растворимости и проницаемости. Результаты анализа растворимости представлены в таблице 6, озаглавленной «Данные анализа растворимости», а результаты анализа проницаемости представлены в таблице 7, озаглавленной «Данные о проницаемости MDCK-MDR1». Эти анализы растворимости и проницаемости описаны ниже под заголовками «Анализы растворимости» и «Анализы проницаемости», соответственно.

Анализы растворимости

Измерения растворимости проводили в следующих средах для измерения растворимости: имитация желудочного сока (34,2 мМ хлорида натрия и 100 мМ соляной кислоты) или имитация кишечного сока (натощак [pH 6,5]: 3 мМ таурохолата натрия, 0,75 мМ лецитина, 28,4 мМ одноосновного фосфата натрия, 8,7 мМ гидроксида натрия и 105,9 мМ хлорида натрия). Исследуемые соединения растворяли в DMSO в концентрации 10 мМ. Исследуемые соединения дозировали (20 мкл) в планшеты Nunc 1-mL-96-Deep-Well-PP и DMSO испаряли путем продувки азотом из TurboVap 96 в течение 6 часов или до получения сухого остатка. Впоследствии в лунку, содержащую сухое твердое вещество, добавляли 400 мкл среды для растворения. Колпачком Pre-Slit Well Cap плотно закрывали блок луночного планшета и пробы интенсивно перемешивали в течение 2–5 дней при температуре окружающей среды. По завершении периода инкубации пробы фильтровали через фильтровальный планшет AcroPrep 1-mL-96-Filter в новый планшет 2-mL-96-Deep-Well-PP и супернатанты подвергали количественной оценке посредством УФ-ВЭЖХ с использованием 3-точечной калибровочной кривой в диапазоне 0,004–0,55 мМ. Растворимость для каждого соединения рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Растворимость} = \frac{\text{Площадь пика пробы}}{\text{Средний коэффициент отклика от 3-х стандартов}}$$

Значения растворимости находились в диапазоне 4–400 мкИ.

Значения за пределами этого диапазона регистрировали как < 4 мкМ или > 400 мкМ. Значения растворимости регистрировали до тех пор, пока исследуемое соединение было достаточно стабильным для выполнения соответствующего определения растворимости.

Таблица 6. Данные анализа растворимости

Исследуемое соединение	Растворимость SGF (мкМ)	Растворимость SIF (мкМ)
A	> 400	> 400
B	> 400	75
C	> 400	> 400
Пр. 1	> 400	387
Пр. 2	> 400	> 400
Пр. 3	> 400	> 400
Пр. 4	> 400	> 400
Пр. 5	> 400	198
Пр. 10	> 400	> 400
Пр. 22	> 400	81
Пр. 34	> 400	> 400
Пр. 38	> 400	> 400
Пр. 55	> 400	359
Пр. 74	> 400	> 400
Пр. 85	> 400	> 400

Анализы проницаемости

Измерения проницаемости проводили в соответствии с протоколом Cyprotex с использованием клеточной линии MDCK-MDR1, полученной от компании NIH (г. Роквилл, штат Мэриленд, США). Клетки между пассажами 6-30 высевали на планшет Multiscreen plate™ (Millipore) с плотностью клеток 3,4 × 10^5 клеток/$см^2$ и культивировали в течение трех дней, после чего выполняли исследования проницаемости. Клетки в этом анализе образуют когезивный лист из одного слоя клеток, заполняющий площадь поверхности чашки для культивирования, также известный как конфлюэнтный монослой, а на четвертый день исследуемое соединение добавляли на апикальную сторону мембраны и отслеживали транспорт соединения через монослой в течение 60

минут.

В простом и базовом способе введения терминов A и B, часто используемых в таких анализах, апикальная (A) сторона или компартмент объекта представляет собой сторону такого объекта, которая открыта в просвет или внешнюю среду, а базолатеральная (B) сторона или компартмент представляет собой сторону или компартмент такого объекта, который открыт, как правило, во внутреннюю среду, охватывая противоположную сторону. Например, если такой объект в качестве примера представляет собой эпителиальную клетку кишечника, то апикальная сторона такой кишечной клетки будет представлять собой сторону клетки, открытую в просвет кишечника, а базолатеральная сторона будет представлять собой сторону, открытую в кровеносное русло.

Исследуемые соединения растворяли в DMSO в концентрации 10 мМ. Растворы для дозирования получали путем разбавления исследуемого соединения аналитическим буферным раствором (сбалансированный солевой раствор Хэнкса), pH 7,4, до конечной концентрации 5 мкМ. Для оценки апикально-базолатеральной (A-B) проницаемости буферный раствор извлекали из апикального компартмента и заменяли раствором для дозирования исследуемого соединения, содержащим или не содержащим ингибитор гликопротеина проницаемости (P-гликопротеин, PgP, P-gP, Pgp или P-gp) элакридар (2 мкМ). Для оценки базолатерально-апикальной (B-A) проницаемости буферный раствор удаляли из дополнительного планшета и заменяли его раствором для дозирования исследуемого соединения. Инкубации выполняли в двух повторениях при 37 °C в атмосфере 5% CO_2 с относительной влажностью 95%. Каждый анализ включал в себя такие эталонные маркеры, как пропранолол (высокая проницаемость) и празозин (субстрат PgP). После инкубации в течение 60 минут апикальные и базолатеральные пробы разводили, а исследуемые соединения количественно оценивали с помощью ЖХ/МС/МС, используя 8-точечную калибровочную кривую в диапазоне от 0,0039 до 3 мкМ с соответствующим разведением проб (коэффициент разведения акцептора=1; коэффициент разведения донора и C_0=10). Коэффициент проницаемости (P_{app}) для каждого соединения рассчитывали по следующему уравнению: P_{app} = (dQ/dt) /

(C_0 × S), где dQ/dt представляет собой скорость прохождения лекарственного средства через клетки, C_0 представляет собой концентрацию в компартменте донора в нулевую временную отметку, а S представляет собой площадь клеточного монослоя.

Процент восстановления измеряли для всех условий инкубации. Эти измерения не выявили недопустимого связывания соединение/планшет или накопления соединения в клеточном монослое.

Во втором и третьем столбцах таблицы 7 показаны значения $P_{app(A-B)}$ для апикально-базолатерального транспорта соединения с ингибитором P-гликопротеина (третий столбец, обозначенный как $P^{e}_{app(A-B)}$), который представлял собой элакридар, и без него (второй столбец). $P_{app(A-B)}$ показывает степень проникновения через клетки в данном анализе, представляя собой модель трансклеточного транспорта через Pgp-экспрессирующие клетки, такие как Pgp-экспрессирующие клетки желудочно-кишечного тракта. Значения $P^{e}_{app(A-B)}$ ($P_{app(A-B)}$ в присутствии ингибитора P-гликопротеина), приведенные в столбце 3, определены для подтверждения роли P-гликопротеина в оттоке соединения. В четвертом столбце таблицы 7 показаны значения $P_{app(B-A)}$ для базолатерально-апикального транспорта соединения. Отношения оттока исследуемого соединения приведены в пятом столбце таблицы 7 в виде $P_{app(B-A)}$ / $P_{app(A-B)}$ с использованием соответствующих значений коэффициента проницаемости из четвертого и второго столбцов той же таблицы. Отношения оттока (пятая колонка, таблица 7) во всех случаях превышают 2 для соединений (A)-(C), а также для соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85, что указывает на наличие оттока для всех таких соединений.

Значения $P_{app(A-B)}$ в столбце 2, как правило, являются низкими и сопоставимыми со значениями для эталонных соединений (A)-(C), а также соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85. Эти низкие значения указывают на низкую проницаемость для всех таких соединений, что обусловлено действием P-гликопротеина, поскольку все такие соединения представляют собой субстраты P-гликопротеина, на что указывают значения, приведенные в столбце 5 (все превышают 2). Чтобы сделать вывод о низкой проницаемости,

значения, приведенные в третьем и четвертом столбцах ($P^{e}_{app(A-B)}$ и $P_{app(B-A)}$ соответственно), должны быть низкими. Однако эти данные показывают, что значения $P_{app(B-A)}$ для соединений (A)-(C) выше, чем соответствующие значения для соединений пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85.

Целостность каждого монослоя отслеживали путем измерения проницаемости для люцифера желтого с помощью флуориметрического анализа. Данное исследование показало, что клетки в данном анализе сохраняли удовлетворительный конфлюэнтный монослой.

Таблица 7. Данные о проницаемости MDCK-MDR1

Исследуемое соединение**	MDCK-MDR1 $P_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/с) при 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P^{e}_{app(A-B)}$ (10^{-6} см/с) при 5 (мкМ)	MDCK-MDR1 $P_{app(B-A)}$ (10^{-6} см/с) при 5 (мкМ)	$P_{app(B-A)}$/ $P_{app(A-B)}$
A	1,3	22	55,3	43
B	0,4	1,7	23,5	59
C	0,5	2,5	23,1	46
Пр. 1	< 0,5; 0,4	< 0,5; 1,1	0,9; 1,1	1,9; 3,3
Пр. 2*	1,1	1,6	4,8	4,4
Пр. 3	< 0,4; < 0,5	2,3; 1,6	17; 16	> 41; > 33
Пр. 4	0,1	0,5	1,3	8,7
Пр. 5	< 0,4; < 0,5	0,7; 0,5	1,8; 2,1	> 4,8; > 4,5
Пр. 10	< 0,3; < 0,3	0,9; 1,1	2,5; 2,6	> 8,4; > 8,7
Пр. 22	< 0,4	1,2	3,6	> 9
Пр. 34	0,1	0,5	1,7	11,5
Пр. 38	< 0,4	0,6	1,8	> 4,2
Пр. 55	< 0,4	1,1	7,1	> 16,9
Пр. 74	< 0,4	0,8	1,1	> 2,9
Пр. 85	< 0,5	0,6	1,1	> 2,2

* Начальная концентрация составила > 7 мкМ для условий A-B, A-B (с элакридаром) и B-A.

** Если не указано иное, соединения (A)-(C) и пр. 1 5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 анализировали в концентрации 5 мкМ. Если

данные представлены в ячейках с двумя точками данных, это значит, что соединения анализировали дважды.

Исследования в условиях *in vivo*

Протокол 1 перорального дозирования

Трем самкам мышей C57BL/6 не натощак перорально вводили исследуемое соединение в дозе 25 мг/кг перорально в виде раствора в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HPβCD) в дозе 5 мл/кг. Пробы крови собирали через 0,5, 2 и 4 ч после введения дозы посредством кровотечения из ретроорбитального синуса или венопункции дорсальной плюсневой вены. Пробы крови собирали в пробирки, содержащие антикоагулянт (гепарин натрия), и помещали в жидкий лед. Фракцию плазмы отделяли центрифугированием и замораживали при −20 °C в течение до 4 ч и −80 °C через 4 ч до проведения анализа вскоре после сбора проб. Пробы ободочной кишки собирали через 4 ч после введения дозы. От начала слепой кишки вырезали пробу ободочной кишки размером 4-6 см, разрезали ее по продольной оси, а твердое содержимое удаляли путем промывки 2 мл физиологического раствора. Ободочную кишку дополнительно промывали, помещая ее в 5 мл солевого раствора и встряхивали в течение 5 секунд. Впоследствии пробу ободочной кишки промокали досуха, взвешивали и гомогенизировали в виде смеси 1 части ткани (г) и до 4 частей воды для ВЭЖХ (мл). Концентрации соединения в плазме и гомогенате ободочной кишки определяли с помощью количественной жидкостной хроматографии с трехквадрупольный масс-спектрометрией (ЖХ/МС). Этот протокол использовали для оценки следующих исследуемых соединений: соединения (B) и (C) и примеры 10 и 74.

Протокол 2 перорального дозирования

Трем самкам мышей C57BL/6 не натощак перорально вводили исследуемое соединение в дозе 25 мг/кг перорально в виде раствора в 20% HPβCD в дозе 5 мл/кг. Пробы крови собирали через 0,5, 2 и 4 ч после введения дозы посредством кровотечения из ретроорбитального синуса или венопункции дорсальной плюсневой вены. Пробы крови собирали в пробирки, содержащие антикоагулянт (гепарин натрия), и помещали в жидкий лед. Фракцию плазмы отделяли центрифугированием и замораживали при −20 °C в течение

до 4 ч и —80 °C через 4 ч до проведения анализа вскоре после сбора проб. Пробы ободочной кишки собирали через 4 ч после введения дозы. Через 2 см от начала слепой кишки вырезали пробу ободочной кишки размером 4 см, разрезали ее по продольной оси, а твердое содержимое удаляли путем промывки 2 мл физиологического раствора. Ободочную кишку дополнительно промывали, помещая ее в 5 мл солевого раствора и встряхивали в течение 5 секунд. Впоследствии пробу ободочной кишки промокали досуха, взвешивали и гомогенизировали в виде смеси 1 части ткани (г) и до 4 частей воды для ВЭЖХ (мл). Концентрации соединения в плазме и гомогенате ободочной кишки определяли с помощью количественной жидкостной хроматографии с трехквадрупольный масс-спектрометрией (ЖХ/МС). Этот протокол использовали для оценки следующих исследуемых соединений: сединение (A) и примеры 1–5, 22, 34, 38, 55 и 85.

Протокол 3, дозирование внутрь ободочной кишки

Группа интраободочного (i.c.) дозирования. После ингаляционной анестезии изофлураном трем самкам мышей C57BL/6 не натощак вводили внутрь ободочной кишки соединение через небольшой разрез в брюшной стенке с помощью шприца и иглы в дозе 5 мг/кг в виде раствора в 20% HPβCD в объеме дозы 1 мл/кг. Пробы крови собирали через 0,5, 2 и 4 ч после введения дозы посредством кровотечения из ретроорбитального синуса. Пробы крови собирали в пробирки, содержащие антикоагулянт (гепарин натрия), и помещали в жидкий лед. Фракцию плазмы отделяли центрифугированием и замораживали при –20 °C в течение до 4 ч и –80 °C через 4 ч до проведения анализа вскоре после сбора проб. Пробы ободочной кишки собирали через 4 ч после введения дозы. Через 2 см от начала слепой кишки вырезали пробу ободочной кишки размером 4 см, разрезали ее по продольной оси, а твердое содержимое удаляли путем промывки 2 мл физиологического раствора. Ободочную кишку дополнительно промывали, помещая ее в 5 мл солевого раствора и встряхивали в течение 5 секунд. Впоследствии пробу ободочной кишки промокали досуха, взвешивали и гомогенизировали в виде смеси 1 части ткани (г) и до 4 частей воды для ВЭЖХ (мл). Концентрации соединения в плазме и

гомогенате ободочной кишки определяли с помощью количественной жидкостной хроматографии с трехквадрупольный масс-спектрометрией (ЖХ/МС). Этот протокол использовали для оценки интраободочного дозирования следующих исследуемых соединений: примеры 1, 3 и 4.

Соединения пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85 дополнительно оценивали по физико-химическим свойствам, приведенным в таблице 8. Значения cLogP и tPSA рассчитывали с помощью ChemBioDraw Ultra 14.0, где P представляет собой коэффициент распределения н-октанол/вода. Площадь топологической полярной поверхности (tPSA) рассчитывали как сумму поверхностей всех полярных атомов, главным образом кислорода и азота, также включая присоединенные к ним атомы водорода.

Таблица 8. Некоторые физико-химические свойства соединений Пр. 1-5, 10, 22, 34, 38, 55, 74 и 85

Соединение	cLog P	tPSA	Количество доноров водородной связи	Количество акцепторов водородной связи	Количество способных к вращению связей
Пр. 1	0,94	113,11	3	5	6
Пр. 2	2,31	88,17	2	4	3
Пр. 3	1,58	92,88	2	4	6
Пр. 4	0,54	116,67	2	5	6
Пр. 5	0,24	102,11	2	5	5
Пр. 10	0,86	102,11	2	5	6
Пр. 22	1,25	116,67	2	5	6
Пр. 34	1,13	113,11	3	5	6
Пр. 38	1,14	108,48	2	5	5
Пр. 55	1,35	116,67	2	5	6
Пр. 74	1,50	117,27	3	5	5
Пр. 85	0,57	113,11	3	5	6

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

<120> НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ СЕМЕЙСТВА JAK

<130> PRD3441WOPCT

<140> PCT/US2017/066754
<141> 15.12.2017

<150> 62/596,636
<151> 8.12.2017

<150> 62/592,747
<151> 30.11.2017

<150> 62/435,639
<151> 16.12.2016

<160> 4

<170> PatentIn, версия 3.5

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /note=«Описание искусственной последовательности: синтетический пептид»

<400> 1
Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /note=«Описание искусственной последовательности: синтетический пептид»

<400> 2
Ser Trp Gly Ala Ile Glu Thr Asp Lys Glu Tyr Tyr Thr Val Lys Asp
1 5 10 15

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<221> источник
<223> /note=«Описание искусственной последовательности: синтетический пептид»

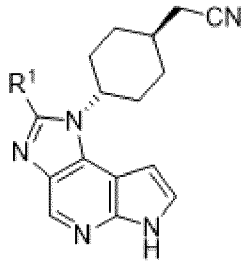
<400> 3
Lys Gly Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys
1   5   10

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Вирус гравировки табака

<400> 4
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1   5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

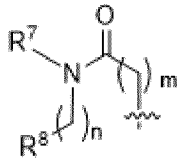
1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль;



I ,

где R^1 выбран из группы, состоящей из

(a)



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH; или

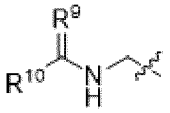
R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо

необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1–C_6 алкила, морфолино, C_1–C_3 пергалогеналкила, фенила, бензила, пиридила, фтора и OC_1–C_6 алкила;

(b)

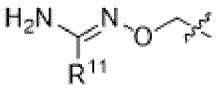


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N–OH и O; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1–C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$–C_3–C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$–C_6 алкила и –NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1–C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1–C_6 алкила;

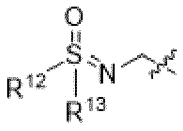
(c)



,

где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3–C_{10} циклоалкила и C_1–C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1–C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила;

(d)



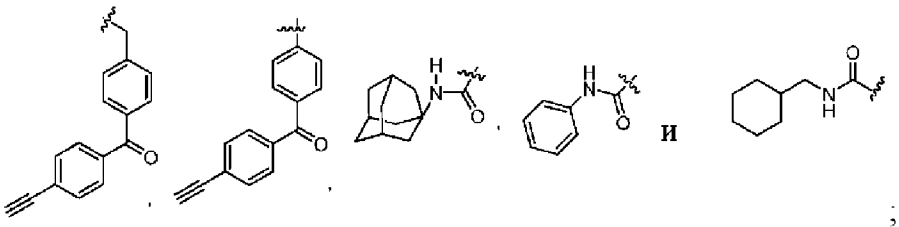
,

где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила и фенила;

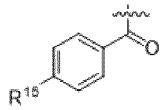
(e) CH_2OR^{14},

где R^{14} выбран из группы, состоящей из

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



;

(f) либо циклогексила, который необязательно замещен $Si(CH_3)_3$, или фенила, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –CN, SF_5, –4–SO_2CH_3–фенила, и  при этом R^{15} выбран из группы, состоящей из H, –CN, CH_2OH и ;

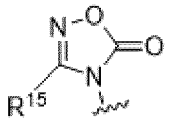
(g) 5– или 6–членного гетероарильного кольца HR, необязательно содержащего 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5– или 6–членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3–C_4 циклоалкила, C_1–C_6 алкила, фенила, $–CH_2$ оксазолила, $–CH_2C(O)NH$циклопропила, $–CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $–CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3;

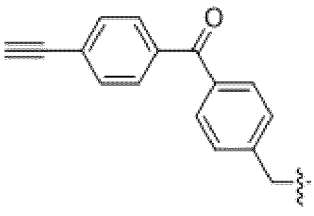
(h) C_4–C_7 гетероциклического кольца, где указанное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $–CO_2CH_2CH_3$, $–SO_2CH_3$, $–COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4–CN–фенила;

(i) $–CH_2–NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1–C_5 алкила, необязательно замещенного CN;

(j) $–CH_2–A$, где A выбран из группы, состоящей из

5–членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

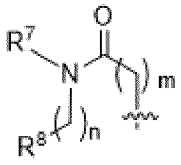
гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и



; и

(k) $-(CH_2)_s-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s равно 1 или 2, а q равно 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой



,

где

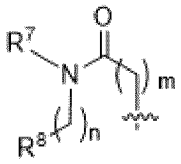
m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1; и

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH.

3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

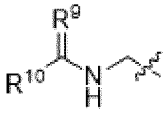
R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны

из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1-C_6 алкила, морфолино, C_1-C_3 пергалогеналкила, фенила, бензила, пиридила, фтора и OC_1-C_6 алкила.

4. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой

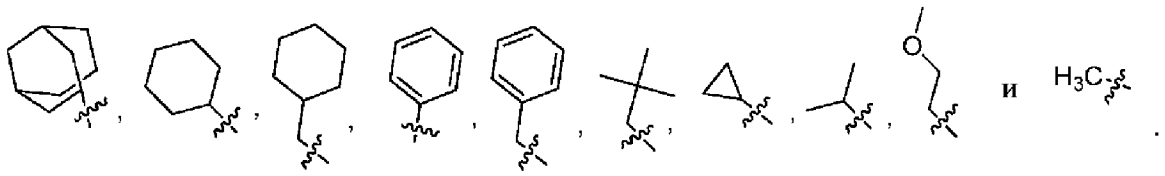


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N-OH и O; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1-C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$-C_3-C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$-C_6 алкила и -NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1-C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3-C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1-C_6 алкила.

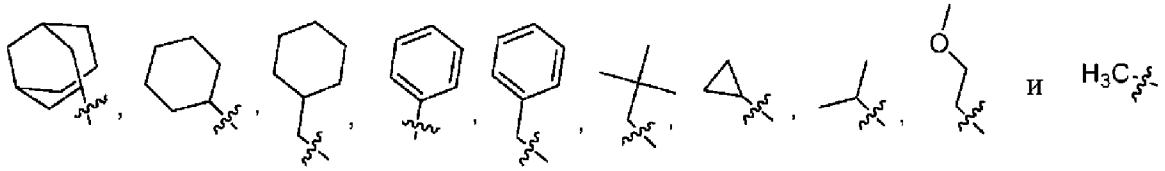
5. Соединение по п. 4, где R^{10} выбран из группы, состоящей из



и

.

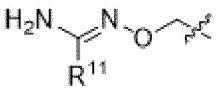
6. Соединение по п. 4, где R^9 представляет собой NH или N-OH, и при этом R^{10} выбран из группы, состоящей из



и

.

7. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой

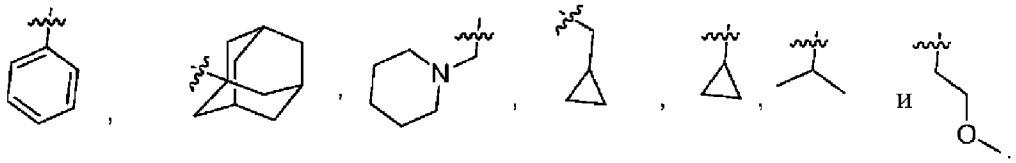


,

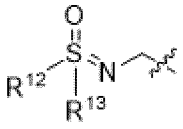
где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3-C_{10} циклоалкила и C_1-C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1-C_6 алкил

необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила.

8. Соединение по п. 7, где R^{11} выбран из группы, состоящей из



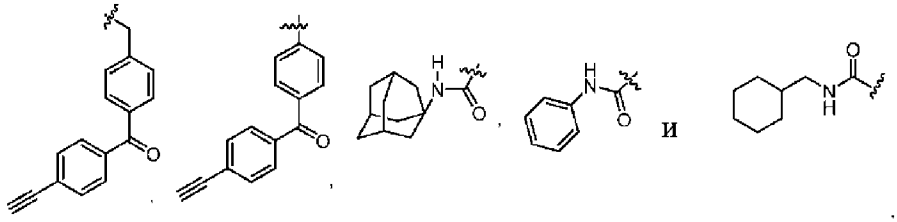
9. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой



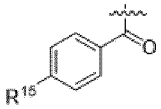
где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1–C_3 алкила и фенила.

10. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой CH_2OR^{14}, где R^{14} выбран из группы, состоящей из

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



11. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой либо циклогексил, необязательно замещенный $Si(CH_3)_3$, или фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CN$, SF_5, $-4-SO_2CH_3$-фенила и



где R^{15} выбран из группы, состоящей из H, $-CN$, CH_2OH и $-C{\equiv}CH$.

12. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой 5-или 6-членное гетероарильное кольцо HR, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3–C_4 циклоалкила, C_1–C_6 алкила,

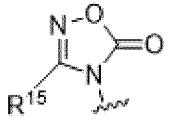
фенила, $-CH_2$ оксазолила, $-CH_2C(O)NH$циклопропила, $-CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3.

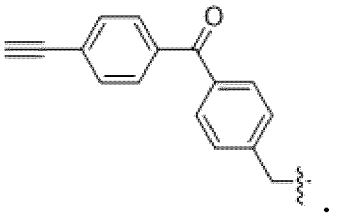
13. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой C_4–C_7 гетероциклическое кольцо, где указанное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CO_2CH_2CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4-CN-фенила.

14. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-CH_2-NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1–C_5 алкила, необязательно замещенного CN.

15. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-CH_2-A$, где A выбран из группы, состоящей из

5-членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

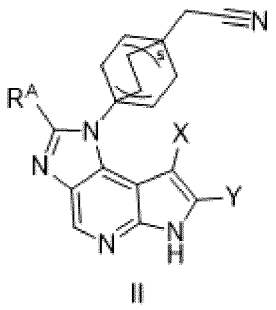
гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и

 .

16. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой $-(CH_2)_s-(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s представляет собой 1 или 2, а q представляет собой 1, 2 или 3.

17. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или медицинского состояния, обусловленного активностью JAK, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п. 1.

18. Соединение формулы II, или его фармацевтически приемлемая соль



II

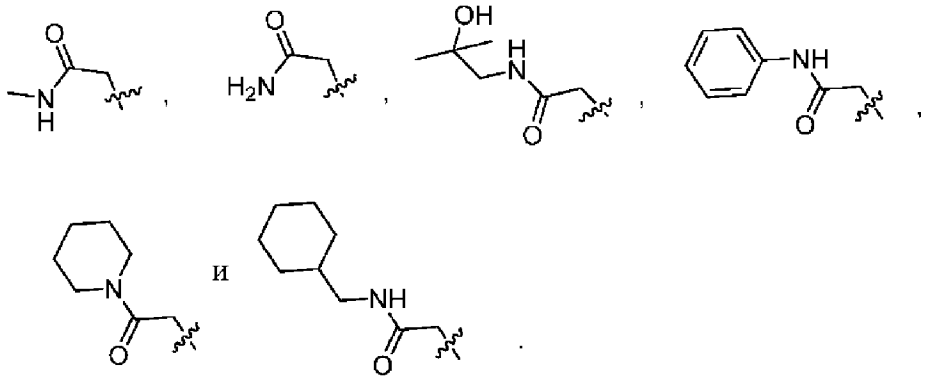
где s равно 0 или 1, при условии, что

если s равно 1, то X выбран из группы, состоящей из H, галогена и метила;

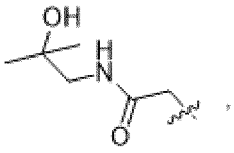
если s равно 0, то X представляет собой галоген или метил;

Y представляет собой CH_3 или H; и

R^A выбран из группы, состоящей из

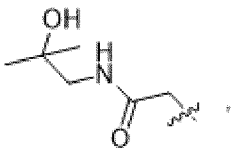


19. Соединение по п. 18, где R^A представляет собой



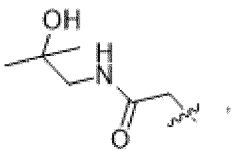
, s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой Cl.

20. Соединение по п. 18, где R^A представляет собой

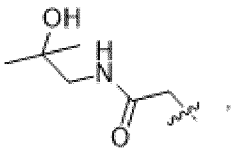


, s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой Br.

21. Соединение по п. 18, где R^A представляет собой



, s равно 1; Y представляет собой H; а X представляет собой F.

22. Соединение по п. 18, где R^A представляет собой  s равно 1; Y представляет собой CH_3; а X представляет собой H.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-

b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-

илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-

ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-

изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-

гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиколинонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(циклогексилметил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-

(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(2-метоксиэтил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-

карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-циклопропилацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-

метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(1-((1R4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

24. Соединение по п. 23, причем соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-

неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-

(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-

карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

25. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид; и

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид.

26. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина; и

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид.

27. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил; и

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил.

28. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(Z*N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид; и

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид.

29. Соединение по п. 23, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих соединений

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид; и

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-

циклопропилацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N’-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиколинонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(циклогексилметил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-

3-оксопропаннитрил;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(2-метоксиэтил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-

d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-циклопропилацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(1-((1R4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)ацетонитрил;

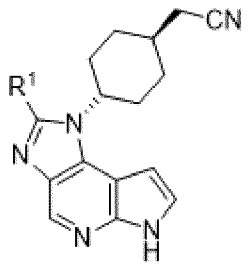
2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид; и

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид.

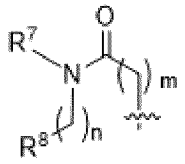
31. Способ лечения пациента, который страдает или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредуемое активностью JAK, включающий введение нуждающемуся в подобном лечении пациенту эффективного количества по меньшей мере одного из химических соединений, выбранных из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей:



I ,

где R^1 выбран из группы, состоящей из

(a)



,

где

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;

где в каждом из указанных R^7 и R^8 каждый из C_1–C_6 алкила, C_1–C_6 пергалогеналкила, C_3–C_{10} циклоалкила, C_3–C_7 гетероциклила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, –OH, –CN, C_1–C_4 алкила, $-OC_1$–C_6 алкила, $-OC_1$–C_4 пергалогеналкила, фенила, –O–пиридина, $-Si(CH_3)_3$, $-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(OH)(CF_3)_2$, $-(CH_2)P(O)(OCH_2CH_3)_2$, CH_2CN и CH_2OH; или

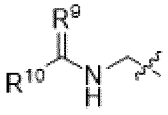
R^7 и R^8, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4–7-членное гетероциклическое кольцо,

причем указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, при этом указанные гетероатомы выбраны из группы, состоящей из O, N и $S(O)_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2;

указанное 4–7-членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, CN, CH_2OH, $-CH(CH_3)_2OH$, CH_2CN, $-C(O)CH_3$, C_1–C_6 алкила, морфолино, C_1–C_3 пергалогеналкила, фенила,

бензила, пиридила, фтор и OC_1–C_6 алкила;

(b)

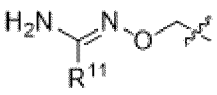


,

где R^9 выбран из группы, состоящей из NH, N–OH и O; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила, фенила, бензила, пиразолила, OC_1–C_6 алкила, фенокси, NH_2, $-NHCH_2$–C_3–C_{10} циклоалкила, $-NHC_1$–C_6 алкила и –NHфенила; при этом в указанном R^{10} каждый из C_1–C_6 алкила и фенила независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3–C_{10} циклоалкила, пиперидинила, OH, CN и OC_1–C_6 алкила;

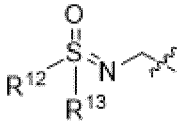
(c)



,

где R^{11} выбран из группы, состоящей из фенила, C_3–C_{10} циклоалкила и C_1–C_6 алкила, где в указанном R^{11} C_1–C_6 алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из OC_1–C_6 алкила, C_3–C_{10} циклоалкила и пиперидинила;

(d)



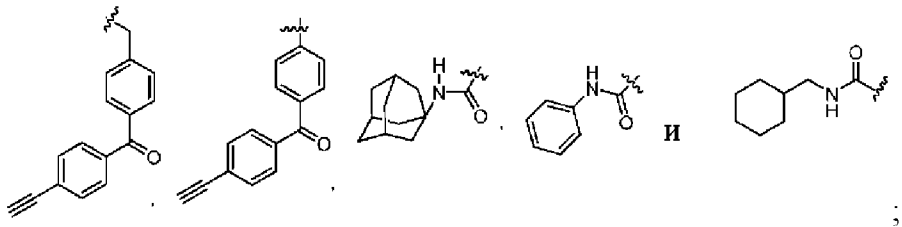
,

где R^{12} и R^{13} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1–C_3 алкила и фенила;

(e) CH_2OR^{14},

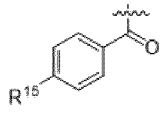
где R^{14} выбран из группы, состоящей из

C_1–C_6 алкила, $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$,



;

(f) либо циклогексила, который необязательно замещен

$Si(CH_3)_3$, или фенила, который необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –CN, SF_5, –4–SO_2CH_3–фенила, и  при этом R^{15} выбран из группы, состоящей из H, –CN, CH_2OH и ;

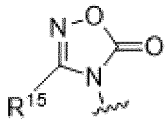
(g) 5– или 6–членного гетероарильного кольца HR, необязательно содержащего 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, где указанное 5– или 6–членное гетероарильное кольцо HR необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_3–C_4 циклоалкила, C_1–C_6 алкила, фенила, –CH_2 оксазолила, –$CH_2C(O)NH$циклопропила, –$CH_2C(O)_2CH_2CH_3$, –$CH_2C(CH_3)_2OH$, CN, NH_2, $NHCH_3$ и SCH_3;

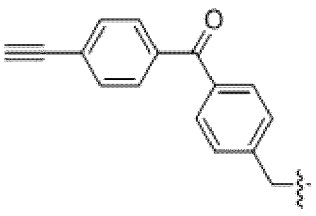
(h) C_4–C_7 гетероциклического кольца, где указанное C_4–C_7 гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из –$CO_2CH_2CH_3$, –SO_2CH_3, –$COCH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_3$, CH_3, $C(O)CH_2CN$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$ и 4–CN–фенила;

(i) –CH_2–NR^4R^5, где каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H и SO_2R^6, где R^6 выбран из группы, состоящей из циклогексила, фенила, необязательно замещенного CN, и C_1–C_5 алкила, необязательно замещенного CN;

(j) –CH_2–A, где A выбран из группы, состоящей из

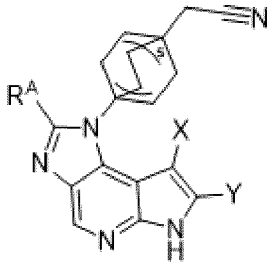
5–членного гетероарильного кольца, выбранного из группы, состоящей из тиазоло, имидазолила, пирролила и пиразолила;

гетероциклического кольца  ; где R^{15} выбран из группы, состоящей из фенила, циклопропила и изопропила; и

 ; и

(k) –$(CH_2)_s$–$(OCH_2CH_2)_qOCH_3$, где s равно 1 или 2, а q равно 1, 2 или 3.

32. Способ лечения пациента, который страдает или у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредуемое активностью JAK, включающий введение нуждающемуся в подобном лечении пациенту эффективного количества по меньшей мере одного из химических соединений, выбранных из соединений формулы II или их фармацевтически приемлемых солей;



II ,

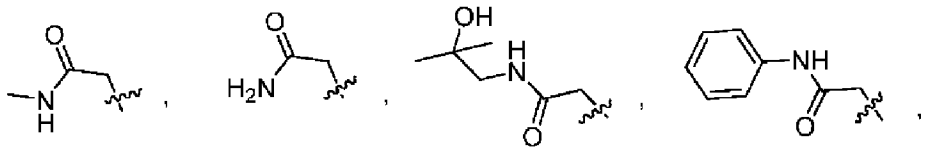
где s равно 0 или 1, при условии, что

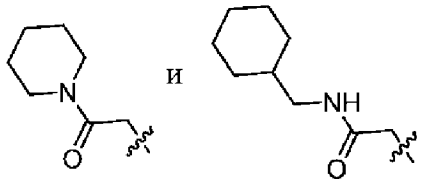
если s равно 1, то X выбран из группы, состоящей из H, галогена и метила;

если s равно 0, то X представляет собой галоген или метил;

Y представляет собой CH_3 или H; и

R^A выбран из группы, состоящей из





33. Способ по п. 31, где заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из глазного заболевания, миелопролиферативных новообразований, миелопролиферативных заболеваний, миелопролиферативного синдрома, острого миелолейкоза, синдрома системной воспалительной реакции, ювенального ревматоидного артрита с системным началом, ювенального идиопатического артрита (JIA), реакций гиперчувствительности III типа, гиперчувствительности IV типа, воспаления аорты, иридоциклита/увеита/неврита зрительного

нерва, ювенальной спинальной мышечной атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического заболевания почек, включая диабетическую нефропатию, микроангиопатии, воспаления, хронического воспаления, воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит (UC) и болезнь Крона, аллергических заболеваний, витилиго, атопического дерматита, очаговой алопеции, дерматита, склеродермии, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органов, псориатической артропатии, артропатии при язвенном колите, аутоиммунного буллезного заболевания, аутоиммунной гемолитической анемии, ревматоидного артрита, интерстициального легочного заболевания, ассоциированного с ревматоидным артритом, системной красной волчанки, легочного заболевания, ассоциированного с системной красной волчанкой, легочного заболевания, ассоциированного с дерматомиозитом/полимиозитом, астмы, анкилозирующего спондилита (AS), легочного заболевания, ассоциированного с AS, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита типа 1 (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит), аутоиммунного гепатита типа 2 (гепатит с антителами к микросомам печени и почек), аутоиммунно-опосредованной гипогликемии, псориаза, псориаза типа 1, псориаза типа 2, бляшковидного псориаза, среднетяжелого или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунной реакции против сперматозоидов, рассеянного склероза, острой ревматической лихорадки, ревматоидного спондилита, синдрома Шегрена,

легочного заболевания, ассоциированного с

синдромом/болезнью Шегрена, аутоиммунной тромбоцитопении, нейровоспаления и болезни Паркинсона.

34. Способ по п. 31, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из воспаления, хронического воспаления, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита (UC) и болезни Крона.

35. Способ по п. 31, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита (UC) и болезни Крона.

36. Способ по п. 31, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из язвенного колита (UC) и болезни Крона.

37. Способ по п. 31, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из витилиго, атопического дерматита, очаговой алопеции, дерматита, склеродермии, псориаза, псориаза типа 1, псориаза типа 2, бляшковидного псориаза и среднетяжелого или тяжелого хронического бляшковидного псориаза.

38. Способ по п. 32, где заболевание, расстройство или медицинское состояние выбрано из группы, состоящей из глазного заболевания, миелопролиферативных новообразований, миелопролиферативных заболеваний, миелопролиферативного синдрома, острого миелолейкоза, синдрома системной воспалительной реакции, ювенального ревматоидного артрита с системным началом, ювенального идиопатического артрита (JIA), реакций гиперчувствительности III типа, гиперчувствительности IV типа, воспаления аорты, иридоциклита/увеита/неврита зрительного нерва, ювенальной спинальной мышечной атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического заболевания почек, включая диабетическую нефропатию, микроангиопатии, воспаления, хронического воспаления, воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит (UC) и болезнь Крона, аллергических заболеваний, витилиго, атопического дерматита, очаговой алопеции, дерматита, склеродермии, острого или хронического иммунного заболевания, связанного с трансплантацией органов, псориатической артропатии, артропатии при язвенном колите, аутоиммунного буллезного заболевания, аутоиммунной гемолитической анемии, ревматоидного артрита, интерстициального легочного заболевания, ассоциированного с ревматоидным артритом, системной красной волчанки, легочного заболевания, ассоциированного с системной красной волчанкой, легочного заболевания, ассоциированного с дерматомиозитом/полимиозитом,

астмы, анкилозирующего спондилита (AS), легочного заболевания, ассоциированного с AS, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита типа 1 (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит), аутоиммунного гепатита типа 2 (гепатит с антителами к микросомам печени и почек), аутоиммунно-опосредованной гипогликемии, псориаза, псориаза типа 1, псориаза типа 2, бляшковидного псориаза, среднетяжелого или тяжелого хронического бляшковидного псориаза, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунной реакции против сперматозоидов, рассеянного склероза, острой ревматической лихорадки, ревматоидного спондилита, синдрома Шегрена,

легочного заболевания, ассоциированного с синдромом/болезнью Шегрена, аутоиммунной тромбоцитопении, нейровоспаления и болезни Паркинсона.

39. Способ по п. 32, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из воспаления, хронического воспаления, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита (UC) и болезни Крона.

40. Способ по п. 32, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита (UC) и болезни Крона.

41. Способ по п. 32, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из язвенного колита (UC) и болезни Крона.

42. Способ по п. 32, где заболевание, расстройство или медицинское состояние

выбрано из группы, состоящей из витилиго, атопического дерматита, очаговой алопеции, дерматита, склеродермии, псориаза, псориаза типа 1, псориаза типа 2, бляшковидного псориаза и среднетяжелого или тяжелого хронического бляшковидного псориаза.

43. Способ ингибирования JAK, включающий воздействие на рецептор JAK ингибитора JAK, где указанный ингибитор JAK имеет следующие физико-химические свойства:

концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл,

cLogP в диапазоне от около 0,1 до около 2,8,

коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,1 до около 2,5,

коэффициент проницаемости B–A в диапазоне от около 0,5 до около 20, и

tPSA в диапазоне от около 85 до около 120.

44. Способ по п. 43, в котором указанная концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

45. Способ по п. 43, в котором указанное значение cLogP находится в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

46. Способ по п. 43, в котором указанный коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

47. Способ по п. 43, в котором указанный коэффициент проницаемости B–A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

48. Способ по п. 43, в котором указанное значение tPSA находится в диапазоне от около 100 до около 120.

49. Способ по п. 43, в котором указанный ингибитор JAK дополнительно имеет следующие физико-химические свойства:

молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$,

число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3,

число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5, и

число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 3 до около 6.

50. Способ по п. 49, в котором указанная молярная масса находится в диапазоне от около 350 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

51. Способ по п. 49, в котором указанное число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

52. Способ лечения воспаления в желудочно-кишечном тракте пациента, включающий введение пациенту фармацевтически

эффективного количества ингибитора JAK, причем указанный ингибитор JAK имеет следующие физико-химические свойства:

концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл,

cLogP в диапазоне от около 0,1 до около 2,8,

коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,1 до около 2,5,

коэффициент проницаемости B–A в диапазоне от около 0,5 до около 20, и

tPSA в диапазоне от около 85 до около 120.

53. Способ по п. 52, в котором указанная концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

54. Способ по п. 52, в котором указанное значение cLogP находится в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

55. Способ по п. 52, в котором указанный коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

56. Способ по п. 52, в котором указанный коэффициент проницаемости B–A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

57. Способ по п. 52, в котором указанное значение tPSA находится в диапазоне от около 100 до около 120.

58. Способ по п. 52, в котором указанный ингибитор JAK дополнительно имеет следующие физико-химические свойства:

молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$,

число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3,

число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5, и

число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 3 до около 6.

59. Способ по п. 58, в котором указанная молярная масса находится в диапазоне от около 350 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

60. Способ по п. 58, в котором указанное число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

61. Ингибитор JAK, имеющий следующие физико-химические свойства:

концентрация в плазме в диапазоне от около 0,1 нг/мл до около 60 нг/мл,

cLogP в диапазоне от около 0,1 до около 2,8,

коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,1 до около 2,5,

коэффициент проницаемости B–A в диапазоне от около 0,5 до около 20, и

tPSA в диапазоне от около 85 до около 120.

62. Ингибитор JAK по п. 61, в котором указанная концентрация в плазме находится в диапазоне от около 10 нг/мл до около 20 нг/мл.

63. Ингибитор JAK по п. 61, в котором указанное значение cLogP находится в диапазоне от около 0,8 до около 1,4.

64. Ингибитор JAK по п. 61, в котором указанный коэффициент проницаемости A–B в присутствии ингибитора P-гликопротеина находится в диапазоне от около 0,6 до около 1,5.

65. Ингибитор JAK по п. 61, в котором указанный коэффициент проницаемости B–A находится в диапазоне от около 0,5 до около 5.

66. Ингибитор JAK по п. 61, в котором указанное значение tPSA находится в диапазоне от около 100 до около 120.

67. Ингибитор JAK по п. 61, дополнительно имеющий следующие физико-химические свойства:

молярная масса в диапазоне от около 300 г·моль$^{-1}$ до около 500 г·моль$^{-1}$,

число доноров водородной связи в диапазоне от около 2 до около 3,

число акцепторов водородной связи в диапазоне от около 4 до около 5, и

число способных к вращению связей находится в диапазоне от около 3 до около 6.

68. Ингибитор JAK по п. 67, в котором указанная молярная масса находится в диапазоне от около 350 г·моль$^{-1}$ до около 430 г·моль$^{-1}$.

69. Ингибитор JAK по п. 67, в котором указанное число

способных к вращению связей находится в диапазоне от около 5 до около 6.

70. Соединение по п. 23, представляющее собой:

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид и

его фармацевтически приемлемые соли и комбинации.

71. Соединение по п. 70, находящееся по меньшей мере в одной из форм 1s, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 2, 3b, 3c, 3d, 3e, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

72. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклопропилметил)ацетамид;

N-(2-цианоэтил)-2-(1-((1R,4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(цианометил)фенил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(оксазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)этансульфонамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиримидин-4-илметил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(*E*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

(*Z*)-*N*-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)-*N*'-гидроксибензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-

(((1S,3R,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)метил)ацетамид;

N-(2-циано-2-метилпропил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-цианобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((1H-пиразол-5-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-циклогексилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((3R,5R)-адамантан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-гидроксициклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклобутил)метил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиразин-2-илметил)ацетамид;

N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-2-(1-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклобутил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

N-(4-цианобензил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)мочевина;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-4-илметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((1S,4r)-4-(2-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-(пиридин-4-илокси)этил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-неопентилацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-фторбензил)ацетамид;

фенил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-

гидроксициклогексил)ацетамид;

N-бензил-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-гидрокси-3-фенилпирролидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1s,3r,5R,7S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамид;

N-(4-(цианометил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-имидазол-2-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид;

4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксиизобутиримидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-изобутилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4,4-диметилциклогексил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-фенилмочевина;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метокси-2-метилпропил)ацетамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(3,5-диметилциклогексил)ацетамид;

4-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)бензонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1-гидроксициклопропил)метил)ацетамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)ацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидрокси-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-бензоилфенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклопропилацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-2-циклогексил-N'-гидроксиацетимидамид;

4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензонитрил;

4-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензолсульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((триметилсилил)метил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(триметилсилил)циклогексил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3,3-диметилбутанимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)ацетамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-2-фенилацетимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамид;

1-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетил)пиперидин-4-карбонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2,3-дигидроксипропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

диэтил 4-(2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамидо)бензилфосфонат;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил фенилкарбамат;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклопропанкарбоксимидамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамид;

(Z)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-циклопропилацетимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(метоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидроксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

5-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиколинонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(тиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-(гидроксиметил)бензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)бензимидамид;

(EZ)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидрокси-3-метоксипропанимидамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((4-(4-

этинилбензоил)бензил)окси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-изопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((4-(4-этинилбензоил)фенокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-фтор-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((1S,4S)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-((1-гидроксициклогептил)метил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

изобутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

N-(2-цианоэтил)-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексанкарбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(3-циклопропил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)циклогексансульфонамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(пентафтор-λ^6-сульфанил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(2-метоксиэтил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(циклогексилметил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)бензамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)изобутиримидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)циклопропанкарбоксимидамид;

(3R,5R,7R,E*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-

1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)адамантан-1-карбоксимидамид;

(Z*)-N'-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метокси)-2-(пиперидин-1-ил)ацетимидамид;

неопентил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-(циклогексилметил)мочевина;

(3R,5R,7R)-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)адамантан-1-карбоксимидамид;

3-циано-N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)пропанамид;

трет-бутил ((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(азетидин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

3-(3-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)азетидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил(2-метоксиэтил)карбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((R)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(((S)-метил(оксо)(фенил)-λ^6-сульфанилиден)амино)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-ацетилпиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((3-циклопропил-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-

ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(оксазол-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-((*1r,4r*)-4-(триметилсилил)циклогексил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-(4-этинилбензоил)фенэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-3-изопропилмочевина;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-изопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(3-метоксипропил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-цианоциклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-циклопропил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

1-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-

карбоксамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(морфолин-4-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

этил 2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилоксазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(4-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-циклопропилацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-аминопиридин-3-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(8-хлор-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(8-бром-1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-8-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-7-метил-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

N-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((2-(2-метоксиэтокси)этокси)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1S,4r*)-4-(2-(2-((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(1-((1R4R)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил (3S,5S,7S)-адамантан-1-илкарбамат;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид;

N-((3R,5R,7R)-адамантан-1-илметил)-2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(4-цианофенил)ацетамид;

2-(1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-((*1r,4r*)-4-(2-(трет-бутоксиметил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

2-((*1r,4r*)-4-(2-((5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил)метил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)циклогексил)ацетонитрил;

(N-((1-((*1r,4r*)-4-(цианометил)циклогексил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)-N'-гидроксициклогексанкарбоксимидамид;

2-(4-(2-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(6H)-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-

ил)ацетонитрил;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-фенилацетамид;

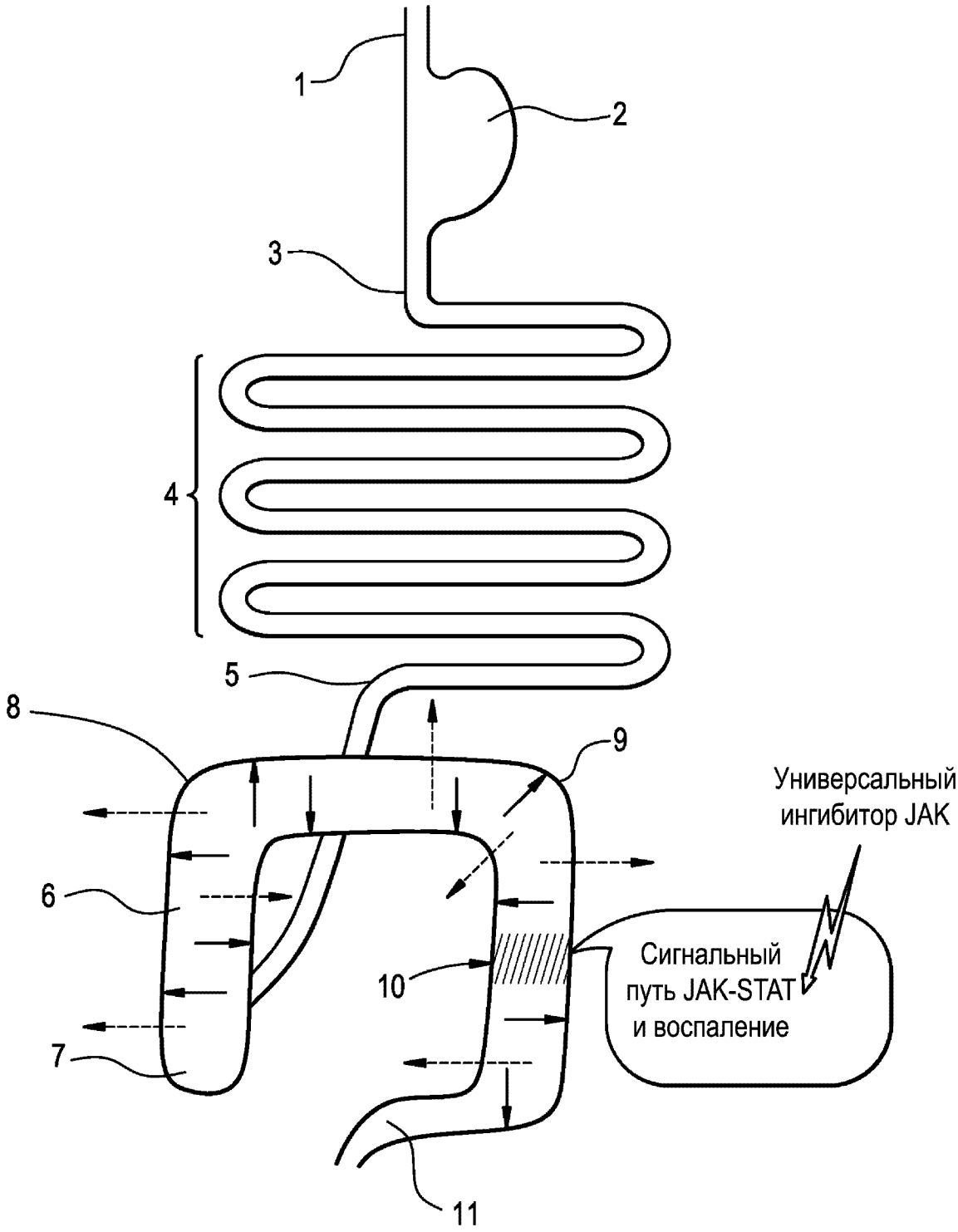
2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-(циклогексилметил)ацетамид;

2-(1-(4-(цианометил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-N-метилацетамид, и

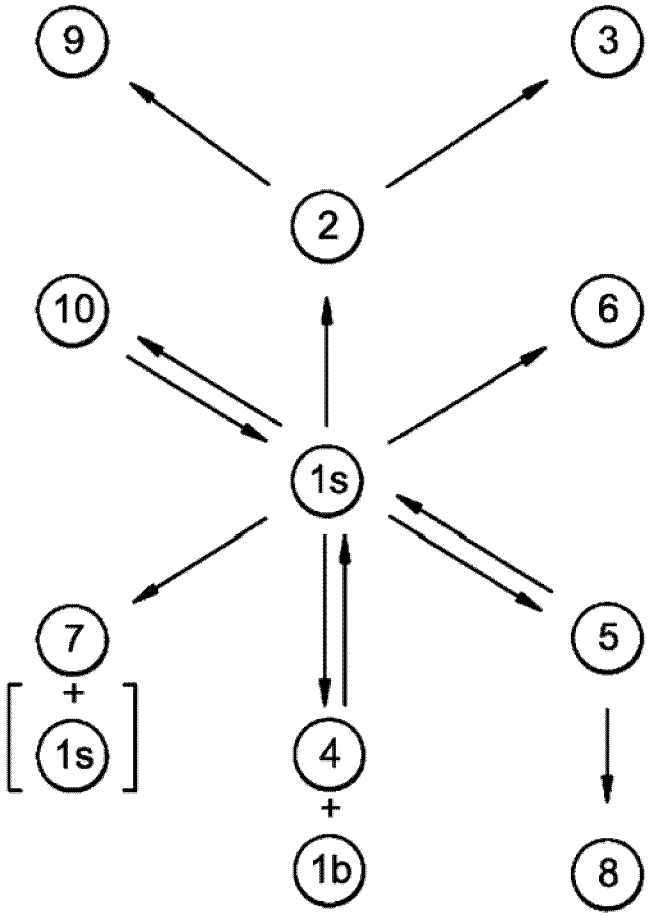
их фармацевтически приемлемых сокристаллов.

По доверенности

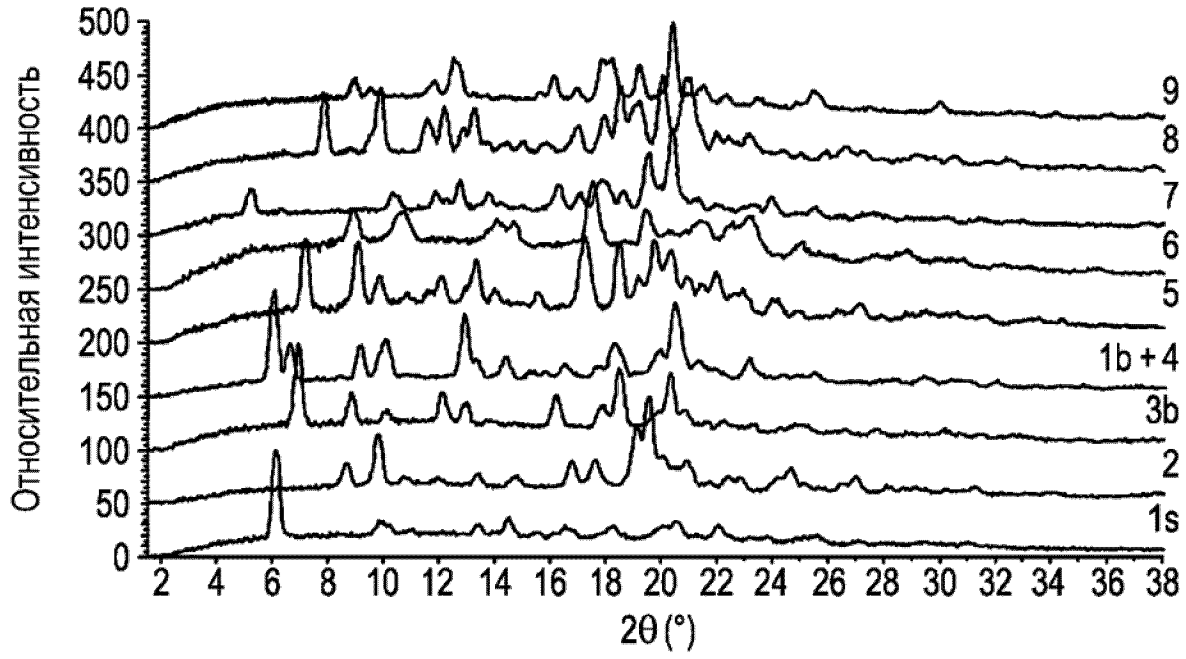
ФИГ. 1


1
2
3
4
5
8
9
Универсальный
ингибитор JAK
6
10
Сигнальный
путь JAK-STAT
и воспаление
7
11

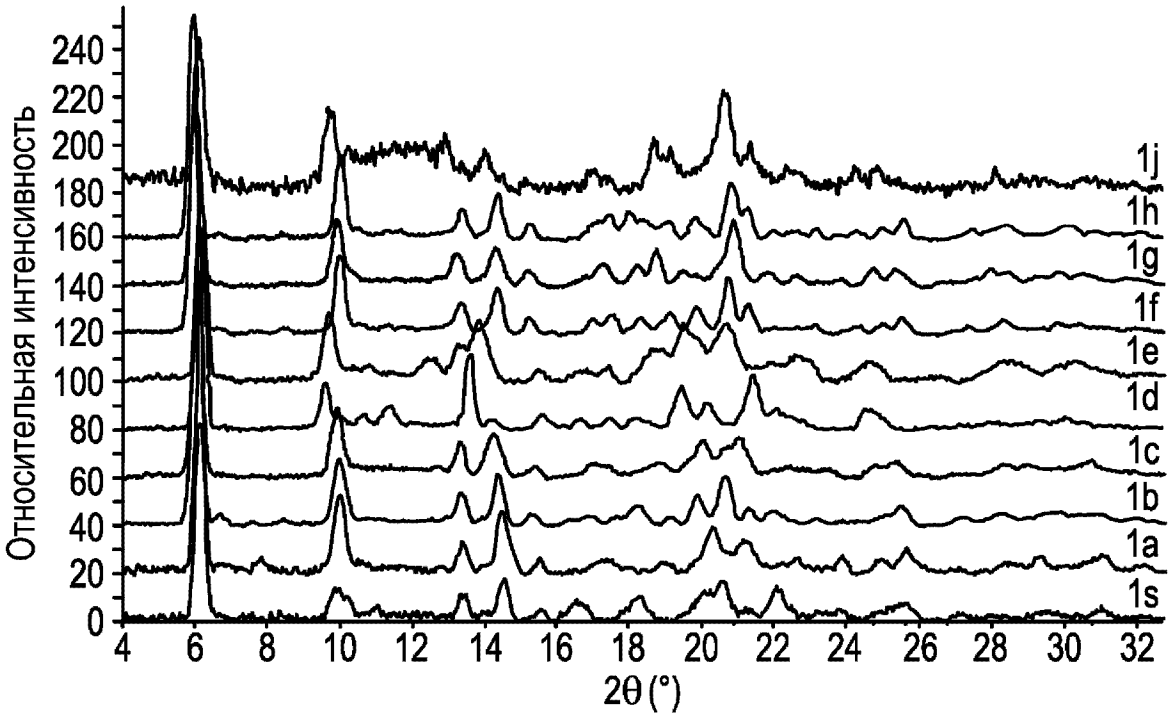
ФИГ. 2



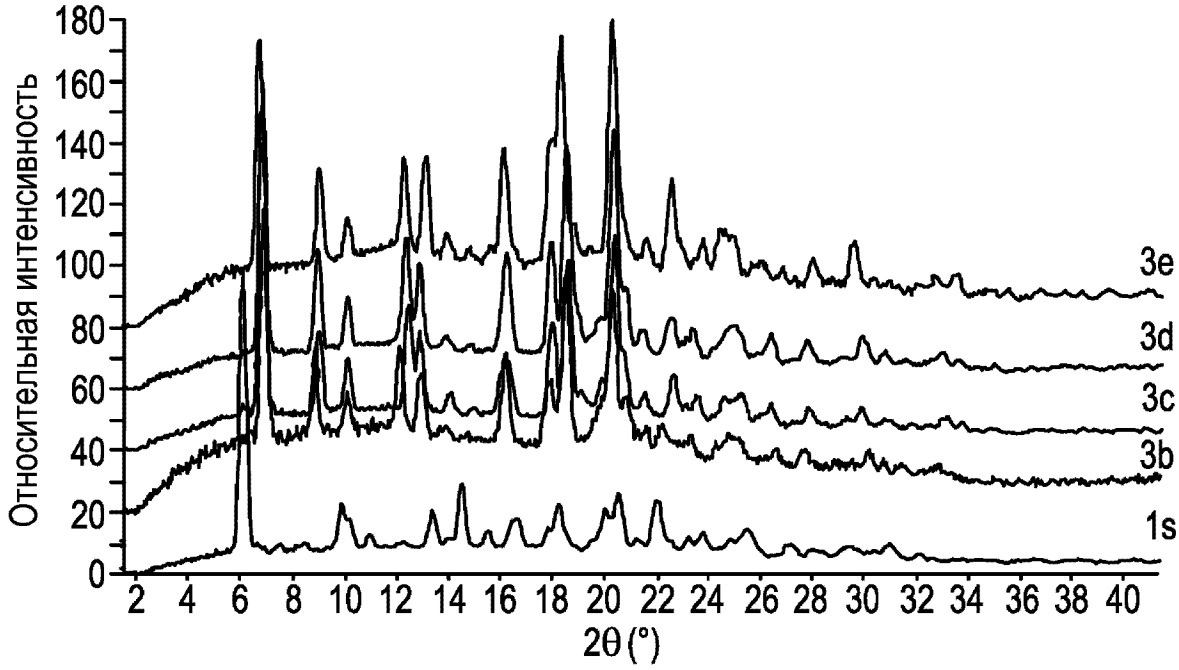
ФИГ. 3


Относительная интенсивность
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38
2θ (°)
9
8
7
6
5
1b + 4
3b
2
1s

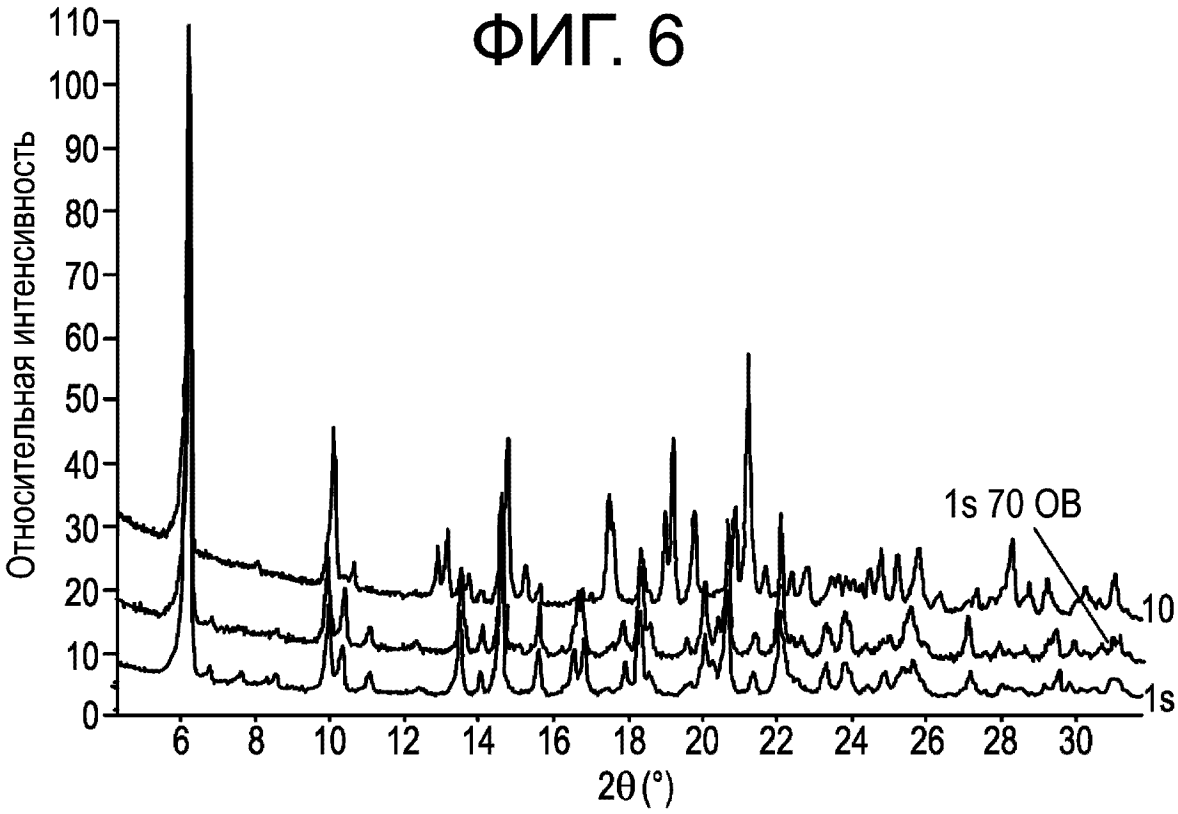
ФИГ. 4


Относительная интенсивность
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
2θ (°)
1j
1h
1g
1f
1e
1d
1c
1b
1a
1s

ФИГ. 5


Относительная интенсивность
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
2θ (°)
3e
3d
3c
3b
1s

ФИГ. 6


Относительная интенсивность
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
2θ (°)
1s 70 OB
10
1s